



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
Ankara Şehir Hastanesi

T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ
RADYOLOJİ KLİNİĞİ

REKÜRREN GBM OLGULARINDA rCBV VE DCE
PERFÜZYON PARAMETRELERİ İLE GENETİK VE
İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BİYOBELİRTEÇ
DURUMUNUN BELİRLENMESİ

HAZIRLAYAN

Dr. EMRE ALP

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA 2020



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
Ankara Şehir Hastanesi

T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ
RADYOLOJİ KLİNİĞİ

REKÜRREN GBM OLGULARINDA rCBV VE DCE
PERFÜZYON PARAMETRELERİ İLE GENETİK VE
İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BİYOBELİRTEÇ
DURUMUNUN BELİRLENMESİ

HAZIRLAYAN

Dr. EMRE ALP

TEZ DANIŐMANI

Prof. Dr. Hatice Gl HATIPOĞLU ÇETİN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA 2020

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimin süresince üzerimde büyük emeği olan tez danışmanım Prof. Dr. Hatice Gül HATİPOĞLU ÇETİN'e, değerli hocalarıma ve yoğun çalışma temposunda birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma,

Her türlü konuda desteğini esirgemeyen değerli hocam Doç.Dr.Semra DURAN'a

Teknik konularda ve diğer bir çok konuda fazlasıyla yardımcı olan ve emeği geçen teknisyenimiz Mehmet COŞKUN'a,

Tezimin hazırlanmasında yardımcı olan patoloji kliniğinden, değerli hocam Doç. Dr. Servet GÜREŞÇİ'ye

Sevgili eşim değerli meslektaşım Gizem Tuğçe ALP'e ve bu süreçte aramıza katılan sevgili kızım Lina Özüm ALP'e

Beni yetiştiren ve bugünlere gelmemde büyük özverilerde bulunan annem Gülbeyaz ALP, Babam Kuddis ALP, kardeşlerim Cennet Eda BAŞ ve Kemal ALP'e teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
RESİM LİSTESİ	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.1. Santral Sinir Sistemi Tümörleri.....	5
2.2. Santral Sinir Sistemi Tümörlerinin Sınıflaması(2016) ve Derecelendirilmesi	6
2.3 Glioblastom	10
2.3.1 Glioblastom Histopatolojisi.....	14
2.3.2 Glioblastomun Moleküler Sınıflaması	16
2.3.3 Glioblastom ve İmmunohistokimyasal Değişiklikler.....	18
2.3.3.1 IDH Geni ve Gliomadaki Rolü	19
2.3.3.2 p53 Tümör Supresyon Yolu ve Gliomadaki Rolü.....	21
2.3.3.3 ATRX ve Gliomadaki Rolü	22
2.3.3.4 Ki-67 Proliferasyon İndeksi ve Gliomadaki Rolü.....	23
2.3.4. Glioblastomda Radyolojik Özellikler.....	24
2.3.5 Glioblastom Tedavisi	27
2.3.5.1 Cerrahi.....	27
2.3.5.2 Radyoterapi	27
2.3.5.3 Kemoterapi	28
2.3.6. Glioblastomun Tedavi Sonrasında Takibi, Gerçek ve Psödoprogresyon.....	29
2.3.7 Perfüzyon MRG	30

2.3.7.1. Dinamik Susseptibilite Kontrast MR Perfüzyon (DSC Perfüzyon)	32
2.3.7.2 T1 Ağırlıklı Dinamik Kontrastlı Perfüzyon Görüntüleme (DCE Perfüzyon)	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1.Çalışma Kapsamı Ve Hasta Seçimi.....	38
3.2.Mrg Protokolü Ve Değerlendirme.....	39
3.3.Genetik Ve İmmunohistokimyasal Değerlendirme.....	41
4. İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME	43
5. BULGULAR	44
6. TARTIŞMA	56
7. SONUÇ	67
8. KAYNAKLAR	68
9. ÖZGEÇMİŞ	90
10. EKLER.....	91
10.1. T.C. Sbü Ankara Şehir Hastanesi Etik Kurul Onayı	91
10.2. T.C Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Akademik Kurul Onayı.....	92

SİMGELER VE KISALTMALAR

BT	:Bilgisayarlı Tomografi
DSÖ	:Dünya Sağlık Örgütü
DCE	:Dinamik Kontrastlı T1 Perfüzyon
DSC	:Dinamik Duyarlılık Kontrastlı T2* Perfüzyon
FLAIR	:Fluid Attenuated Inversion Recovery
GBM	:Glioblastom
IDH	:İzositrat Dehidrogenaz
MRG	:Manyetik Rezonans Görüntüleme
PACS	:Picture Archiving and Communication System
Rcbv	:Göreceli Serebral Kan Hacmi
ROI	:Region of Interest
WHO	:World Health Organization

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. DSÖ 2016 Santral Sinir Sistemi Tümörleri Sınıflandırması	7
Tablo 2. Santral sinir sistemi glial tümörlerin derecelendirilmesi (DSÖ, 2016)	8
Tablo 3. St. Anne Mayo Sınıflaması	9
Tablo 4. Konvansiyonel MR Çekim Protokolü	39
Tablo 5. Cinsiyete Göre Populasyon Dağılımı	44
Tablo 6. IDH Mutasyon Durumuna Göre Populasyon Dağılımı	44
Tablo 7. ATRX Mutasyon Durumuna Göre Populasyon Dağılımı	44
Tablo 8. P53 Mutasyon Durumuna Göre Populasyon Dağılımı	45
Tablo 9. Vaka Parametrelerinin Genel Dağılımı	45
Tablo 10. Cinsiyete Göre IDH Mutasyon Durumu	46
Tablo 11. ATRX - IDH Mutasyonu İlişkisi	46
Tablo 12. P53 – IDH Mutasyonu İlişkisi	47
Tablo 13. Cinsiyete Göre ATRX Mutasyon Durumu	47
Tablo 14. P53 – ATRX Mutasyonu İlişkisi	48
Tablo 15. Cinsiyete Göre P53 Mutasyon Durumu	48
Tablo 16. Yaş, Ki-67, Perfüzyon Parametrelerine Göre IDH Mutasyon Durumu ..	49
Tablo 17. Yaş, Ki-67, Perfüzyon Parametrelerine Göre ATRX Mutasyon Durumu	50
Tablo 18. Yaş, Ki-67, Perfüzyon Parametrelerine Göre P53 Mutasyon Durumu ..	51
Tablo 19. ROC eğrisi altında kalan alan ve Youden İndeksi	52
Tablo 20. Ölçüm Değerlerinin Korelasyon Grafiği	53

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Astrositik ve Oligodendroglial Tümör Gelişimi Modeli.	17
Şekil 2. Tofts'un Klasik DCE MRG modeli	35
Şekil 3. Hasta Seçim ve Takip Şeması.....	38
Şekil 4. Kep değişkeni ile IDH pozitifliğini öngören ROC eğrisi	52
Şekil 5. rCBV ve Ve Korelasyonunu Gösteren Nokta Grafiği	55



RESİM LİSTESİ

Resim 1. Farklı Olgularda FLAIR Ve Kontrastlı T1 Sekansları Yardımıyla T1 Perfüzyon Parametrik Haritalandırma.....	57
Resim 2. Farklı Olgularda FLAIR Ve Kontrastlı T1 Sekansları Yardımıyla T1 Perfüzyon Parametrik Haritalandırma.....	57
Resim 3. Resim 2'deki Hastaya Ait DSC Perfüzyon Parametrik Haritaları	58
Resim 4. Rekürren GBM Olgusunda DSC Perfüzyon Parametrik Haritaları	59
Resim 5. Resim 4'teki Hastaya Ait DCE Perfüzyon Parametrik Haritaları.....	59
Resim 6. Rekürren GBM Olgularında Aksiyel Kep Haritalaması.....	60
Resim 7. Rekürren GBM Olgularında Aksiyel IAUGC Haritalaması.....	61
Resim 8. Rekürren GBM Olgularında Aksiyel CER Haritalaması.....	61
Resim 9. Rekürren GBM Olgularında Aksiyel Ktrans Haritalaması.....	62
Resim 10. Rekürren GBM Olgularında Aksiyel Max Slope Haritalaması	62
Resim 11. Rekürren GBM Olgularında Aksiyel Ve Haritalaması.....	63
Resim 12. Rekürren GBM Olgularında Aksiyel CBV Haritalaması, 3D T1(Bravo)-FLAIR Sekansları ve Füzyon Yardımıyla Ölçüm Teknikleri	64
Resim 13. Rekürren GBM Olgusunda DCE Perfüzyon Ve Değişkeni Parametrik Haritası ile Kontrastlı T1 Görüntülerin Füzyonu	64

ÖZET

Bu çalışmada klinik kötüleşme ve gerçek progresyon gibi nedenlerle Glioblastom(GBM) tanısı ile tekrar opere olan ve operasyon sonucunda patolojik materyali rekürren tümör dokusu ile uyumlu Dünya Sağlık Örgütü 2016 sınıflamasında belirtildiği gibi sistemde entegre tanısı bulunan operasyon öncesinde Dinamik Kontrastlı(DCE) ve Dinamik Susseptibilite Ağırlıklı Kontrastlı(DSC) perfüzyon MR incelemeleri bulunan olgularda genetik ve immunohistokimyasal biyobelirteçler ile perfüzyon parametrelerinin ilişkisi değerlendirildi. Çalışmamızda öncelikle biyobelirteçlerin perfüzyon parametreleri ile ayrımı değerlendirilmiştir. İkincil olarak rekürren GBM olgularında rCBV ile DCE perfüzyon parametreleri arasındaki korelasyon araştırılmıştır. Retrospektif yolla yapılan bu çalışmada, paramanyetik etki ve hareket artefaktları gibi çekim tekniği etkenleri olan, patolojik preparatı yetersiz, entegre tanı konulamamış ve DSÖ 2016 sınıflaması dışında kalan hastalar çalışma dışında bırakılmış olup 47 olgu çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların DCE ve DSC perfüzyon incelemeleri deneyimli nöroradyolog eşliğinde kontrastlı T1 ve FLAIR incelemede progresyon gösteren tümör dokusu üzerinde en yüksek değerlerin ölçüldüğü ROI'ler elde edilerek parametrik değerlere ulaşıldı. rCBV için internal kontrol noktası kontralateral beyaz cevher seçildi ve düzeltme yapıldı.

İstatiksel değerlendirme sonucunda Kep ortalaması IDH wild tipte IDH mutant gruba göre daha fazla olup istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur($p<0,001$). Bulgu bu çalışmada elde edilen önemli radyogenomik veriyi oluşturmuştur. Kep değişkeni ile IDH pozitifliğini öngören ROC eğrisinde eğri altında kalan alan %93,6 olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). Youden indeksine göre cut off belirlenmiş olup en yüksek Youden indeksi değerine(0,776) karşılık gelen 0,450 Kep değeri cut off olarak belirlenmiştir. IDH pozitifliğini tahmin etmede Kep 0,450 ve altındaki değerleri cut off olarak aldığımızda sensitivite %85, spesifite %92,6 olarak tespit edilmiştir.

Yaş ortalamaları için bakıldığında IDH wild olan grubun IDH mutant olan gruba göre ve ATRX mutasyonu (-) grubun ATRX mutasyonu (+) gruba göre yaş ortalamasının daha yüksek olduğu tespit edilmiş olup bulgular istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Ki-67 proliferasyon indeksi değeri ile p53 mutasyonu arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmıştır. P53 mutasyonu (+) olan olgularda Ki-67 değeri daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Bu çalışmada rekürren GBM olgularında Kep değerinin IDH mutasyonu durumunu değerlendirmede önemli bir MR perfüzyon parametresi olduğu bulunmuştur. Ayrıca rekürren GBM olgularında herhangi bir neden ile DSC perfüzyon incelemesi yapılamadığı durumlarda ya da artefaktların neden olduğu inceleme zorluğu oluşturan durumlarda DCE perfüzyon parametrelerinden Ve değerinin GBM olgularının takibinde rCBV ile yüksek korelasyon gösterdiği, IDH ve ATRX mutasyon durumlarının yaş ile kuvvetli bir ilişki gösterdiği ve p53 mutasyonu pozitif olgularda Ki-67 değerinin yüksek olduğu bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: GBM, rekürren, radyogenomik, IDH, ATRX, Ki-67, MR, Perfüzyon MR, DCE, DSC, Kep, Ktrans, Ve, Max slope, IAUGC, CER, rCBV

ABSTRACT

In this study, cases operated with a pre-diagnosis of recurrent Glioblastoma(GBM) due to clinical deterioration and true progression included and the relationship between genetic-immunohistochemical biomarkers and Dynamic Contrast Enhancement(DCE) and Dynamic Susceptibility-weighted Contrast (DSC) perfusion parameters were examined. In these cases as a result of the operation, the pathological material compatible with recurrent GBM was determined by the World Health Organization Central Nervous System Tumors Classification 2016 scheme. In our study, the distinction of biomarkers with perfusion parameters was evaluated first. The correlation between rCBV and DCE perfusion parameters was investigated secondary in recurrent GBM cases. In this retrospective study technique factors such as paramagnetic effect and motion artifacts, with insufficient pathological material, patient without integrated diagnosis and not conformed WHO 2016 classification were excluded from the study and 47 cases included.

Parametric values were obtained on the tumor tissue showing progression in postcontrast T1 and FLAIR examination in which the highest values were measured by ROIs in the DCE and DSC perfusion examinations of the patients included. Internal control point contralateral white matter was selected for rCBV and correction was made.

As a result of statistical evaluation, K_{ep} mean was higher in IDH wild type than IDH mutant group and it was found statistically significant($p < 0,001$). This finding produced important radiogenomic data obtained in this study. The area under the curve in the ROC curve that predicts IDH positivity with the K_{ep} variable is 93.6% and is statistically significant($p < 0,001$). Cut off is determined according to Youden index and 0.450 K_{ep} value corresponding to the highest Youden index value (0.776) is determined as cut off. In predicting IDH positivity when K_{ep} was taken as 0.450 and below this value sensitivity was determined as 85% and specificity as 92.6%

IDH wild group was elder than the IDH mutant group and similarly ATRX mutation (-) group was elder than the ATRX mutation (+) group, and the findings were statistically significant ($p < 0,05$). A statistically significant relationship was detected between the Ki-67 proliferation index value and the p53 mutation. Ki-67 value was higher in patients with P53 mutation (+) ($p < 0.05$)

In this study, it was found that Kep value is an important MR perfusion parameter in evaluating IDH mutation status in recurrent GBM cases. In addition, in cases of recurrent GBM cases, when DSC perfusion examination cannot be performed for any reason, or in situations that cause examination difficulty caused by artifacts, V_e values which contained DCE perfusion parameters are highly correlated with rCBV values in the follow-up of recurrent GBM cases. IDH and ATRX mutation states show a strong relationship with age. It was found that Ki-67 value was high in p53 mutation positive cases.

Keywords: GBM, recurrent, radiogenomic, IDH, ATRX, p53, Ki-67, MR, Perfusion, DCE, DSC, Kep, Ktrans, V_e , Maxslope, IAUGC, CER, rCBV

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Gliomlar, erişkinde en sık görülen beyin tümörleridir. Bu tümörlerin yüksek veya düşük dereceli (derece I-II düşük derece; derece III-IV yüksek derece) olmaları tedavi planlaması ve takip algoritmasını değiştirmektedir. Bu nedenle görüntülemelerinde konvansiyonel ve perfüzyon MRG (manyetik rezonans görüntüleme) gibi görüntüleme teknikleri kullanılmakta ve noninvaziv yolla operasyon öncesi doğru histopatolojik tanıyı yakalaması ve takiplerde gerçek progresyonu ayırt etmesi beklenmektedir.

Glioblastoma(GBM) yetişkinlerin en sık görülen primer malign beyin tümörü olup oldukça agresif seyirlidir(1, 2). Cerrahi rezeksiyon, lokal radyoterapi ve sistemik kemoterapiyi içeren multimodal agresif tedaviye rağmen, tanıdan sonraki medyan sağkalım süresi hala sadece 12 aydır(3). Tümör rezeksiyonu derecesi geleneksel olarak gros total rezeksiyon, subtotal rezeksiyon, kısmi rezeksiyon ve biyopsi ile örnekleme kategorilerine ayrılmıştır(4). GBM'nin terapötik müdahaleye direncinin ana nedenlerinden biri, geleneksel adından da anlaşılabilir gibi tümörün karmaşık paternidir; psödopalizatlanan nekroz, pleomorfik çekirdekli hücreler ve mikrovasküler proliferasyon bölgeleri ile histolojik olarak karmaşık formlu olmasıdır(5).

GBM'ler primer ve sekonder GBM'ler olarak sınıflandırılır. Primer GBM'ler, daha az malign prekürsör lezyondan klinik veya histolojik kanıt olmaksızın de novo olarak gelişir. Bunun aksine, sekonder GBM düşük dereceli difüz astrositom veya anaplastik astrositom gibi tümörlerden ilerleyen zamanla birlikte gelişir(6). Genç hastalarda ortaya çıkarlar, daha az nekroz derecesine sahiptirler, tercihen frontal lobda bulunurlar ve önemli ölçüde daha iyi bir prognoz taşırlar(7). 2008 yılında, genom sekanslama çalışması, GBM'nin% 12 örneğinde izositrat dehidrojenaz - 1'i (IDH1) kodlayan bir gende kodon 132 üzerinde somatik mutasyonlar tespit etti(8). Genetik kanıtlar, izositrat dehidrojenazdaki (IDH1) mutasyonların çoğunun ikincil GBM'yi tanımlamak için kullanılabilirliğini düşündürmektedir. *IDH1* mutasyon durumu gliomu olan hastalarda bağımsız bir prognostik faktördür(9). IDH1

mutasyonları, prekürsör düşük dereceli yaygın astrositomlarda ve oligodendrogliomalardaki en erken saptanabilir genetik değişikliktir ve bu tümörlerin primer glioblastomlardan farklı olan nöral prekürsör hücrelerden türediğini gösterir(7). IDH mutasyonu ve 1p / 19q kodlama durumları, düşük dereceli gliomaların biyolojik özelliklerini (DNA metilasyonu, mRNA, DNA kopya sayısı ve mikroRNA) histolojik sınıflardan daha güvenilir bir şekilde göstermektedir (10). Bu bağlamda, artık diffüz gliomlar için kullanılan dört moleküler parametre IDH mutasyonlarının yokluğu / varlığı, 1p / 19q kromozomları kodelesyonu, TP53 mutasyonu ve ATRX kaybıdır (11).

Beyin tümörleri ile ilgili son yıllarda artan moleküler ve genetik çalışmalar net bir şekilde şunu göstermiştir; histogenetik ve patolojik sonuçlar tümörün biyolojik davranışını, tedaviye yanıtını ve sağkalımı belirlemede en önemli bileşenlerdir.

Hollanda'nın Haarlem şehrinde 2014 yılında Uluslararası Nöropatoloji Topluluğu (ISN) tarafından; Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ) Santral Sinir Sistemi(SSS) tümörleri sınıflamasında genetik ve moleküler verinin kılavuzlara dahil edilmesi ve entegre tanı ifadesinin gerekliliği savunulmuştur. Entegre tanı histolojik varyant, DSÖ derecesi ve moleküler bilgiyi içeren karmaşık bir veriyi içerir(12).

DSÖ 2016 sınıflamasında histopatolojik fenotiplerin yanı sıra moleküler genetik fenotipler de göz önünde bulundurulmaktadır. En sık kullanılan moleküler belirteçler IDH (izositrat dehidrogenaz) mutasyonu ve 1p/19q kodelesyonun araştırılmasıdır(13, 14).

Gelişmiş görüntüleme tekniklerinin birçoğu radyasyon nekrozu ve nüks glioblastomu ayırt etme girişiminde kullanılmıştır. Dinamik kontrastlı MRI (DCE-MRI) ve dinamik duyarlılık kontrastlı MRI (DSC-MRI) gibi perfüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme teknikleri, glioma yönetimi için vasküler hemodinamikler hakkında bilgi verebilen güçlü görüntüleme biyobelirteçleri olarak çok fazla potansiyel göstermiştir (15-17). Dinamik susseptibilite perfüzyon (DSC) T2 * ağırlıklı perfüzyon MR görüntüleme olup, göreceli serebral kan hacmi (CBV)

haritaları kullanarak tümör nüksünü radyasyon nekrozundan ayırt etmeyi mümkün kılmıştır (18). Ayrıca glioma derecelendirmesinde rCBV değeri oldukça iyi bir noninvaziv göstergedir(19). Dinamik duyarlılık T2 ağırlıklı perfüzyon MR görüntüleme (DSC) ile karşılaştırıldığında, dinamik kontrastlı T1 ağırlıklı perfüzyon MR görüntüleme (DCE), cerrahi ile ilişkili artefaktlara karşı daha az duyarlıdır ve yüksek uzaysal çözünürlüğü ile tedavi sonrası beyin tümörünün vasküler mikroçevresinin doğru karakterizasyonunu sağlar(20). DCE perfüzyon MR görüntülemesi, neovaskülarizasyonda mikrosirkülasyon fizyolojisini değerlendirmek için kayda değer yarar göstermiştir (21). Ktrans, Ve, Kep, Maxslope, CER, IAUGC gibi birbirinden farklı parametreler ile çok bileşenli ve kapsamlı değerlendirme yapmak DCE perfüzyon sayesinde mümkün olmuştur.

DSC MR incelemenin benzer başarıları moleküler biyobelirteçler üzerinde de, öncelikle IDH statüsü üzerinde gösterdiği çalışmalarda belirtilmiştir(22). Ayrıca bazı konvansiyonel MRG bulgularının IDH mutasyonunun varlığını belirlemede etkin olduğu belirtilmektedir(23). Yeni çalışmalarda IDH gen mutasyonu ile DCE MR parametreleri arasındaki ilişkiyi araştırmaya başlamıştır ve preoperatif dönemde quantitative ve semiquantitative parametreler ile yüksek dereceli gliomalarda gen mutasyonunda doğru tanının verilebileceğine dair literatür bilgisi mevcuttur, ayrıca histogram DCE-MRG'nin, farklı moleküler tiplerin tanımlanmasında ve gliomanın prognoz değerlendirmesi için iyi bir teşhis performansı gösterdiği bazı çalışmalarda belirtilmiştir(24, 25). Onkolojide uygulanması özellikle yaygındır ve hem tümör ilerlemesinin hem de tedavi yanıtının non-invaziv yolla değerlendirilmesi için önerilmektedir(26).

Perfüzyon ağırlıklı MRI görüntüleme parametreleri ile gliomaların moleküler özellikleri arasındaki ilişkiyi noninvaziv olarak araştıran uygulama spektrumu hızla genişlemektedir(22, 27-29)

Bu çalışmadaki amacımız patolojik olarak kanıtlanmış rekürren glioblastoma tanımlı hastalarda immunohistokimyasal bulgular ve moleküler biyobelirteç

(IDH,p53,ATRX ve Ki-67) durumlarını, rCBV ve dinamik kontrastlı (DCE) MR perfüzyon incelemelerine ait parametreler ile ayırım gücünü değerlendirmektedir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Santral Sinir Sistemi Tümörleri

Beyin tümörleri fokal veya jeneralize nörolojik semptomlara neden olabilir. Jeneralize semptomlar kafa içi basınç artışı ve baş ağrısından oluşur ve hastalık şiddetlendiğinde ise bulantı, kusma, ve altıncı sinir felci görülebilir. Hemiparezi ve afazi gibi fokal belirtiler ve bulgular, tümörün intrakraniyal lokalizasyonunu yansıtır(30). En sık görülen beyin malignitesi metastatik tümörler olup sıklıkla küçük hücreli dışı akciğer kanseri (% 40-% 50), meme kanseri (% 15-% 25) ve melanom (% 5-% 20) primer tümör kitlesini oluşturur(31).

Primer beyin tümörleri intraaksiyal ve ekstraaksiyal tümörler olarak iki grupta incelenmekte olup kranyum içerisinde bulunan glial doku, meninksler, damarlar veya nöronlardan kaynaklanabilirler.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 1979 yılında santral sinir sistemi tümörlerinin ilk sınıflandırılması yayınlanmış, 1993, 2007 ve son olarak 2016 yılında revize edilmiştir. Geçen yüzyıl boyunca, beyin tümörlerinin sınıflandırılması büyük ölçüde histogenez kavramlarına bakılarak tümörlerin varsayılan hücrelerle mikroskobik benzerliklerine ve varsayılan farklılaşma düzeylerine dayandırılmıştır(11).

2.2. Santral Sinir Sistemi Tümörlerinin Sınıflaması(2016) ve Derecelendirilmesi

Geçmişte, beyin tümörlerinin sınıflandırılması histogenez kavramlarına dayanarak; bu histolojik benzerliklerin karakterizasyonu ise öncelikle hematoksinin ve eozinle boyanmış bölümlerdeki ışık mikroskopik özelliklerine, soy ile ilişkili proteinlerin immünohistokimyasal ekspresyonuna ve ultrastrüktürel karakterizasyona bağlı olmuştur.

Son yirmi yıl boyunca yapılan çalışmalar, yaygın ve bazı daha nadir beyin tümörü oluşumlarında tümör oluşumunun genetik temelini açıklığa kavuşturmuş ve elde edilen veriler ile bu tümörlerin sınıflandırılmasına katkıda bulunmuştur(32).

Mevcut güncelleme(DSÖ 2016 Santral Sinir Sistemi Tümörlerinin Sınıflaması ve Derecelendirilmesi) , santral sinir sistemi (SSS) tümör varlıklarının sınıflandırmasına moleküler parametreler eklenerek, tamamen mikroskopi temelli asırlık tanı prensibi sonlanmıştır(11). 2016 güncellemesi 2007 DSÖ Santral Sinir Sistemi Tümörlerinin Sınıflaması ve Derecelendirilmesi ' dan çok sayıda farklılık içermektedir .

Pratikte en önemli fark, düşük dereceli gliomların büyük çoğunluğunda ve yüksek dereceli gliomların az kısmında IDH1 ve IDH2 mutasyonlarının tespit edilmesiydi. Bu mutasyonların anjiogeneziste önemli bir rol oynadığını, tümör üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu ve ayrıca prognostik değere sahip olduğunu son çalışmalar göstermektedir(33).

DSÖ tarafından 2016 yılında yayımlanan SSS tümörlerinin yeni sınıflaması tablo üzerinde gösterilmiştir. 2016 sınıflamasıyla birlikte tümör gruplarının objektif olarak tayini ile hastaların tedavilerinin spesifize edilmesi, araştırmaların daha iyi planlanması ve epidemiyolojik çalışmaların sınırlarının net çizilebilmesi amaçlanmaktadır (32).

Tablo 1. DSÖ 2016 Santral Sinir Sistemi Tümörleri Sınıflandırması

<p>DİFFÜZ ASTROSİTİK VE OLİGODENDROGLİAL TÜMÖRLER</p> <p>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 Epiteloid glioblastom Glioblastom, IDH-mutant Glioblastom, NOS Diffüz midline gliom, H3 K27M-mutant Oligodendrogliom, IDH-mutant ve 1p/19q kodelesyonu gösteren Oligodendrogliom, NOS Anaplastik oligodendrogliom, IDH-mutant ve 1p/19q-kodelesyonu gösteren Anaplastik oligodendrogliom, NOS Oligoastrozitoma, NOS Anaplastik oligoastrozitoma, NOS</p>	<p>DİĞER ASTROSİTİK TÜMÖRLER</p> <p>Pilositik astrositom Pilomiksoid astrositom Subependimal dev hücreli astrositom Pleomorfik ksantoastrozitom Anaplastik pleomorfik ksantoastrozitom</p> <p>EPENDİMAL TÜMÖRLER</p> <p>Subependimoma Miksopapiller ependimoma Ependimoma Papiller ependimoma Şeffaf hücreli ependimoma Tanisitik ependimoma Ependimoma, RELA füzyon pozitif Anaplastik ependimom</p> <p>DİĞER GLİOMLAR</p> <p>Üçüncü ventrikülün koroid gliomu Anjiosentrik gliom Astroblastom</p>
---	--

Tablo 2. Santral Sinir Sistemi Glial Tümörlerin Derecelendirilmesi (DSÖ, 2016)

DİFFÜZ ASTROSİTİK VE OLİGODENDROGLİAL TÜMÖRLER	
Diffüz astrositom, IDH-mutant	II
Anaplastik astrositom, IDH-mutant	III
Glioblastom, IDH-wild tip	IV
Glioblastom, IDH-mutant	IV
Diffüz midline gliom, H3 K27M-mutant	IV
Oligodendrogliom, IDH-mutant ve 1p/19q kodelesyonu gösteren	II
Anaplastik oligodendrogliom, IDH-mutant ve 1p/19q-kodelesyonu gösteren	III
DİĞER ASTROSİTİK TÜMÖRLER	
Pilositik astrositom	I
Subependimal dev hücreli astrositom	I
Pleomorfik ksantoastrositom	II
Anaplastik pleomorfik ksantoastrositom	III
EPENDİMAL TÜMÖRLER	
Subependimoma	I
Miksopapiller ependimoma	I
Ependimoma	II
Ependimoma, RELA füzyon pozitif	II/III
Anaplastik ependimom	III
DİĞER GLİOMLAR	
Anjiosentrik gliom	I
Üçüncü ventrikülün koroid gliomu	II

Daumas-Duport sınıflandırması ya da daha çok bilinen adıyla St. Anne Mayo sınıflaması 1988 yılında ilk kez dile getirilmiş olup gliomların derecelendirmesinde en sık kullanılan yöntemdir. Gliomlar dört morfolojik kriterin varlığının veya yokluğunun tanınmasına bağlı 4 dereceye ayrılır: nükleer atipi, mitoz, endotel proliferasyonu ve nekroz(34).

Tablo 3. St. Anne Mayo Sınıflaması

St. Anne Mayo Sınıflaması	
0 Kriter	Grade 1
1 Kriter	Grade 2
2 Kriter	Grade 3
3 veya 4 Kriter	Grade 4
Kriterler : Nükleer atipi, mitoz, endotel proliferasyonu ve nekroz	

Malign gliomalar, glioblastomalar, anaplastik astrositomlar, anaplastik oligodendrogliomalar gibi daha sık görülen tümörler ve anaplastik oligoastrositomlar, anaplastik ependimomlar, anaplastik gangliogliomalar gibi daha az yaygın tümörlerden oluşur. Malign gliomalar oldukça yüksek morbidite ve mortaliteye sebebidir. En uygun tedavide bile medyan sağkalım glioblastomlar için sadece 12-15 ay ve anaplastik gliomlar için 2-5 yıldan daha uzun değildir. Bununla birlikte, görüntüleme verilerinin analizindeki son gelişmeler, tümörlerin daha erken tespitine ve daha erken tedavi ile tümör yanıtına yol açarak onkologlara tedavi yönetimi için sağlanan zaman aralığını genişletti. İlâveten, genetik ve direnç mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasına yardımcı olmuştur. Moleküler görüntüleme, hücrenin metabolizmasını, hücre çoğalmasını ve apoptozu tedaviye erken yanıt ölçmek için uygundur; kantitatif görüntüleme biyobelirteç değerlendirmesinin klinik çalışmaların erken evresine başarılı bir şekilde entegre edilmesinin yeni tedavileri test etmek ve daha da önemlisi hasta yönetimini kolaylaştırmak adına yeni bir method sergileyeceği düşünülmektedir(35).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), astrositomları histolojisine, tümörlerin en malign bölgesine göre derecelendirir(36-38). Tümör derecesi nükleer atipi derecesine, mitotik aktiviteye, mikrovasküler proliferasyona ve nekroza bağlıdır ve yüksek tümör derecelerine karşılık gelen artmış anaplazi görülür. Düşük dereceli veya WHO GRADE I (pilositik astrositoma) ve GRADE II (yaygın astrositom); ve yüksek dereceli veya WHO GRADE III (anaplastik astrositom) ve GRADE IV (glioblastoma,GBM) astrositomlar olmak üzere kolayca ikiye ayrılabilir. Derece III

ve IV tümörler malign gliomalar olarak kabul edilir. Tanı anında ortanca yaş glioblastomlar için 64 yıl ve anaplastik gliomalarda 45 yıldır(39).

Yüksek dereceli gliomalarda terapötik yanıtı değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan Macdonald kriterleri, kontrastlı BT ve MRI kullanır ve ilerlemeyi, tümör gelişiminin boyutunda% 25'ten fazla bir artış olarak tanımlar(40). Ancak kontrastlanmayan kitlelerdeki tedavi yanıtının veya takibin değerlendirilebilmesi bu kriterler ile mümkün olmadığı için RANO(Response Assessment for Neuro-Oncology) kriterleri adlı yeni paradigma geliştirilmiştir(41). Düşük proliferasyon potansiyeline sahip derece I tümörlerin yalnızca cerrahi tedaviyle olan tedavi şansları yüksektir benzer şekilde daha infiltratif karakterde olan derece II tümörler de düşük proliferatif aktiviteye sahiptir, ancak rekürrens ihtimali derece I tümörlere göre daha yüksektir. Düşük dereceli diffüz astrositomun zamana bağlı olarak yüksek evre glioma ilerleme riski mevcuttur. Anaplastik astrositomun da dahil olduğu derece III tümörler histolojik olarak nükleer atipi ve artmış bölünme hızı gibi malign özelliklere sahiptir. Anaplastik tümörlerin tedavisinde cerrahi sonrasında sıklıkla adjuvan kemoterapi ve radyoterapi kullanılmaktadır. Histolojik ve sitolojik açıdan malign özellikler içeren derece IV tümörlerin histopatolojik özellikleri nükleer atipi, artmış mitotik aktivite, nekroz olup önemli klinik özelliklerinden biri de operasyon sonrası hızlı nüks gelişimidir.

2.3 Glioblastom

'Glioblastoma multiforme' terimi, Cushing ve Bailey tarafından geliştirilen 1926 sınıflandırma sisteminde kullanılmaya başlanmıştır. Birden fazla hücre tipinin heterojen bir histolojik görünümüne ve çoğalmasına atıfta bulunan 'Multiforme', 2007 Dünya Sağlık Örgütü Merkezi Sinir Sistemi Tümörlerinin Sınıflandırılmasında gözden geçirilmiş isimlendirmeden ayrılmıştır ve şimdi sadece 'glioblastom' olarak adlandırılmaktadır(42). Glioblastom yetişkinlerde en sık görülen primer malign beyin tümörüdür. Medyan sağkalım genellikle tanı anından itibaren bir yıldan azdır ve en uygun durumlarda bile çoğu hasta sağkalım iki yıldan azdır (30, 43, 44).

Glioblastom, tedavisi oldukça zordur, yüksek mortaliteye sahip kanser tiplerinden biridir. 1970'lerde standart tedavi cerrahiye takiben radyoterapi olmuştur. Kemoterapinin tedavideki yeri tartışmalı kalmıştır. Günümüzde ise, mümkün olan en geniş cerrahi rezeksiyon, adjuvan radyoterapi ve uygun olan hastalarda kemoterapi uygulaması tercih edilmektedir(45).

GBM insidansı 54 yaşından sonra önemli ölçüde artar ve 75-84 yaşlarında 100.000 kişi başına 15,24'lük bir pik insidansına ulaşır(46). Yaşlılarda daha yüksek insidans oranı ve gelişmiş ülkelerdeki insanların uzun ömürlülüğü göz önüne alındığında, son birkaç on yılda GBM'nin ortalama yaşı 64 yıla yükselmiştir(47).

GBM hastalarında çoğunlukla bilinen bir etiyolojik neden yoktur. GBM hastalarının %5'inden daha azında gonadal mutasyon mevcuttur ve GBM'e eşlik eden çok sayıda malignensi vardır; aynı zamanda tüm GBM hastalarının %20 ve daha azında ailesel kanser riski yüksek bulunmuştur(48, 49). Radyasyon iyi bilinen etiyolojik faktörlerden biridir(50) ancak GBM'ler radyasyona maruz kalım sonucu gelişen kanserlerin çok az bir kısmını oluşturur(39). GBM'lerde genetik değişiklikleri tanımlamak için 20,661 protein kodlayan gende, oligonükleotit dizileri kullanılarak amplifikasyon ve delesyonların varlığı belirlendikten sonra, 22 tümör örneğinde yeni nesil sekanslama teknolojileri kullanılarak gen ekspresyon analizleri gerçekleştirilmiştir. Bu kapsamlı analiz GBM'lerde bilinmeyen çeşitli genlerin keşfedilmesine yol açmıştır. En önemlisi, GBM hastalarının% 12'sinde aktif izositrat dehidrojenaz 1 (IDH1) bölgesinde tekrarlayan mutasyonlar olduğu tespit edilmiştir . IDH1'deki mutasyonlar genç hastaların büyük bir kısmında ve sekonder GBM'li hastaların çoğunda meydana gelmektedir ve genel sağkalımda artış ile ilişkilidir(51).

Glioblastomaların büyük çoğunluğu (~90%) , daha az malign prekürsör lezyonun (primer glioblastomlar) klinik veya histolojik kanıt olmaksızın yaşlı hastalarda hızla de novo yoldan gelişir . Sekonder glioblastomlar düşük dereceli yaygın astrositomdan veya anaplastik astrositomdan progresyon sonucu gelişir. Sekonder glioblastomlar genç hastalarda ortaya çıkarlar, daha az nekroz

derecesine sahiptirler, sıklıkla frontal lobda bulunurlar ve primer glioblastoma göre önemli ölçüde daha iyi bir prognozludurlar. Histolojik olarak, primer ve sekonder glioblastomalar ayırt edilemez, ancak genetik ve epigenetik profillerinde farklılıklar gösterilebilir. Sekonder glioblastomun genetik belirteci IDH1'dir, bu mutasyon primer GBM'de bulunmaz ve hipermetilasyon fenotipindedir. IDH1 mutasyonları, öncül düşük dereceli diffüz astrositomlarda ve oligodendrogliomalardaki en erken saptanabilir genetik değişikliktir ve bu tümörlerin primer glioblastomlardan farklı olan nöral öncü hücrelerden geliştiğini gösterir(52).

GBM'nin klinik prezentasyonu tipik olarak beynin ilgili alanının fonksiyonel yönü ile ilişkilidir. Glioblastomlarda izlenen en sık klinik bulgular baş ağrısı, bulantı, kusma, epileptik nöbetler, nöromotor fonksiyon kaybı, 3. ve 6. sinir tutulumları ve mental değişikliklerdir(53). Belirli bölgelerdeki tümörler kalıcı zayıflık, uyuşma, görme kaybı veya konuşma dilinin değiştirilmesi gibi bariz semptomlara neden olur. Bu semptomlar varlığında, görüntüleme üzerindeki tümörün boyutu tespit anındadaha küçük olma eğilimindedir. Beynin diğer bölgelerindeki tümörler, yürütme disfonksiyonu, duygudurum bozuklukları, yorgunluk ve hafif hafıza bozuklukları gibi daha ince semptomlara neden olabilir. Bu tür tümörler sıklıkla frontal lob, temporal lob veya korpus kallozumdadır ve tespit edildiğinde daha büyük olma eğilimindedir. Nöbetler yeni GBM (yaklaşık% 25) teşhisi konulmuş hastaların sadece bir kısmında meydana gelir ve sürekli antikonvülzan kullanımı gerektirir, nöbet hikayesi olmayan hastalarda antikonvülzanların önemli bir rolü yoktur. Baş ağrıları ilk semptom olarak nadir değildir ve genellikle doğrudan tümör kaynaklıdır veya ventriküler sistemin oblitere olması yoluyla önemli kitle etkisi ile ilişkilidir. (47). Nörolojik problemler, tümörün beyindeki lokasyonuna göre ortaya çıkmaktadır. Pariyetal lob tümörlerinde afazi, agnozi, hemipleji veya parezi; temporal lobdakilerde amnezi, auralı nöbetler ve hallusasyonlar, frontal lob tümörlerinde anosmi, kişilik değişiklikleri, olfaktor bozukluklar; oksipital lob tümörlerinde ise görme problemleri görülebilir. İrritatif etkiye bağlı olarak epileptik bulguların ortaya çıkması frontal ve temporal yerleşimli tümörlerde siktir. Bulantı-kusma, orta hat ve posterior fossa tümörleri ile ilişkilidir. Glioblastomda çok nadiren, komşu vasküler yapılarıdaki distorsiyona bağlı intrakranial kanama ortaya çıkabilmektedir(53).

GBM'in klasik görüntüleme bulgusu infiltratif, heterojen, halka şeklinde kontrastlanan lezyondur ve lezyona santral nekroz ve peritümöral ödem eşlik eder. Derin beyaz cevher ve korpus kallozum tutulumu sıktır. IDH-mutant GBM'ler ilk görüntülemelerde daha farklı bulgularla karşımıza çıkabilir. Kontrastlanmayan bulky kitleler ile daha büyük boyutlara ulaşabilir, kortikal infiltrasyon, frontal ve temporal loblarda daha sık görülebilir ve eşlik eden daha az santral nekroz ve peritümöral ödem olabilir(54).

Şu anda standart manyetik rezonans görüntüleme GBM'nin ilk tespiti için en hassas araçtır; bununla birlikte görüntüleme ile GBM olarak tanımlanabilir bir lezyon belirlendiğinde tümör ileri düzeydedir(47).

GBM tanısı genellikle rezeke edilen veya biyopsi yapılan tümörden formalinle fikse edilmiş, parafine gömülmüş doku ile konur. Mikroskopi ve immüno-stain tipik olarak belirgin pleomorfizm, canlı mitotik aktivite, mikrovasküler proliferasyon ve nekroz ile birlikte bir glial fibriler asidik protein(GFAP) immünopozitifliği gösterir. Nekroz palizatlanan veya jeografik tarzda olabilir. Tipik olarak, hücresel morfoloji baskın olarak astrositiktir, ancak bazı durumlarda tümör hücrelerinin bir alt kümesi oligodendroglial veya ilkel nöroektodermal tümör özelliklerine sahip olabilir. IDH durumuna dayalı GBM sınıflaması tipik olarak immünohistokimya ve / veya sekanslama kullanılarak belirlenir. Farklı hücresel morfolojilerin ortaya konmasında moleküler analiz tanıyı netleştirmeye yardımcı olabilir(11).

TP53, PTEN, CDKN2A, and EGFR gliomalarda mutasyona uğrayabilir. Bu mutasyonlar yüksek evre bir tümöre ilerlerken belli bir sırayla olur. Astrositoma gelişimi sırasında p53 mutasyonu bahsedilen diğer genlere göre daha erken gerçekleşir. PTEN geninde kayıp veya mutasyon, EGFR geninde amplifikasyon yüksek grade tümörlerin karakteristik bulgularındandır(6, 42, 55).

Sekonder glioblastom hastalarının ortanca sağ kalımı primer glioblastom hastalarından anlamlı olarak daha uzundur. Bununla birlikte, bu farkın büyük ölçüde sekonder glioblastom hastalarının genç yaşına bağlı olduğu düşünülmektedir, çünkü

genç yaş glioblastom hastalarının daha uzun süre hayatta kalmasını tahmin etmede tutarlı ve anlamlı bir öngörücü faktördür. Yaş ayarlamasından sonra, çok değişkenli analizler primer ve sekonder glioblastomlu hastaların sağkalımında anlamlı bir fark göstermemiştir(56, 57).

2.3.1 Glioblastom Histopatolojisi

Glioblastom belirgin mitotik aktiviteye sahip hiperselüler anaplastik glioma hücreleri, ayrıca nekroz ve mikrovasküler proliferasyon varlığı ile karakterizedir. Neoplastik hücreler sıklıkla küçük sitoplazmalı homojen hücreler, fibriler şekilli hücreler, çok çekirdekli dev hücreler, pleomorfik çekirdekli hücreler gibi farklı histolojik özellikler gösteren hücrelerden oluşur ve bu çeşitlilik pleomorfizmi ortaya çıkarır(56). Bütün bu kriterlerin meydana geliş sırası ise atipi, atipiyi takip eden mitotik aktivite artışı, sellülaritede artış ile mikrovasküler proliferasyon ve/veya nekroz şeklindedir(13) Birkaç çalışma glioblastomlardaki bazı histolojik özelliklerin hastaların klinik sonuçları ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Nekroz varlığı, glioblastomlu hastaların yaşam süresi için prediktif bir faktör olarak kabul edilmiştir(58-60). Oligodendroglial bileşenlerin varlığının bazı çalışmalarda hastaların daha uzun süre hayatta kalmasını öngördüğü bildirilmiştir(61-63), ancak bazılarında hiçbir fark gösterilememiştir(64).

Tümör nekrozu glioblastom tanısındaki önemli özelliklerden biridir. Nekroz, perinekrotik palizatlanma ile karakterli olabileceği gibi zaman zaman geniş alanlarda tümör hücre nekrozu şeklinde de ortaya çıkabilir. (13)

Makroskopik olarak ise belirgin sınır vermeyen, dışta tümör hücreleri ve santralde miyelin yıkımı ile karakterize nekroz alanları barındıran, değişik yaşlarda kanama odakları içeren tümörlerdir. Glioblastomlar çoğunlukla intraparankimaldir, bununla birlikte leptomeninks ve duraya temas edebilirler. Karşı hemisfere yayılım korpus kallozum ve diğer asosiyasyon lifleri aracılığıyla olur ve orta hattı geçebilirler. Klinik bulguların başlamasından tanı anına geçen kısa süreye rağmen, tanı anında bu tümörler çoğunlukla büyük boyutlardadırlar. Patolojik incelemede glial fibriller asidik protein (GFAP) ile boyanma önemli bir belirteçtir. Vimentin ve

fibronektin gibi proteinlerin ekspresyonu sıklıkla görülmekle birlikte glioblastoma için özgülüğü oldukça azdır (65).

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2016'da yayınladığı yeni sınıflama sistemine göre glioblastomlar üç başlıkta incelenmiştir. Buna göre çoğunluğun olduğu grupta, hastaların yaklaşık %90'ını barındıran, sıklıkla 55 yaş üzerinde ortaya çıkan ve primer veya 'de novo glioblastom' olarak adlandırılan IDH-wild type glioblastom bulunmaktadır(7). Geriye kalanların yaklaşık %10'unu barındıran, öncesinde düşük dereceli bir başka glial tümör öyküsü olan daha genç hastalarda gelişen ve sekonder glioblastom olarak da adlandırılan IDH-mutant tip glioblastom(7) ve IDH değerlendirilmesi yapılamayan hastalar için kullanılan glioblastoma, tanımlanmamış (not otherwise specified; NOS) diğer iki grubu oluşturmaktadır(11).

Sınıflamaya epitelioid glioblastom olarak yeni bir tür eklenmiştir. Dev hücreli glioblastom ve gliosarkomla birlikte IDH-wildtype glioblastom kategorisinde bulunurlar. Epitelioid glioblastomlar, daha yüzeysel kitleler halinde çocuk ve genç erişkinlerde sık görülmekte, veya diensefalik bölgede ortaya çıkmaktadırlar(66). Pleomorfik ksantoastrositom özellikleri gösterebilen düşük dereceli bir epitelioid glioblastomda öncül lezyon olarak görülebilir ayrıca bu kitlelerde ODZ3 delesyonu tespit edilebilir(67).

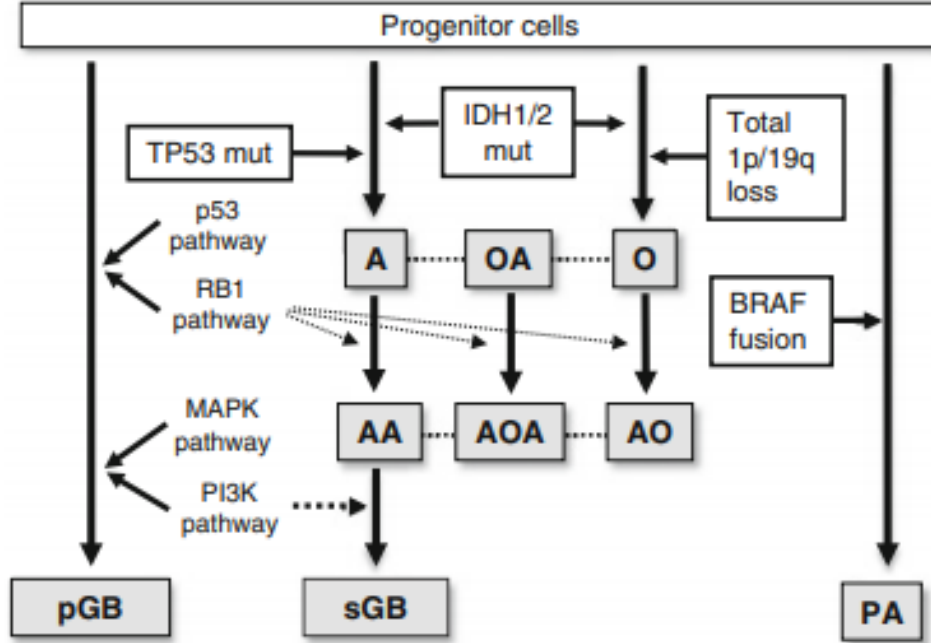
Primitif nöroektodermal bileşeni bulunan glioblastom da yeni bir varyant olarak eklenmiş olup literatürde PNET benzeri bileşen içeren glioblastom olarak adlandırılmıştır, genellikle evre farketmeksizin diffüz astrositom (veya daha nadiren oligodendrogliom) zemininde nöronal farklılaşma gösteren ilkel hücre toplulukları içeren lezyonlar barındıran ve bazen MYC veya MYCN amplifikasyonu gösterebilen kitlelerden meydana gelir. Bu tümörler kraniospinal ekilim (seeding) yolu ile metastaza yatkındırlar(68). Birincil GBM'lere kıyasla, GBM-PNET'ler daha iyi bir prognoza sahip olabilir(69). Malign gliomalarda PNET bileşeninin kökeni için iki önemli hipotez vardır(70). İlki nöroblastik / nöronal metaplazi kökenidir. Diğer hipotez, tümör progenitör hücrelerin klonal genişlemesinin PNET benzeri nodüller ile sonuçlanmasıdır (71, 72).

Küçük hücreli glioblastom/astrozitom ve granüler hücreli glioblastom/astrozitom DSÖ 2016 sınıflamasında da sebat eden varyantlardır. Küçük hücreli astrozitomda, oligodendroglionlarla benzer şekilde küçük, monoton hücreler olur ve bu tümörler çoğunlukla EGFR amplifikasyonu gösterir. Granüler hücreli astrozitomda ise lizozomdan zengin granüler hücreler vardır. Her ikisinde de mikrovasküler proliferasyon veya nekroz gibi GBM'e benzer tipik özellikler olmamasına rağmen kötü prognoz görülür(11).

2.3.2 Glioblastomun Moleküler Sınıflaması

Glioblastomlarda mutasyona uğramış çok sayıda gen tespit edilmiştir. Gliomlarda tanımlanan mutasyonlar arasında p53 gen mutasyonunun çeşitli kombinasyonları, kromozom 10 ve 17p'de heterozigosite kaybı, EGFR amplifikasyonu, IDH1 ve IDH2 mutasyonu, 1p19q kodelesyonu, fosfataz ve tensin homologu (PTEN) delesyonu, BRAF mutasyonu sayılabilir. Glioblastoma (GBM), Kanser Genomu Atlas Araştırma Ağı (TCGA) tarafından sistematik olarak incelenen ilk kanser türüdür. İlk yayın, örneklerin 91'inde 600 genin mutasyon sekanslaması da dahil olmak üzere 206 glioblastomun genomik ve transkriptomik analiz sonuçlarını sundu. Yirmi yıl süren moleküler çalışmalar, insan GBM'lerindeki önemli genetik olayları tanımlamıştır; bunlar arasında (i) reseptör tirozin kinaz (RTK) genlerinin amplifikasyon ve mutasyonel aktivasyonu yoluyla büyüme faktörü sinyalleşmesinin disregülasyonu; (ii) fosfatidil inositol 3-kinaz (PI3K) yolunun aktivasyonu; ve (iii) p53 ve retinoblastoma tümör baskılayıcı yollarının inaktivasyonu(73). Son genom çalışmaları da dikkate alındığında glioblastom genomunda belirgin heterojenite olduğu gösterilmiştir ve GBM moleküler subklasifikasyonu tam olarak tanımlanabilirse tedavide sıralama geliştirilebilir(74-78). Bu yollarda bulunan değişiklikleri glioblastomun farklı moleküler ve epigenetik alt tiplerine bağlama çabaları, koordine kombinasyonların farklı moleküler alt tiplerde zenginleştiğini ortaya koydu, bu da klinik sonucu ve tümörlerin tedaviye duyarlılığını etkileyebilir(79). Bu nedenle, GBM'de çok boyutlu yüksek çözünürlüklü veri setlerine dayanan kapsamlı bir moleküler değişiklik kataloğu, patogenez mekanizmalarını anlamak, tümör biyolojisini bilgilendirmek ve sonuçta bu ölümcül

kansere karşı etkili tedaviler geliştirmek için gelecekteki araştırma çabaları için kritik bir kaynak olacaktır(80).



Şekil 1. Astroitik ve Oligodendroglial Tümör Gelişimi Modeli.(81)

Difüz astrositom (A) ve oligodendriogliomlar (O) grade 2 tümörlerdir ve öncelikle IDH1/2 mutasyonları gerçekleşir, sonrasında ise ya P53 mutasyonu veya kodelesyon gerçekleşir. Anaplastik astrositom (AA) veya anaplastik oligodendrioglioma (AO) progrese olurlar. Anaplastik astrositom en sonunda sekonder glioblastom (s GB) haline gelebilir. Primer glioblastom (p GB) IDH1/2 mutasyonundan bağımsız gelişme gösterir. Ancak eş zamanlı P53/RB1 yolak mutasyonları ve zamanla gelişen genetik anormallikler örneğin MAPK veya PI3K yolak mutasyonları gibi değişimleri ile meydana gelirler(82). Oligoastrocitomalar (OA) and anaplastik oligoastrocitomalar (AOA) hem astrositom hem de oligodendriogliom genetik özelliklerini barındırır. Piloastrocitomalar (PA) BRAF geninde füzyon ile meydana gelirler(83).

2.3.3 Glioblastom ve İmmunohistokimyasal Değişiklikler

GBM'li hastalar standart tedaviyi takiben sadece 12-15 ay süren kötü prognoza sahiptir ve hastaların sadece% 3-5'i tanıdan sonra 5 yıla kadar sağ kalabilmektedir(84, 85). En iyi öngörücü faktörler arasında genç tanı yaşı (<50 yaş), minimum 70 puanlık bir Karnofsky Performans Durumu ve tümörün lokalizasyonun beynin non eloquent bölgesinde (opere edildiğinde majör nörolojik defisite neden olmayan bölgeler) yerleşimli olmasıdır(86). Mevcut GBM tedavi standartları, maksimum rezeksiyon (bu tümörlerin yaygın infiltratif doğası nedeniyle son derece nadiren elde edilir), ardından eşlik eden adjuvan kemoterapi (örneğin temozolamid (TMZ)) ile radyoterapi içerir. Progresyon halinde dolaşımdaki vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) antikorunu bevacizumab, lomustin (CCNU) ile birlikte sıklıkla kullanılmaktadır(87). Bu agresif tedavi rejimlerine rağmen, hastaların çoğunluğu GBM tümörlerinin moleküler heterojenitesi ve terapötik ajanların kan-beyin bariyeri (BBB) yoluyla zorlaşan penetrasyonu gibi nedenlerle nüks geçirir. Bahsi geçen faktörlerin her ikisi de GBM hastalarında kazanılmış tümör direncine yol açar ve tedavi yanıtını ve prognozu değiştirir. Bununla birlikte, yeni nesil sekanslama yöntemlerindeki son gelişmeler, bu hastalığın moleküler patogenezinin daha iyi anlaşılmasını sağlayan GBM'nin spesifik moleküler belirteç noktalarının bulunmasına yardımcı olmuştur(88). Sonuç olarak, bir takım potansiyel teşhis koydurucu, prognostik, prediktif biyobelirteçler önerilmiştir. Teşhis biyobelirteçleri daha doğru tümör sınıflandırması sağlar; prognostik biyobelirteçler olası bir kanser sonucu (örneğin, hastalığın nüksetmesi, hastalığın ilerlemesi ve genel sağkalım) hakkında bilgi verir ve prediktif biyobelirteçler, tedavi stratejisini hastaya özgü biyolojiye uyarlamaya yardımcı olarak hasta yönetimini kolaylaştırır. Halen değerlendirilmekte olan bazı moleküler belirteçler vardır, ve bunlardan bazıları O6-metilguanin DNA metiltransferaz (MGMT), izositrat dehidrojenaz (IDH), epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), VEGF, tümör baskılayıcı protein TP53, fosfataz ve tensin homologu (PTEN), p16INK4a geni, fosfolipid metabolitleri, kanser kök hücreleri dahil GBM hastalarının rutin klinik sorgulamasının bir parçası olarak test edilmektedir(89).

2.3.3.1 IDH Geni ve Gliomadaki Rolü

IDH enzimleri, hücrel redoks dengesini korumak ve hücrelerdeki oksidatif hasarı sınırlamak için kritik bir indirgeyici ajan olan önemli bir NADPH kaynağıdır(90). İzositrat dehidrojenaz, Krebs döngüsünde mitokondriyal matriks içerisinde bulunan önemli bir katalizördür(91).

İzositrat dehidrojenaz 1 genindeki (IDH1) bir mutasyon ilk olarak, tek bir kolorektal kanser vakasında, insan kanserlerindeki protein kodlayıcı mutasyonların erken araştırmasının bir parçası olarak tanımlandı(92).

Astroisitomların patogenez, metabolizma ve progresyonlarında önemli rol oynayan izositrat dehidrojenaz genlerinin (IDH1, IDH2, IDH3) mutasyonları astroisitomlarda ilk olarak 2008 yılında yüksek evreli gliomlarda tanımlanmıştır(91).

Kromozom 2q33 de yer alan IDH-1 geni izositrat dehidrojenaz-1'i kodlar, oksidatif karboksilasyonda izositratı alfa ketoglutarata katalizler ve olay NADPH üretimi ile sonuçlanır. İnsan genomunda kodlanan beş izositrat dehidrojenaz proteininden en az üçü mitokondriye lokalize olurken, IDH1 sitoplazma ve peroksizomlar içinde lokalizedir(93). IDH1 proteininin asimetrik bir homodimer oluşturduğu(94) ve NADPH üretimi yoluyla oksidatif hasarın hücrel kontrolünde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir(95).

Kanser genetiğindeki son gelişmeler ile insan kanserlerinde IDH-1 ve IDH-2 geninde özellikle malign gliomalarda, akut miyeloid lösemide, intrahepatik kolanjiyokarsinomda, kondrosarkomda ve tiroid karsinomlarında sıkça mutasyon tespit edilmektedir(8, 96-101).

Ek olarak, IDH2 mutasyonlarının anjiyoimmünoblastik T hücre lenfoma gibi nadir malignitelere yüksek sıklıkta meydana geldiği bilinmektedir(102). IDH mutasyonlarının ayrıca prostat tümörleri , paraganglioma ve melanom gibi kanserlerde de nadiren görüldüğü bildirilmektedir(97, 103, 104).

Kanser ilişkili IDH-1 ve IDH-2 mutasyonları nerdeyse her zaman enzim aktif bölgedeki arjinin kalıntısı üzerinde gerçekleşir(97). IDH1 Arg132 kodonundaki missense mutasyon ile tek bir aminoasit değişime uğrar ve çoğunlukla Histidine dönüşüm gerçekleşir(IDH1^{R132H}), aynı zamanda izolösin, sistein, serin, glisin ve lösin gibi aminoasitlere de dönüşüm gerçekleşebilir(97, 100).

IDH1 / 2 aktif bölge mutasyonlarının ortak fonksiyonu, alfa keto glutaratın (aKG) D-2-hidroksiglutarata (D2HG) dönüşümünü katalize eden bir neomorfik enzim aktivitesidir. Fizyolojik koşullar altında, D2HG'nin aKG'ye dönüşümünü katalize eden endojen D2HG dehidrojenaz enziminin etkileri nedeniyle hücrel D2HG birikimi sınırlıdır. Bununla birlikte, mutant IDH'nin neomorfik aktivitesi, D2HG'nin hücreler içinde suprafizyolojik seviyelerde birikmesine neden olur. Yüksek D2HG konsantrasyonları, IDH- mutant AML'li hastaların serumunda ve IDH- mutant glioma hastalarında saptanabilir(105-108).

Mekanik olarak, D2HG'nin epigenetik ve farklılaşmanın düzenlenmesinde yer alan aKG'ye bağlı dioksijenazları inhibe ettiği ve normal hücrel farklılaşmayı önleyecek şekilde epigenetik disfonksiyonu indüklediği düşünülmektedir. Spesifik olarak, yüksek D2HG seviyeleri, aKG'ye bağlı lizin demetilazlarını rekabetçi bir şekilde inhibe eder, bu da çeşitli hücre modellerinde yüksek histon metilasyon seviyelerine yol açar(109, 110)

D2HG ayrıca, DNA demetilasyonu ilk adımında yer alan bir enzim ailesi olan 5-metilsitozin hidroksilazların TET ailesini de inhibe eder(110-112). Hem glioma hem de AML'de, yüksek D2HG seviyelerinin neden olduğu epigenetik düzensizliğin, klinik olarak hasta tümör DNA'sı ve gliomaya bağlı CpG ada hipermetilatör fenotipinin artan metilasyonu ile ilişkili olduğu bir DNA hipermetilasyon fenotipini indüklediği bildirilmektedir(113, 114). Sonuç olarak, D2HG tarafından hücrel farklılaşmanın inhibisyonunun, progenitör hücrelerin patolojik olarak kendi kendini yenilemesini teşvik ettiği ve bunun da malign transformasyona izin veren bir hücrel durum yaratabileceği düşünülmektedir. Toplu olarak değerlendirildiğinde, hücrel ve hayvan modellerinden elde edilen

sonuçlar, neomorfik mutant IDH aktivitesinin neden olduğu suprafizyolojik D2HG konsantrasyonlarının, aKG'ye bağlı dioksijenazları inhibe ettiğini, DNA ve histon metilasyonunu değiştirdiğini ve normal farklılaşma süreçlerini lsemogenez ve tümör oluşumunu artıracak şekilde inhibe ettiğini kuvvetle göstermektedir(115).

2.3.3.2 p53 Tümör Supresyon Yolu ve Gliomadaki Rolü

P53 mutasyonları, beynin en yaygın tümörleri olan gliomaların% 30'undan fazlasında bulunur ve erken genetik bir olay oluşturur, bu da p53 anormalliklerinin glioma gelişiminde rol oynadığını gösterir (116, 117).

Glioblastomlu hastaların% 80'inden fazlasında p53 tümör supresyon yolu inaktive edilir. Normal hücrelerde deoksiribonükleik asit (DNA) hasarı meydana geldiğinde, p53 hücrenin DNA'yı tamir etmesi için zaman vererek veya hasarlı hücreyi ortadan kaldırmak için apoptozu tetikleyerek hücre döngüsünün ilerlemesini kontrol eder. P53 tümör supresyon yolu en yaygın olarak p53'n mutasyonu veya silinmesi (glioblastomların% 40'ında meydana gelen), MDM2 (doğrudan genetik değişiklikten kaynaklanabilen p53 inhibitörlerinin aşırı ekspresyonuna bağlı veya CDKN2A gibi MDM2 inhibitörleri aracılığı ile delesyonlar aracılığıyla indirekt yolla) veya MDM4' etkileyen delesyonlar ile bozulur(42).

Kanser hücrelerinde vahşi tip p53 protein aktivitesini geri kazanmak için tasarlanmış terapötik stratejiler özellikle ilgi çekicidir, nk p53 tümör baskılayıcı gen (TP53 olarak da bilinir), insan kanserinde genetik değişiklikler için en sık hedefdir(118). Her ne kadar p53 proteinin antikanser etkisi iyi belgelenmiş olsa da, programlanmış hücre ölümünün (apoptoz) kontrolünde yer alan farklı genler arasındaki temel mekanizmalar ve aralarındaki ilişki halen yoğun bir şekilde incelenmektedir. Bu bağlamda, p53'n transkripsiyonu aktive etme kabiliyeti, p53 tarafından indüklenen genlerin bir tümör baskılayıcı olarak biyolojik rolüne aracılık edebileceğini göstermektedir(119). P53 proteini, büyüme durmasını ve apoptozu düzenleyebilen en az iki genin, p21 ve bax ekspresyonunu arttırır. P53 proteini, doğrudan p21 geninin ekspresyonunu indükler(120).

2.3.3.3 ATRX ve Gliomadaki Rolü

ATRX geni ilk olarak α -talasemi, şiddetli psikomotor bozukluklar, ürogenital anormallikler ve karakteristik yüz dismorfizmi paternleri ile başvuran X'e bağlı mental retardasyon sendromu (ATRX sendromu) olan hastaları değerlendiren bir çalışma ile keşfedilmiştir(121).

ATRX mutasyonları TP53 mutasyonları gibi diğer önemli özelliklerle ilişkilidir ve en sık astrositik tümörlerde görülür(122). Çalışmalar IDH mutasyonları ve ATRX mutasyonları arasında güçlü bir ilişki bulmuştur(123, 124) ; buna karşılık 1p / 19q kodelesyonu ve ATRX kaybının birlikte ortaya çıkma olasılığı neredeyse yoktur; bu durum nöropatologların her iki çalışmaya gerek kalmadan bir tümörün astrositik mi yoksa oligodendrositik kökenli mi olduğunu ifade etmelerini kolaylaştırmaktadır(10).

ATRX proteini iki izoform (180 ve 280 kDa) olarak bulunur ve GC açısından zengin ve tekrarlayan diziler ile yüksek oranda zenginleştirilir(125, 126). ATRX proteininin C ucu, helikaz / ATPase alanını barındırır ve ATRX'i kromatin yeniden modellenen proteinlerin SNF2 (SWI / SNF2) ailesinin bir parçası olarak sınıflandırır(127, 128). ATRX proteininin N ucunda, adını DNA metilasyonunda yer alan DNMT3 proteinlerine benzer özelliklere sahip sistein açısından zengin motiflere sahip olmaktan alan ATRX-DNMT3 – DNMT3L (ADD) alanı bulunur(129, 130). ADD alanı, GATA benzeri bir çinko parmak, bir homeodomain (PHD) benzeri çinko parmak ve bir C-terminal a-sarmalı içerir(130, 131). GATA benzeri çinko parmağın varlığı ATRX için bir DNA / kromatin bağlama rolü olduğunu gösterirken, PHD benzeri çinko parmak kromatin düzenleme / transkripsiyonunda rol aldığını göstermektedir(132).

ATRX-DAXX kompleksi, telomerlerde H3.3 birikimi yoluyla genomik stabilitenin korunmasında önemli bir rol oynar(131, 133). ATRX'in yokluğu DNA hasarı ve replikatif stres ile güçlü bir şekilde bağlantılıdır(134).

Histon birikiminin yanı sıra ATRX, hücre döngüsünü düzenleyen ve genomun stabilitesini koruyan faaliyetlerin sorumluluğunu da üstlenir. HeLa hücreleri içindeki ATRX tükenmesinin interfaz, zayıf hücre proliferasyonu ve yaşayabilirliği, pro-metafaz ve metafaz arasında uzatılmış geçiş, anormal kromozom kongresyonu ve azaltılmış kardeş kromatid kohezyonu sırasında lobüle çekirdekler ve intranükleer köprüler oluşturduğu gösterilmiştir(125). Prognostik olarak, ATRX retansiyonu ve IDH mutasyonları olan düşük dereceli glioma hastalarında, 1p / 19q kodelesyonu ve IDH mutasyonları olan tümörlere göre daha düşük progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım (OS) vardır ve IDH mutasyonu ve vahşi tip ATRX mutasyonu olan hastalara göre ise daha uzun süre tedavi başarısızlığı mevcuttur (sırasıyla 55.6 ve 31.8 ay) (124, 135).

ATRX'in normal hücre fonksiyonu ve tümör oluşumu üzerindeki rolünün tanımlanması ileriye doğru atılmış önemli bir adım olsa da, ek araştırmalar yapılması gerekmektedir(136).

2.3.3.4 Ki-67 Proliferasyon İndeksi ve Gliomadaki Rolü

Ki-67 protein ekspresyonu hücre proliferasyonu ile ciddi ilişki göstermektedir. İnterfaz sırasında, antijen sadece çekirdek içinde tespit edilebilir, oysa mitozda proteinin çoğu kromozomların yüzeyine taşınır. Ki-67 proteininin hücre döngüsünün tüm aktif fazları (G1, S, G2 ve mitoz) sırasında mevcut olması, ancak dinlenme hücrelerinde (G0) bulunmaması, belirli bir hücre popülasyonunun büyüme fraksiyonunu belirlemek için mükemmel bir işaretleyici olduğunu göstermektedir(137). Ki-67 geni 10. insan kromozomunun uzun kolunda yerleşmiştir (10q25)(138). Hücre döngüsü boyunca Ki-67 proteininin hücresel görünümü ve yeri homojen değildir. Erken G1 sırasında, genellikle karyoplazma boyunca zayıf ayrık odaklar halinde boyanır(139). Geç G1 sırasında daha büyük perinükleolar granüllerde giderek yoğunlaşır(140, 141). S ve G2 fazları sırasında, esas olarak daha büyük odaklarda ve bazı heterokromatin bölgelerdeki nükleolar bölgeler ile ilişkili bulunur. Nükleer membran bozulduğunda erken mitoz sırasında, sitoplazma içerisindeki yoğunlaştırılmış kromozomların yüzeyi ile Ki-67 yoğun ilişkili bir ifade

gösterir. Bu yoğunluk anafaz-telofazda hızla kaybolur(142, 143). Hücre döngüsü sırasında herhangi bir zamanda mevcut olan ki67 proteini miktarı, 1-1.5 saatlik kısa yarı ömründen de anlaşılabilir gibi, sentez ve yıkım arasında kesin bir denge ile düzenlenir(144). Ki67 protein ekspresyonu, hücrelerin mitoz geçişi ile aynı anda gerçekleşir ve mitoz sırasında in vivo çalışmalarda fosforilasyon ve defosforilasyona uğrar ve proteaz bozulmasına duyarlı hale gelir. Ayrıca, yapısı, ekspresyonunun, proteolitik yollar tarafından düzenlendiğini gösterir(137). 1993 yılında, Schluter ve arkadaşları, protein için cDNA kodlamasının tam dizisini yayınladı(145). Ki67 proteininin (pKı 67) ekspresyonu, malign tümörlerde intrinsik hücre popülasyonlarının proliferatif aktivitesi ile ilişkilidir ve tümör agresifliğinin bir belirteci olarak kullanılabilir(146). Artan sayıda çalışma, Ki67'nin kanser derecelendirmesinde ve prognostik değerlendirmede önemli bir faktör olabileceğini öne sürmüştür, mevcut sınıflandırma şemaları, bu tümörlerin biyolojik davranışı ve prognostik önemi söz konusu olduğunda revizyon gerektirebilir. Ki67 immünohistokimyasal (IHC) boyamanın bir dizi tümör tipinde prognozu değerlendirmede etkili bir yöntem olduğu gösterilmiştir(147, 148). Skorum sistemleri, bir antikor tarafından boyanmış tümör hücrelerinin yüzdesine dayanır(144).

Glioblastomda proliferatif aktivite ve mitoz vakalarda belirgin bir özelliktir. Mitotik aktivite glial tümörlerde aynı tümörün farklı noktalarında bile değişkenlik gösterebilmektedir. Glioblastomlarda ortalama Ki-67 proliferasyon indeks değerleri %15-20 civarında belirtilmektedir. Ki-67 proliferasyon indeksi, en belirgin nükleer boyanmanın izlendiği odakta 1000 hücre sayılarak, yüzde oranıyla belirtilmektedir(149).

2.3.4. Glioblastomda Radyolojik Özellikler

Glioblastomun görüntülemeye en çok karşımıza çıkan şekli, supratentoryal beyaz cevherde kayda değer kitle etkisi gösteren büyük ve heterojen bir kitledir. Daha az sıklıkla, glioblastom ; dura mater yakınında veya korpus kallozumda, posterior fossada, spinal kordda da meydana gelebilir. Glioblastom tipik olarak

merkezi nekroz alanları içerir, kalın düzensiz duvarlara sahiptir ve geniş vazojenik ödem ile çevrilidir ; tümör ayrıca yuvarlak ince duvarlı, sınırlı ödem bulgusu olan veya kistik karakterde mural nodülü olan bir görünüme de sahip olabilir bu durumun unutulmaması gereklidir. Glioblastomlar en yaygın olarak orijinal konumlarından beyaz cevher traktusları boyunca direkt uzanım yoluyla metastaz yapar; bununla birlikte, beyin omurilik sıvısı aracılığı ile subependimal ve hematojen yayılım da oluşabilir(150).

Glioblastom bilgisayarlı tomografide (BT) genelde hipo-izodens olarak izlenmektedir. IVKM enjeksiyonu sonrası BT’de kontrastlanan alanların, heterojen morfolojik yapıdaki kitle lezyonunda neoanjiyogenez barındıran solid tümör dokusu alanlarını işaret ettiği düşünülmektedir. Kitle lezyonu çevresinde genellikle parmaklı uzanım gösteren geniş hipodens alanlar ise eşlik eden ödemi göstermektedir. BT tanıda, postoperatif takipte kullanılabilir(151).

MR görüntüleme nöroanatomiye ve kitle etkisine bağlı beyin parankimindeki meydana gelen değişiklikleri BT’ye göre daha da ayrıntılı biçimde göstermektedir. Glioblastom MR görüntülemesinde heterojen solid kitle olarak izlenmektedir. Heterojenite santral nekroz ve/veya intratümöral kistik komponentler nedeniyle olur. T1 ağırlıklı MR görüntülemesinde kitle lezyonu çoğunlukla hipointenstir. T2 ağırlıklı MR’da lezyon düzeyinde hiperintensite hakimdir, ancak heterojen görünüm mevcuttur. Glioblastomlar heterojen yapıya sahip tümörler olup çoğu zaman tümör içi hemoraji içeren alanlar bulunur ve bu alanlar gradiyent eko (GRE) sekanslarda sinyal düşüşü alanları olarak karşımıza çıkar. Tümör düzeyindeki mikrovasküler proliferasyon da manyetik duyarlılık görüntülemesi (SWI)’nde ayırt edilebilir(152).Çevresel ödem alanı da yine T2 ağırlıklı incelemelerde peritümöral hiperintensite olarak dikkati çeker. İntravenöz gadolinyum(gd) enjeksiyonu sonrası yapılan incelemede istisnasız olarak kontrastlanma görülür. Tümör kalsifikasyon veya hemoraji içerebilir(153, 154). Nekroz, glioblastomun karakteristik özelliklerinden biridir, tümördeki agresif büyüme ve maligniteye işaret eder(155). Eşlik eden yoğun vazojenik ödemle birlikte belirgin kitle etkisi oluşturur. Primer gliomlar, çevredeki beyin parankiminde beyaz cevher yollarının vasküler kanalları

boyunca infiltrasyon eğilimindedir(156). Peritümöral ödem alanında yapılan spektroskopik incelemelerde de gliomalarda metastazlara göre kolin (Cho) / kreatin (Cr) oranı daha yüksek olduğu bildirilmiştir(157, 158). Bu nedenle metastazları çevreleyen ödemi tamamen vazojenik olarak kabul edilirken, glioblastomların etrafında, perivasküler boşluklar boyunca infiltratif tümör hücreleri ve vazojenik ödemin bir kombinasyonu olduğu kabul edilmektedir(159). T2 ağırlıklı MR'da tümöre komşu bölgelerde izlenen hiperintens alan yalnızca tümörü çevreleyen ödemi barındırmadığı, aynı zamanda ödemle birlikte tümörün ilaç tutmayan infiltratif komponentini de içerdiği hipotezi öne sürülmektedir.

Gliomlar en sık görülen primer santral sinir sistemi maligniteleridir. Oldukça değişken klinik prognoz sergileyen bu tümörler, genellikle değişken histolojik ve genomik fenotiplerle çeşitli heterojen alt bölgeleri (ödem, ilaç tutan komponent ve tutmayan kor kısmı) içerir. Gliomaların bu içsel heterojenliği, radyografik fenotiplerinde de tasvir edilir, çünkü alt bölgeleri, tümör biyolojisindeki farklılıkları yansıtan multimodal MRG taramalarına yayılmış farklı intensite profilleri ile görüntülenir(160). Ayrıca, radyolojinin glioblastomunun moleküler özellikleri ile korelasyonu radyogenomik araştırmaları başlatmıştır(161-164)

Gelişmiş MRG, konvansiyonel görüntülemeye yardımcı olur ve tümör açısından zengin biyopsi hedeflerinin belirlenmesine yardımcıdır. Difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde tümör hücresi yoğunluğu (DWI), difüzyon tensör görüntülemelerde beyaz madde infiltrasyonu (DTI) ve perfüzyon MRI (pMRI) mikrovasküler morfoloji gibi görüntü tabanlı özellikler üzerinde tümör patogeneziyle ilişkili temel biyofiziksel özellikleri yansıtır(165-167). Ayrıca, mekansal olarak kodlanmış vokseller ve çevreleyen komşuları arasındaki dokusal paternler, bölgesel mikroyapı ve histolojik identifikasyon hakkında daha fazla bilgi vermektedir(168, 169). Çoğu görüntüleme tekniği bulguları ayrı ayrı değerlendirilirken, MRG'nin çok parametrik doğası tanısal doğruluğu optimize etmek için ko-lokalizasyon ve çoklu tamamlayıcı özelliklerin dahil edilmesini sağlar(170).

2.3.5 Glioblastom Tedavisi

2.3.5.1 Cerrahi

Beyin tümörlerinde primer tedavi yöntemi cerrahidir. Cerrahinin amacı tümör yükünü olabildiğince azaltmaktır. Rezeksiyon boyutu lezyonun yerine ve boyutuna bağlıdır. Operasyonun önemli bir amacı da tümörü mümkün olduğunca rezeke ederken, normal doku ve önemli işlevleri yürüten beyin dokusuna en az zarar vermek, diğer bir deyişle olabildiğince geniş cerrahi yapmak ve hastanın yaşam kalitesini bozmamaktır(171). Glioblastomlar invaziv-infiltratif tümörler olduğu için total rezeksiyon çoğunlukla yapılamamaktadır, bununla birlikte cerrahi yöntem ve tekniklerdeki gelişme cerrahi sonrası morbidite ve mortalitede azalmayı sağlamıştır(172). Beş bağımsız sağkalım belirleyicisi belirlenmiştir: yaş, Karnofsky Performans Ölçeği (KPS) skoru, rezeksiyon derecesi ve preoperatif MR görüntüleme çalışmalarında nekroz ve kontrastlanma özellikleri. Glioblastom tedavisinde rezeksiyon genişliği ile sağ kalım arasındaki orantısal ilişki Lacroix ve ark. tarafından 2001 yılında yapılan 416 glioblastom olgusunda gösterilmiştir. Rezeksiyon alanı ile prognoz ve sağ kalımın değerlendirildiği çalışmada tümör hacminin %98'in üzerinde rezeke edildiği hastalarda 13 aylık ortalama sağ kalım görülmüşken, %98'in altında rezeksiyon yapılan olgularda ise 8,8 aylık ortalama sağ kalım bulunmuştur ($p<0.001$)(173).

2.3.5.2 Radyoterapi

Cerrahi ardından radyoterapi uygulanması ile sağ kalım avantajının ortaya çıkması ile glioblastom tedavisinde radyoterapi standart hale gelmiştir(174, 175). 2005 yılında yayınlandığından beri Stupp Protokolü GBM tedavisinde kullanılan standart tedavi yöntemidir ve eş zamanlı kemoterapiyi de içerir(176). Radyoterapiye, cerrahiden 4 hafta sonra başlanır. Tedavide hastaya 30 günde 2 Gy/gün şeklinde toplam 60 Gy verilir. Adjuvan tedavi yaklaşımında radyoterapi esnasında eş zamanlı temozolomid 75mg/gün verilir ve ilaç tedavisi haftanın her günü radyoterapi bitinceye kadar devam edilir(177).

2.3.5.3 Kemoterapi

Geçmişte yüksek dereceli glial tümörlerin tedavisinde kemoterapi ile belirgin yarar elde edilmemişken, cerrahi sonrası adjuvan tedavide radyoterapiyle birlikte kemoterapötik kullanımı giderek önem kazanmaktadır. Özellikle son yıllarda malign glial tümörlerde alkilleyici ajan olan temozolomid kullanımının standart olması ile daha yüz güldürücü sonuçlar alınmaktadır. MGMT metilasyon durumu, temozolomid ilavesinden yararlanma olasılığı en yüksek olan hastaları tanımlar(178). Temozolomid direncinde temel mekanizma O6- Metilguanin DNA Metiltransferaz (MGMT) ekspresyonunda artış olup tedaviye dirençte önemli nedenlerden biridir. Klinikte DNA hipermetilasyonu ile meydana gelen MGMT'nin inaktivasyonunun, glioblastom hastalarında artmış ilaç yanıtı ve sağ kalımda artışa katkısı olduğu gösterilmiştir(179). Malign yüksek dereceli gliomaların tedavisi için yeni stratejiler ve kemoterapi ajanları üzerine sürekli araştırma yapmak, nitrozürelere gibi geleneksel kemoterapi ajanlarına kıyasla daha düşük bir toksisite profiline sahip yeni bir kemoterapi ilacı olan temozolomide (TMZ) araştırılmasına yol açmıştır. Temozolomid, tekrarlayan yüksek dereceli gliomlar, anaplastik astrositom (AA) ve glioblastoma multiforme (GBM) tedavisi için lisanslı bir oral alkile edici kemoterapi ajanıdır. Uygun farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri ve geliştirilmiş tolere edilebilirliği nedeniyle TMZ, yeni teşhis edilen GBM hastalarında radyoterapi ile birlikte kullanım için araştırılmaktadır. TMZ hastaların yaşam kalitesini iyileştirirken sağkalımı uzatmıştır. EORTC-NCIC ve diğer birkaç çalışmada da artmış sağ kalım sonuçları ve % 5-10 gibi diğer ajanlarla kıyaslandığında daha düşük hematolojik toksisite gibi avantajları nedeniyle, temozolomid standart adjuvan tedavi seçenekleri arasında yerini almıştır (180, 181).

Bevacizumab, tekrarlayan gliomaların tedavisi için yakın zamanda onaylanmış antianjiyojenik özelliklere sahip başka bir kemoterapötik ajandır(182). BEV, vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) izoform A'sına yönelik insanlaştırılmış bir monoklonal antikordur. Terapötik etkisi, GBM patogenezinin ana özelliklerinden biri olan anjiyogenez sürecini engellemektir. BEV'nin etkisi altında, tümörün olgunlaşmamış vaskülatürü stabilize edilir ve mikrovasküler proliferasyon

ve BBB geçirgenliği azalır(183). 2009 yılında, ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tekrarlayan GBM tedavisi için bevacizumab (BEV veya Avastin®) kullanımını onayladı(184).

2.3.6. Glioblastomun Tedavi Sonrasında Takibi, Gerçek ve Psödoprogresyon

Tümör tedavisi sonrası, hastaların takibinin standardizasyonu ve tedavi stratejisinin belirlenmesi açısından bazı kriterlere gerek duyulmaktadır. Bunlar içerisinde en sık kullanılan yumuşak doku tümörlerinde yanıt değerlendirme kriteri RECIST (response evaluation criteria in solid tumors)' tir(185).

Glioblastomada önceki yıllarda kullanılan Macdonald kriterleri ise yüksek dereceli glial tümörler için uzun süre geniş kabul görmüş ve yaygın olarak kullanılmış olan tedaviye yanıt değerlendirme sistemi olup 1990 yılında çalışma olarak yayınlanmıştır(186). Tümörün tedaviye yanıtı tam yanıt, kısmi yanıt, stabil hastalık ve progresyon olarak dört grupta incelenir. Kontrastlı T1 incelemede tümörün sadece kontrast tutan komponentlerini dikkate alan Macdonald kriterleri tedaviye yanıt değerlendirmesinde uzun yıllar kullanılmıştır. Ancak tümörün sadece kontrast tutan bileşenin değerlendirilmesi sekonder glioblastomlardaki düşük dereceli glial komponenti göz ardı etmesi, ölçüm zorlukları, ölçüm yapılırken ek tümör odaklarının, postoperatif rezeksiyon kavitesi ve kistik bileşenlerin önemsenmemesi, ayrıca psödoresponse ve psödoprogresyon gibi tedavi ile ilişkili olabilecek değişikliklerin kriterler arasında kendine yer bulamaması 2010 yılında RANO (response assessment in neuro-oncology) nöroonkoloji grubu tarafından zayıflık olarak belirtilmiş ve yeni kriterler ortaya çıkarılmıştır ve tümörün tedaviye yanıtı benzer şekilde tam yanıt, kısmi yanıt, stabil hastalık ve progresyon olarak dört grupta incelenir(187). Aynı çalışma grubu 2015 yılında ise RANO kriterlerinde yaptıkları güncellemeler ile İRANO kriterleri adı altında immunoterapi cevabını değerlendiren başka bir çalışma ortaya koymuşlardır. İki çalışma arasındaki temel farklarda immunoterapiye bağlı gelişen görüntüleme bulgularının önceki terapiye

kıyasla daha heterojen olduğu ve progresyon denebilmesi için ek kriterler gerektiği savunulmuştur(188).

Glioblastom nedeniyle tedavi gören hastaların %14–31’inde yalancı progresyon geliştiği bildirilmiştir (2, 4). Bu görünümün doku hasarı ve eşlik eden inflamasyon ve tümör damarlanmasında geçici olarak ortaya çıkan artmış permeabilite nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Sonraki görüntülemelerde sabit olarak kalmakta veya kendiliğinden gerilemektedir (2). Asıl sorun konvansiyonel MRG bulgularında tümörün gerçek progresyonu ile karışmasıdır.

Mevcut çalışmalarda konvansiyonel görüntüleme bulgularının gerçek ve yalancı progresyonu ayırmada yeterli olup olmadığına dair birçok görüş mevcuttur. Bu konuda kesin olan tek bilgi ise bu düzeyde perfüzyon MRG gibi ileri tetkikler doku tanısına gerek kalmaksızın ayırımın daha doğru yapılabilmesi için oldukça faydalı bilgiler sağlar.

2.3.7 Perfüzyon MRG

Keşfinden bu yana MRG, tümörler, metastazlar, enfeksiyonlar ve vasküler ve dejeneratif hastalıklar dahil olmak üzere çeşitli santral sinir sistemi(SSS) anormalliklerinin değerlendirilmesinde kullanılmıştır. Dikkat öncelikle, morfolojik özelliklerin geliştirilmesi ve çözümlenmesine odaklandı. Bununla birlikte, son yıllarda, perfüzyon veya metabolizma gibi fonksiyonel doku özelliklerinin değerlendirilmesine odaklanan MR protokollerinde önemli gelişmeler olmuştur. Bu fonksiyonel görüntüleme tekniklerinin kullanımı, SSS hastalıklarının ayırıcı tanısını ve hastaların terapötik yönetimini geliştirmiştir ve takipte tedaviyle ilişkili değişikliklerin daha iyi değerlendirilmesini sağlamıştır. Birden fazla çalışma, perfüzyon MRG'nin optimize edilmiş kullanımının algılamayı önemli ölçüde iyileştirebileceğini göstermiştir(189-192). Bu bağlamda perfüzyon en önemli fizyolojik ve patofizyolojik parametrelerden biridir ve MRG ile noninvaziv olarak değerlendirilebilir. Günümüzde, endojen kontrast yöntemleri veya daha sağlam ve daha yaygın olarak kullanılan ekzojen gadolinyum bazlı kontrast maddesi dinamik

yöntemleri kullanarak perfüzyonla ilişkili parametreleri türetmek için çeşitli tekniklerimiz bulunmaktadır(193).

MRG ile serebral perfüzyonu ölçmek için birkaç yöntem mevcuttur. Bunların ilki intravasküler, difüzyon göstermeyen ekzojen bir kontrast maddenin işaretleyici olarak kullanılmasıdır (ekzojen işaretleyici). Ekzojen yolla verilen intravenöz ilaç sonrası elde edilebilecek perfüzyon görüntülemelerden ilki gadolinyum bazlı ekzojen kontrast ajanların MR sinyali üzerindeki duyarlılık özelliğini, yani ilk geçiş özelliklerini inceleyen dinamik susseptibilite (duyarlılık) kontrastlanma (DSC) yöntemi, diğeri ise gadolinyum verilmesini takiben MR sinyalindeki relaksivite değişikliklerini saptayan T1 ağırlıklı dinamik kontrastlı(DCE) MR perfüzyon görüntüleme yöntemidir. Ekzojen intravenöz kontrast ajanı kullanılmaksızın, endojen bir kontrast olan manyetik etiketli arteriyel kanın kullanılmasıyla elde olunan arteriyel spin işaretleme (arterial spin labeling) (ASL) MR perfüzyon yöntemi ise diğeri iki teknikten ayrı değerlendirilen perfüzyon tekniğidir(194).

Geliştirilmiş dinamik perfüzyon manyetik rezonans görüntüleme, konvansiyonel manyetik rezonans görüntüleme ile mevcut anatomik bilgileri tamamlayan fizyolojik bilgi sağlar. İzleyici kinetik teorisine dayanan perfüzyon MR görüntülemesinden gelen dinamik verilerin analizi, altta yatan mikrovasküler çevre ve anjiyogenezi işaret eden serebral kan hacminin kantitatif tahminlerini verir(195). Dinamik kontrastlı DSC MRG'den elde edilen göreceli serebral kan hacmi (rCBV) ölçümleri, insan gliomlarında hem histolojik derece hem de neovaskülarizasyon derecesi ile umut verici korelasyonlar göstermiştir(196, 197).

Çeşitli çalışmalarda, araştırmacılar, yeni teşhis edilen gliomu doğru bir şekilde derecelendirmek, tek bir beyin metastazı ve glioblastoma arasında ayırım yapmak ve tekrarlayan beyin metastazlarını gama bıçağının neden olduğu radyasyon nekrozundan ayırt etmek için DSC perfüzyon MR görüntülemesini kullanmışlardır(196-199)

2.3.7.1. Dinamik Susseptibilite Kontrast MR Perfüzyon (DSC Perfüzyon)

T2 ağırlıklı MR perfüzyon yöntemidir. Perfüzyonun değerlendirilmesi için dinamik susseptibilite kontrast (DSC) MR görüntüleme metodu ilk kez Villringer ve ark. tarafından önerilmiştir(200). İntravenöz kontrast enjeksiyonundan sonra Gadolinyum duyarlılık etkisi ile T2 veya T2* sekanslarda dephasing yoluyla sinyal düşüşüne neden olur. Kontrast ajanın zamanla seyrelme teorisi ilkesi kullanılarak, sinyal bilgileri daha sonra bir piksel bazlı kontrastasyon-zaman eğrisine dönüştürülmektedir. Bu verilerden parametrik haritalar üretilebilmektedir. SE veya GRE temelli bir sekans bu amaçla kullanılabilir. SE kullanıldığında T2, GRE kullanıldığında ise T2* sekanslardan yararlanır. Yapılan çalışmalarda SE sekansların daha çok kapiller düzeydeki mikrovasküler damar boyutunda, GRE sekansların ise tüm çaptaki damarlarda relaksivite farklılığına duyarlı olduğu bildirilmiştir(201).

Dokuda oluşan T2* relaksasyonundaki değişim, indikatör dilüsyon teorisine göre(202), kontrast madde düzeyi ile yakın ilişkilidir ve DSC sekansında elde edilen sinyal intensitesi-zaman eğrisi, dokudaki kontrast madde konsantrasyonu-zaman eğrisine dönüştürülebilir(203). Paramanyetik madde intravenöz yolla 0.1-0.3 mmol/kg dozunda verilir. Prekontrast çekimler alınır, postkontrast 10-15 saniye sonra "first pass" daha sonra da resirkülasyon imajları elde edilir. Alınan bu baz görüntülerden sonra permeabilite haritaları, matematik hesaplamalar ile elde edilir.

Normal koşullarda, yani kan akımının normal olduğu bir ortamda intravenöz yol kullanılarak verilen paramanyetik kontrast madde sağlam kapiller yatakta vasküler yapı içinde kalmaktadır. Bu durumda çevre parankimal dokulardan alınan sinyal miktarı düşük olacaktır.

DSC perfüzyon yöntemi oldukça hızlı eko-planar görüntülemeye bağlı olduğundan, tarayıcının eko-planar görüntüleyebilme özelliğinin olması gerekmektedir(204).

Kanı taşıyan arterlerden gelen bilginin tekdüze olduğu var sayıldığında doku konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan bölgenin hesaplanmasıyla basitçe CBV değeri elde edilebilir. Arteriyel kan akımını yetersiz uzaysal çözünürlük nedeniyle, dolayısıyla CBV'yi tamamen doğru olarak hesaplamak mümkün değildir yani gelen bilginin uniform konsantrasyon eğrisi oluşturduğu varsayılarak rCBV (rCBV) bulunur(203). Bir alanda 100 mg beyin dokusunda düşen kanın mililitre cinsinden değeri rCBV değerini verir (ml/100 gr beyin dokusu). Doku konsantrasyonu-zaman eğrisinden, arteriyel girdi fonksiyonu eğrisi dekonvolüsyonu yapılarak, doku yanıt fonksiyonu eğrisi oluşturulur. Eğrinin altında kalan alan hesaplanarak CBV haritası meydana getirilebilir. Bu yolla CBV hesaplanmasının, doku konsantrasyonu-zaman eğrisinden CBV hesaplanmasına göre, dokudaki kontrast maddenin tekrardan dolaşımının çıkarılması nedeniyle daha doğru sonuç verdiği belirtilmektedir(205).

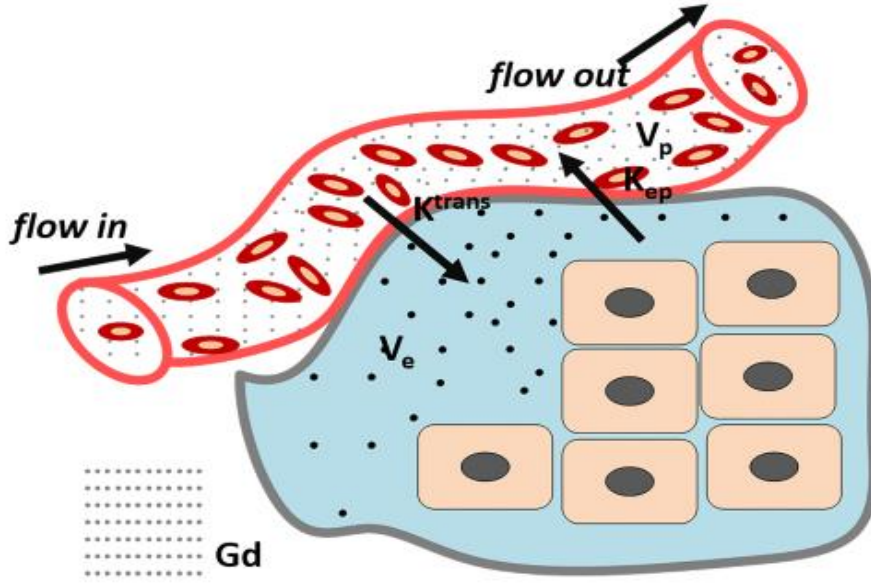
Dinamik duyarlılık ağırlıklı kontrastlı perfüzyon MR görüntüleme (DSC), göreceli serebral kan hacmini (rCBV) ölçerek doku mikrovasküler yoğunluğunu (MVD) tahmin eder ve tümör büyümesini-rekürrensini ve radyoterapi sonrası etkileri doğru ve noninvaziv olarak ayırt etme potansiyeline sahiptir(206, 207). Özellikle yalancı progresyon ve gerçek progresyon ayırımında, tümör dokusunda radyasyon nekrozuna göre daha yüksek rCBV değerlerinin ölçüldüğü mevcut bilgisi kullanılarak arada kalınan olgularda ayırım yapılabilir(208). Radyoterapi tipik olarak endotelial hücre hasarına ve küçük damar hasarına, azalan kılcal perfüzyona ve azalan MVD'ye neden olur(209-211). Aksine, tümör nüksü anjiyogenez ve mikrovasküler proliferasyonu teşvik ederek tümör büyümesini sürdürmeye yardımcı olur(212-215). DSC böylece histopatoloji ile potansiyel olarak ilişkili olan ve değerli teşhis bilgileri sağlayan bir biyobelirteç sunar.

2.3.7.2 T1 Ağırlıklı Dinamik Kontrastlı Perfüzyon Görüntüleme (DCE Perfüzyon)

Dinamik kontrastlı MR perfüzyonu, çoğunlukla “permeabilite MRG” olarak da isimlendirilmekte olup kontrast maddenin uygulanmasından önce, uygulanması esnasında ve sonrasında dinamik T1 imajların elde edilmesi yoluyla meydana gelir.

Sonuç olarak elde edilen sinyal intensitesi-zaman eğrisi doku perfüzyonu, damar permeabilitesi ve ekstraselüler ekstrasvasküler boşluk hakkında bilgi verir(216).

Dinamik kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme, enjekte edilen düşük moleküler ağırlıklı kontrast maddelerinin tümör damar yatağından geçerken farmakokinetiğini izleyerek mikrovasküler yapıyı ve işlevi araştırmak için invaziv olmayan kantitatif bir yöntemdir. Teknik vasküler geçirgenlik, hücre dışı ekstrasvasküler ve vasküler hacimlerdeki ve kan akışındaki değişikliklere duyarlıdır. İyonlaştırıcı radyasyon içermez, iyi bir uzaysal çözünürlük sağlar ve standart spesifikasyon 1.5 Tesla klinik sistemlerinde gerçekleştirilebilir. Bütün dokular genel olarak vasküler plazma boşluğu, ekstraselüler ekstrasvasküler boşluk(EEB) ve intraselüler alan olarak üç kompartmana ayrılarak incelenebilir. Kontrast maddeler intraselüler alana geçmediğinden, DCE MRG incelemesinde vasküler boşluk ve EEB olmak üzere iki kompartmanlı modelleme kullanılır(217). İntravenöz kontrast maddenin, intravasküler kompartmandan tümör ekstraselüler-ekstrasvasküler boşluğuna endotel üzerinden geçişi (Ktrans), kontrast maddenin ekstraselüler boşluktan plazmaya reverse transferi (Kep), ve tümörün ekstrasvasküler, ekstraselüler fraksiyonu (Ve) gibi farklı kantitatif geçirgenlik parametrelerini elde etmek için sıklıkla, Toft'un iki kompartmanlı modeli kullanılmaktadır(218).



Şekil 2. Tofts'un Klasik DCE MRG modeli

Kontrast maddenin intravasküler kompartmandan tümör ekstraselüler-ekstravasküler boşluğuna geçişini gösteren transfer sabiti (K_{trans}), kontrast maddenin ekstraselüler boşluktan plazmaya reverse transferini gösteren oran sabiti (K_{ep}) ve tümörün ekstravasküler, ekstraselüler fraksiyonu (V_e) (219)

Sıklıkla, DCE MR perfüzyon görüntüleme iki bölmeli (plazma boşluğu ve ekstravasküler-hücre dışı boşluk) farmakokinetik modele dayanmaktadır. Genel adımlar (sırayla): taban çizgisi T1 haritalaması yapılır, DCE MR perfüzyon görüntüleri alınır, sinyal yoğunluğu verileri gadolinyum konsantrasyonuna dönüştürülür, vasküler giriş fonksiyonunu belirlenir ve farmakokinetik modelleme yapılır. DCE MR perfüzyon verilerinin farmakokinetik modellemesi ile çeşitli parametrik değerler yaygın olarak üretilir: transfer sabiti (k^{trans}), ekstravasküler-hücre dışı boşluğun fraksiyonel hacmi (v_e), hız sabiti (k_{ep} , burada $k_{ep} = k^{trans} / v_e$) bunlardan bazılarıdır(218, 220). K_{ep} plazma ve ekstravasküler ekstraselüler boşluk hacmi arasındaki oran sabiti olup (K_{trans} / V_e) ile formülize edilir. CER; kontrastlanma oranını gösterir.

K^{trans} , V_e ve Kep farmakokinetik modellemeye ait parametreler iken, Max slope, IAUGC, CER çalışmamızdaki semiquantitative parametreleri oluşturmaktadır.

IAUGC(kontrast zaman eğrisi altında kalan alan), bazal zaman noktasından tümör içine bolus kontrast gelişi ile birlikte konsantrasyon eğrisinin altındaki alan olarak tanımlanır(221, 222). IAUGC Gadolinyum konsantrasyon eğrisi altında kalan alanı gösterir. Bolus kontrastın ulaşması ve sonrasındaki 90 saniyelik süre kullanılarak tahmini bir hesaba dayanır. IAUGC(İnitial area under the gadolinium concentration time curve), bazal zaman noktasından 90 saniye sonrasında tümör içine bolus kontrast gelişi ile birlikte konsantrasyon eğrisinin altındaki alan olarak tanımlanır, bazal zaman noktasından 90 saniye sonrasında damar içine kontrast gelişi ile birlikte vasküler giriş fonksiyon eğrisinin altındaki alana bölünür.

Klinik çalışmalarda antianjiyojenik ajanların değerlendirilmesinde kan plazması ve EES arasındaki hacim transfer kontrast katsayısını(K^{trans}) ve EES (v_e) boyutunu tanımlayan basit modellerin IAUC ile birlikte kullanılmasını önermektedir(223). K^{trans} ve v_e 'nin hesaplanmasını sağlamak için klinik araştırma verilerine çeşitli modeller uygulanmıştır. Bunların çoğu eşdeğerdir(224, 225).

DCE MRG'de en çok çalışılmış parametre K^{trans} 'tır(226, 227). DSC perfüzyona benzer biçimde tümörlerde artmış anjiyogenez ve kan beyin bariyerindeki bozulma nedeniyle artmış permeabilite DCE'de parametrik değerlerde artışa neden olur. Hyun Seok Choi ve ark., Lüdemann ve ark., Jung ve ark. ile Santrrosa ve ark. DCE permeabilite incelemesindeki K^{trans} ve V_e değerlerinin artmasıyla gliomların derecelerinin paralellik gösterdiğini belirtmişlerdir(228-231). Ayrıca Bisdas ve ark., Thomas ve ark., Shin ve ark. yaptığı çalışmalar DCE-MRG'nin nüks gliomlar ve radyasyon hasarı arasında ayırım yapmak için kullanılabileceğini ve böylece hasta yönetim stratejisinin izlenmesine yardımcı olabileceğini belirtmektedir(232-234).

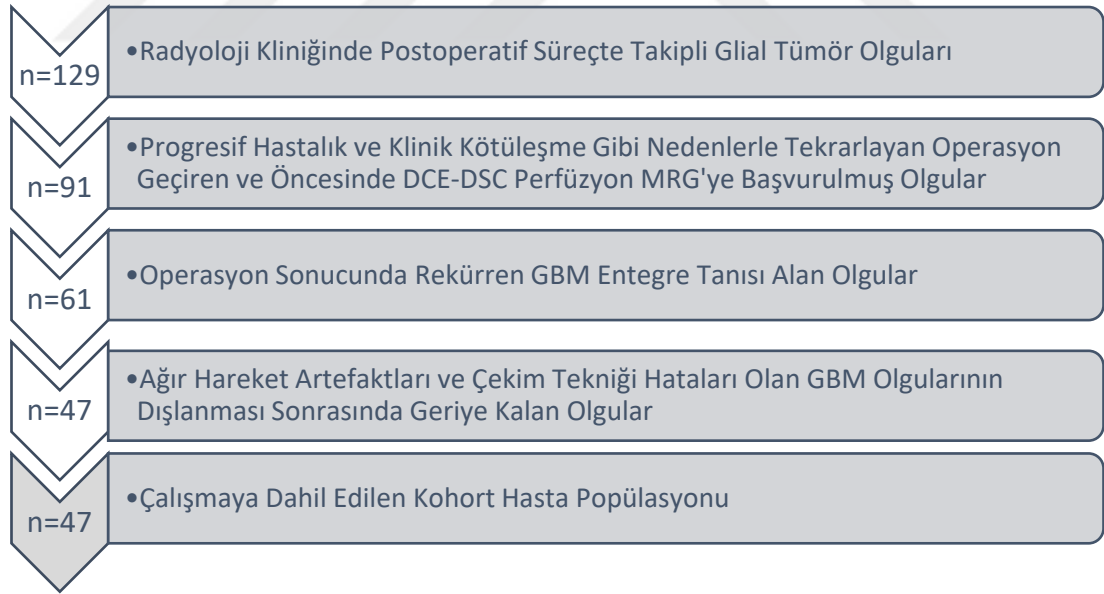
Toparlayacak olursak Ktrans kan plazması ile ekstravasküler hücre dışı boşluk (EES) arasındaki hacim transfer sabiti (veya katsayısı) dir. Ve birim doku hacmi başına ekstravasküler ekstraselüler hacimdir(235).

DSC ve DCE perfüzyon çalışmaları aynı hastada birlikte kullanılmasında herhangi bir sakınca yoktur(236). Problem her iki inceleme için ayrı intravenöz ilaç madde verme gerekliliğidir, ayrıca sekansların sıralamasına dikkat edilmelidir. Dokular gadolinyum ile satüre edilmeden önce , geç bölümde T1 kısalma etkisine bağlı sinyal artışı, gadolinyumun ilk geçişi sonrasında EEB'ye sızıntısı nedeniyle olmaktadır. Pre bolus gadolinyum verilerek ekstraselüler ekstravasküler dokular kontrast madde ile doyurulduğunda problem giderilebilir. DSC ve DCE perfüzyon incelemeleri bir arada uygulanacaksa DCE incelemesinin DSC perfüzyondan erken yapılması, ikinci kontrast verilmeden 5-8 dakikalık bir zaman geçmesi ve sonrasında DSC perfüzyon çalışması yapılmalıdır(236).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Çalışma Kapsamı Ve Hasta Seçimi

Çalışmamız, 20/08/2020 tarihli karar ile hastanemiz Araştırma Etik Kurulunun onayını almıştır. Hastaların Temmuz 2020'e kadar olan tıbbi kayıtları ve patoloji dosyaları bilgisayar ortamında taranarak, GBM nedeniyle opere olan cerrahi sonrasında standart takipleri yapılan klinik kötüleşme ve takiplerinde gerçek progresyona bağlı yeni ortaya çıkan veya büyüme gösteren lezyonlar nedeniyle ek cerrahiye gerek duyulan, ek cerrahi öncesinde DSC perfüzyon ve DCE permeabilite çalışmalarının her ikisi de yapılan, operasyon sonrası rekürren tümör tanısı alan ve derecelendirilmiş, histogenetik ve moleküler belirteçleri olan entegre tanılı 47 hasta tespit edilmiştir. Toplam 47 hasta (Erkek/Kadın: 28/19; ortalama yaş: 54,55 yaş aralığı: 18-82 yıl) yukarıda belirtilen dahil edilme ve çıkarılma kriterleri sonucunda elde olup mevcut retrospektif çalışmanın son kohort hasta popülasyonunu oluşturmuştur.



Şekil 3. Hasta Seçim ve Takip Şeması
Hasta seçim ve takip şeması oluşturulmuştur.

3.2.Mrg Protokolü Ve Değerlendirme

Çalışma grubundaki hastalara Konvansiyonel Beyin MR ve Perfüzyon Beyin MR protokolleri uygulanmıştır. Tüm görüntülemeler 3-Tesla MR görüntüleme ünitesinde, 24-32 kanallı kafa koiline sahip cihazda (Signa Explorer, GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) gerçekleştirildi. Hastalar supin pozisyondaydı. DCE-DSC Perfüzyon MR incelemeleri, aynı çekim sırasında minimum 5 dakika ara ile elde edildi. Ayrıca her hastada Axial T2 FS FLAIR(Fluid Attenuated Inversion Recovery) (FOV, 220 x 220 mm; kesit kalınlığı, 5 mm; TR/TE, 7800-8200/5-15 ms; flip açısı, 160°, Tİ: 2300-2600 ms), Sag T2 Cube serisi (FOV, 256 x 256 mm; kesit kalınlığı, 1mm; TR/TE, 2200-2800/80-120 ms; flip açısı, 90°) , Axial T1 FLAIR dizisi (FOV, 220x220 mm; kesit kalınlığı, 5mm; TR/TE, 2500-2900/5-20 ms, Flip Açısı: 110°, Tİ:600-800), Axial T2 3D SWAN dizisi (FOV, 260x260mm; kesit kalınlığı, 2,8mm; TR/TE, 2/6; Flip Açısı, 20°), kontrast sonrası Axial 3D T1 Bravo (FOV:260x260mm, kesit kalınlığı 1mm, TR/TE:8500-8800/3000-3400 FA: 12°) elde olundu.

Tablo 4. Konvansiyonel MR Çekim Protokolü

	TR/TE (ms)	FA	Kesit kalınlığı /aralığı (mm)	FOV (mm)	Matriks	NEX
Axial T2 FS FLAIR	7800-8200/5-15	160	5mm	220x220mm	320x224	1
Sagittal T2 Cube	2200-2800/80-120	90	1mm	256x256mm	256x224	1
Aksiyel T1 FLAIR	2500-2900/5-20	110	5mm	220x220mm	360x260	2
Axial T2 3D SWAN	2/6	20	2,8mm	260x260mm	288x192	0,693
Axial T1 3D Bravo-Kontrastlı	8500-8800/3000-3400	12	1mm	260x260mm	260x224	1

DCE permeabilite MRG için, 3 boyutlu GRE T1A görüntüler, otomatik enjeksiyon pompasıyla standart 0.1 mmol/kg gadoterat megluminin (Dotarem; Guerbet, Paris, Fransa) 2 ml/sn hızla dinamik şekilde elde olunmuş ve sonrasında

aynı hızda 20 ml serum fizyolojik infüzyonu yapılmıştır. Toplam 61 dinamik görüntü alınmıştır. DCE sekans parametreleri şu şekildeydi: TR/TE= 3,87/1,17 ms, FA= 12, kesit kalınlığı/aralığı= 4 mm, FOV= 280 mm, matriks= 256x192, NEX=0,708, kesit sayısı= 41'dir.

DSC Perfüzyon için EPI GRE yöntemi ile, 0.1 mmol/kg gadoterat meglumin saniyede 4ml hızla enjeksiyonu sonrasında DSC perfüzyon görüntülemesi elde edilmiştir. Sonrasında IVKM ile aynı hızla 20 ml serum fizyolojik infüzyonu yapılmıştır. Her kesit için toplam 50 dinamik görüntü TR aralığında elde edilmiştir. DSC sekans parametreleri: TR/TE= 1200/20 ms, FA= 60, kesit kalınlığı/aralığı= 5 mm, FOV= 260 mm, matriks=96x96, NEX=1, kesit sayısı=27' ydi.

DCE-MR görüntüleme elde olunan anatomik imajlar aksiyal planlarda füzyone edildi, Ktrans, Ve, Kep gibi quantitative ve CER, Max slope, IAUGC gibi semiquantitative veriler dahil olmak üzere farmakokinetik parametrelerin haritaları hesaplama süresini kısaltmak için kullanıcılar tarafından rectangular ROI yardımıyla patolojik kontrastlanan geniş doku alanı ya da gereklilik halinde tüm beyin dokusu seçildi, daha sonra iki bölmeli farmakokinetik Tofts ve Kermode modelleri ile haritalar meydana getirildi.

Konvansiyonel ve perfüzyon MR görüntüleri postprocessing işlemler için (GenİQ beyin, GE tıbbi sistemler, Milwaukee, WI) iş istasyonuna (AW VolumeShareTM 7, GE tıbbi sistemler, Milwaukee, WI) aktarıldı. Postprocessing, hareket düzeltilmesini, farklı flip açıları (5° ve 15°) ile T1 haritalandırmayı, T1 haritasındaki piksellerin işlenmesini, AIF lokalizasyonunun belirlenmesini ve farmakokinetik modellemeyi içermektedir. DCE MRG'den üretilen parametrik perfüzyon haritaları, tümör internal yapısını doğru belirleyebilmek için konvansiyonel MR görüntüleri kılavuz olarak kullanıldı, perfüzyon görüntüleri FLAIR, T2 ağırlıklı serilerle ve tümör konturlarını belirlenebilmesi için IVKM sonrası aksiyal T1 ağırlıklı görüntülerle otomatik eşleştirildi sonrasında füzyone edildi. Hastaya ait klinik bilgidir ve tümörlerin immunohistokimyasal ve genetik alt tiplerinden bağımsız iki araştırmacı (sırasıyla 4 ve 20 yıllık nöroradyoloji deneyimi

olan E.A. ve H.G.H.Ç), ortak karar ile patolojik dokunun kontrastlanan kısımlarından birbirine yakın boyutlarda ROI elde etti ve bu değerleri sisteme kaydetti. Kontrast sonrası elde olunan T1 ağırlıklı görüntü ile patolojik kontrastlanma gösteren doku eşlendi ve füzyon işlemi yapıldı, T2 ve FLAIR görüntülerde izlenen kistik parçaların dışlanması için benzer şekilde eşleme ve füzyon işlemi yapıldı, büyük damarların ROI içerisine dahil edilmesini önlemek amacıyla kontrastlı sekanslar ve SWAN sekansı ayrıntılı olarak incelendi ve her parametrik haritada kontrastlı T1 incelemede %25'ten fazla boyut artışı gösteren lezyon sahasında en yüksek değere sahip (hot spot) ROI değerleri sisteme kaydedildi.

Çalışmamız retrospektiftir daha geniş hasta popülasyonları ile tekrarlanması gerekmektedir. Ayrıca postoperatif süreç parametrik değişkenlerde heterojeniteye yol açmaktadır. Çalışmamız retrospektif yolla yapılmıştır ölçüm yerlerinin tespitinde yaşanan ayrılıklar çalışmacılar arasında yapılan uyum testleri ile giderilmeye çalışılmıştır. Değerlendirmeye alınan tüm perfüzyon parametreleri, intrarater güvenilirlik düzeyi 1 ay ara ile aynı kişi tarafından yapılan ölçümler sonucunda intraklass korelasyon katsayısı(ICC) ile değerlendirilmiştir(0,85-0,90). DCE-DSC parametreleri için ROI ölçümleri arasındaki interrater uyum, intraklass korelasyon katsayısı(ICC) ile değerlendirilmiştir(0,80-0,85). Ölçüm yapılan noktalar örneklem sahasındaki en yüksek değere sahip ROI alanlarını göstermektedir. Ancak rekürren GBM olgularında eş zamanlı tedavi sonrası değişiklikler tümöral dokular ile birliktelik gösterebildiği için, ölçüm noktalarımız tümöral doku tespitinde hassasiyet gösterememiş olabilir, bu durum kontrastlı T1 imajlarda kontrast tutan ve bir önceki tetkike göre büyüme gösteren doku alanındaki en yüksek ROI değerleri kullanılarak giderilmeye çalışılmıştır.

3.3.Genetik Ve İmmunohistokimyasal Değerlendirme

Tıbbi Patoloji arşivinden çıkarılan Hematoksilen Eozin, IDH1, ATRX, p53 ve Ki 67 antikorları ile boyanmış lamları ışık mikroskopunda, nöropatoloji konusunda spesifik çalışan patoloji uzmanı tarafından Dünya Sağlık Örgütü Santral Sinir Sistemi tümörleri 2016 Sınıflaması'na göre yeniden değerlendirildi.

İmmunohistokimyasal çalışma için tümörü en iyi temsil ettiği görülen parafin bloktan 3 mikron kalınlıkta kesitler alınarak Ventana Bench Mek GX otomatik boyama cihazında boyama yapıldı. Her olgu IDH1 (H09, Dianova), ATRX (BSB-108, Bio-SB), p53 (Bp53-11, Ventana) , Ki 67 (30-9, Ventana) antikoları ile boyandı. Bu süreçte uygun pozitif ve negatif kontroller de çalışmaya dahil edildi.

IDH1 için uygun pozitif kontrol eşliğinde sitoplazmik boyanma IDH1 için mutant kabul edildi. ATRX için tümör içindeki endotel hücre nükleusları ile kıyaslanarak nükleer boyanma kaybı ATRX için mutant kabul edildi. P53 için pozitif boyanma gösteren kolon karsinom hücreleri ile kıyaslanarak nükleer boyanma şiddeti ve yüzdesi değerlendirildi. Tümör hücre nükleuslarında %25'ten fazla şiddetli boyanma saptanması p53 mutant olarak kabul edildi. Ki 67 için tümör içerisinde en yüksek oranda nükleer boyanma olan alan tespit edilerek en az 500 tümör hücresi değerlendirilerek 100 hücreye karşılık gelen boyanma yüzdesi hesaplandı.

4. İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Shapiro-Wilk Testleri) kullanılarak incelenmiştir. Tanımlayıcı analizler yüzde olarak ve normal dağılmayan değişkenler için, ortanca ve minimum-maksimum değerleri (medyan (min-maks)) kullanılarak verilmiştir. Normal dağılıma uymayan verilerde, iki grup arasındaki karşılaştırma analizleri için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uyan iki grup karşılaştırılma analizleri için Student T testi kullanılmıştır. Bağımsız gruplar arasında kategorik değişkenler için yapılan karşılaştırma analizinde Ki kare ve Fisher's Exact Test (Fisher'in kesin testi) kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arasında korelasyonu değerlendirmek için Spearman korelasyon analizi yapıldı. Parametrik değerleri sağlamayan değişkenler Spearman analizi ile değerlendirildi. Korelasyon katsayısı (r) değerlendirmesinde; $r= 0,20-0,39$ zayıf, $r=0,40-0,69$ Orta, $r=0,70-0,89$ kuvvetli, $r=0,90-1,00$ çok kuvvetli olarak değerlendirildi. Sonuçlar %95 güven aralığında, istatistiksel hata payı 0,05 olarak kabul edilmiştir. İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 25.0 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapılmıştır.

5. BULGULAR

Bu çalışmaya Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Radyoloji Bölümüne başvuran 18-82 yaş arasında Glioblastom tanısı olan 47 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması $54,55 \pm 15,39$ ve ortancası 59 yıldır.

Tablo 5-9. Hastaların Genel Özellikleri Dağılımı (Cinsiyete, IDH-ATRX-P53 Mutasyon Durumuna Göre)

Tablo 5. Cinsiyete Göre Populasyon Dağılımı

Cinsiyet			
		Sayı	%
Valid	Kadın	19	40,4
	Erkek	28	59,6
	Total	47	100,0

Hastaların 19'u (%40,4) kadın, 28'i (%59,6) erkektir.

Tablo 6. IDH Mutasyon Durumuna Göre Populasyon Dağılımı

IDH			
		Sayı	%
Valid	Var	20	42,6
	Yok	27	57,4
	Total	47	100,0

Hastaların 20'si (%42,6) IDH mutant, 27'si (%57,4) IDH wild tipti.

Tablo 7. ATRX Mutasyon Durumuna Göre Populasyon Dağılımı

ATRX			
		Sayı	%
Valid	Var	8	17,0
	Yok	39	83,0
	Total	47	100,0

ATRX mutasyonu olanlar 8'i (%17), olmayanlar 39'u (%83) idi.

Tablo 8. P53 Mutasyon Durumuna Göre Populasyon Dağılımı

P53			
		Sayı	%
Valid	Var	20	42,6
	Yok	27	57,4
	Total	47	100,0

P53 mutasyonu olanlar 20(%42,6), olmayanlar 27(%57,4) oluşturmaktadır.

Tablo 9. Vaka Parametrelerinin Genel Dağılımı

Vaka Parametrelerinin Genel Dağılımı					
	Mean	Standart sapma	Median=ortanca	Minimum	Maximum
Yas	54,5532	15,39736	59,0000	18,00	82,00
Ki67	,3455	,24942	,3000	,01	,95
Ktrans	,3497383	,36553619	,2300000	,02220	1,81500
Ve	,6737234	,23889153	,6780000	,19100	,98800
Cer	1,3434255	,46154117	1,3600000	,59600	2,55800
Iaugc	,2891255	,30479880	,1900000	,03140	1,33400
Maxslope	,0367574	,05969020	,0198000	,00670	,39900
Kep	,7265149	,66720519	,5065000	,01180	2,88400
Rcbv	4,8039064	1,86538546	5,0120000	2,03000	8,09400

Yaş ortalaması 54,55±15,39, medyan yaş 59(18-82) idi. Genetik özelliklere geçtiğimizde hastaların 20'si (%42,6) IDH mutant, 27'si (%57,4) IDH wild tipti. ATRX mutasyonu olanlar 8'i (%17), olmayanlar 39'u (%83) idi. P53 mutasyonu olanlar 20(%42,6), olmayanlar 27(%57,4) oluşturmaktadır. Olguların Ki-67 proliferasyon indeksi ortalaması 0,3455±0,2494, median değer 0,3(0,1-0,95)' tü. Perfüzyon parametrelerine ait ortalama, standart sapma, median (min-max) değerleri tabloda yer almaktadır.

Tablo 10. Cinsiyete Göre IDH Mutasyon Durumu

Cinsiyete Göre IDH Mutasyon Durumu						
			Idh		Total	Ki kare Test
			Var	Yok		P değeri
Cinsiyet	Kadın	Sayı	6	13	19	
		% Yüzde	31,6%	68,4%	100,0%	
	Erkek	Sayı	14	14	28	
		% Yüzde	50,0%	50,0%	100,0%	
Total		Sayı	20	27	47	
		% Yüzde	42,6%	57,4%	100,0%	0,21

Ki kare testi sonucunda IDH durumu ve cinsiyet arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 11. ATRX - IDH Mutasyonu İlişkisi

ATRX - IDH Mutasyonu İlişkisi						
			Idh		Total	Fischer Exact Test
			Var	Yok		P değeri
Atrx	Var	Sayı	6	2	8	
		% Yüzde	75,0%	25,0%	100,0%	
	Yok	Sayı	14	25	39	
		% Yüzde	35,9%	64,1%	100,0%	
Total		Sayı	20	27	47	
		% Yüzde	42,6%	57,4%	100,0%	0,057

Fischer Exact testi sonucunda IDH ve ATRX durumu arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 12. P53 – IDH Mutasyonu İlişkisi

P53 – IDH Mutasyonu İlişkisi						
			Idh			Ki kare Testi
			Var	Yok	Total	P değeri
p53	Var	Sayı	9	11	20	
		% Yüzde	45,0%	55,0%	100,0%	
	Yok	Sayı	11	16	27	
		% Yüzde	40,7%	59,3%	100,0%	
Total		Sayı	20	27	47	
		% Yüzde	42,6%	57,4%	100,0%	0,770

Ki kare testi sonucunda IDH ve p53 durumu arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 13. Cinsiyete Göre ATRX Mutasyon Durumu

Cinsiyete Göre ATRX Mutasyon Durumu						
			Atrx			Fischer Exact Test
			Var	yok	Total	P değeri
Cinsiyet	Kadın	Sayı	2	17	19	
		% Yüzde	10,5%	89,5%	100,0%	
	Erkek	Sayı	6	22	28	
		% Yüzde	21,4%	78,6%	100,0%	
Total		Sayı	8	39	47	
		% Yüzde	17,0%	83,0%	100,0%	0,445

Ki kare testi sonucunda ATRX durumu ve cinsiyet arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 14. P53 – ATRX Mutasyonu İlişkisi

P53 – ATRX Mutasyonu İlişkisi						
			Atrx		Total	Fischer Exact Test
			var	Yok		P değeri
p53	Var	Sayı	5	15	20	
		% Yüzde	25,0%	75,0%	100,0%	
	Yok	Sayı	3	24	27	
		% Yüzde	11,1%	88,9%	100,0%	
Total		Sayı	8	39	47	
		% Yüzde	17,0%	83,0%	100,0%	0,258

Fischer Exact testi sonucunda ATRX ve p53 durumu arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 15. Cinsiyete Göre P53 Mutasyon Durumu

Cinsiyete Göre P53 Mutasyon Durumu						
			p53		Total	Fischer Exact Test
			Var	Yok		P değeri
Cinsiyet	Kadın	Sayı	6	13	19	
		% Yüzde	31,6%	68,4%	100,0%	
	Erkek	Sayı	14	14	28	
		% Yüzde	50,0%	50,0%	100,0%	
Total		Sayı	20	27	47	
		% Yüzde	42,6%	57,4%	100,0%	0,210

Fischer Exact testi sonucunda p53 durumu ve cinsiyet arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 16. Yaş, Ki-67, Perfüzyon Parametrelerine Göre IDH Mutasyon Durumu

Yaş, Ki-67, Perfüzyon Parametrelerine Göre IDH Mutasyon Durumu										
	IDH									
	Var					Yok				
	Mean	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
Yas	46,50	16,19	44,00	18,00	76,00	60,52	11,88	62,00	32,00	82,00
Ki67	0,33	0,29	0,24	0,01	0,95	0,36	0,22	0,40	0,07	0,85
Ktrans	0,23	0,18	0,20	0,03	0,67	0,44	0,44	0,31	0,02	1,82
Ve	0,66	0,20	0,68	0,20	0,96	0,68	0,27	0,68	0,19	0,99
Cer	1,23	0,56	1,03	0,60	2,56	1,43	0,36	1,46	0,66	2,08
Iaugc	0,21	0,15	0,17	0,04	0,50	0,35	0,37	0,23	0,03	1,33
Maxslope	0,05	0,09	0,02	0,01	0,40	0,03	0,02	0,02	0,01	0,11
Kep	0,28	0,18	0,26	0,01	0,67	1,05	0,71	0,77	0,23	2,88
Rcbv	4,81	1,48	4,90	2,46	8,09	4,80	2,14	5,05	2,03	8,02
Test Statistics^a										
	Yas	Ki67	Ktrans	Ve	Cer	Iaugc	Maxslope	Kep	Rcbv	
P değerleri	.003	.406	.138	.731	.188	.259	.498	.000	.983	
a. Grouping Variable: idh										

Mann Whitney U testi ve Student T test(CER) aracılığı ile IDH mutasyonu durumu ile yaş, Ki-67 proliferasyon indeksi, dinamik kontrastlı T1 ağırlıklı (DCE) perfüzyona ait Ktrans, Ve, Kep, CER, IAUGC, Maxslope parametreleri ile Dinamik duyarlılık ağırlıklı (DSC) perfüzyona ait rCBV parametreleri arasındaki ilişki değerlendirilmiş olup tabloda belirtilmiştir.

Yaş ortalaması için bakıldığında IDH (-) olan grubun IDH (+) olan gruba göre yaş ortalamasının daha yüksek olduğu tespit edilmiş olup bulgu istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,003).

Ki-67 proliferasyon indeksi, ATRX ve P53 mutasyonları durumu ile IDH mutasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır(p>0,05).

K trans ortalaması ile IDH mutasyonu durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır(p>0,05)

Ve ortalaması ile IDH mutasyonu durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır($p>0,05$)

Kep ortalaması IDH (-) olanlarda IDH (+) gruba göre daha fazla olup istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur($p<0,001$).

rCBV ortalaması ile IDH mutasyonu durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır($p>0,05$)

Tablo 17. Yaş, Ki-67, Perfüzyon Parametrelerine Göre ATRX Mutasyon Durumu

Yaş, Ki-67, Perfüzyon Parametrelerine Göre ATRX Mutasyon Durumu										
	ATRX									
	Var					Yok				
	Mean	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
Yas	37,75	12,04	34,50	18,00	54,00	58,00	13,73	61,00	21,00	82,00
Ki67	0,40	0,30	0,33	0,07	0,85	0,33	0,24	0,30	0,01	0,95
Ktrans	0,18	0,10	0,17	0,06	0,37	0,38	0,39	0,25	0,02	1,82
Ve	0,68	0,24	0,63	0,40	0,96	0,67	0,24	0,68	0,19	0,99
Cer	1,17	0,39	1,13	0,74	1,91	1,38	0,47	1,46	0,60	2,56
Iaugc	0,17	0,12	0,14	0,07	0,43	0,31	0,33	0,22	0,03	1,33
Maxslope	0,07	0,13	0,02	0,01	0,40	0,03	0,03	0,02	0,01	0,11
Kep	0,38	0,25	0,35	0,05	0,70	0,80	0,71	0,55	0,01	2,88
Rcbv	4,51	1,82	4,62	2,33	7,29	4,86	1,89	5,01	2,03	8,09
	Yas	Ki67	Ktrans	Ve	Cer	Iaugc	Maxslope	Kep	Rcbv	
P	,001	,629	,270	,777	,224	,252	,755	,082	,630	

Mann Whitney u analizi yardımı ile ATRX mutasyon durumu ile Yaş, Ki -67, K trans, Ve, CER, IAUGC, Max slope, Kep, rCBV arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı.

ATRX mutasyonu negatif olanlarda, pozitif olan gruba göre yaş ortalaması daha fazla ölçülmüş olup bulgu istatistiksel olarak da anlamlıdır($p=0,001$).

Diğer gruplarda ATRX mutasyonu ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

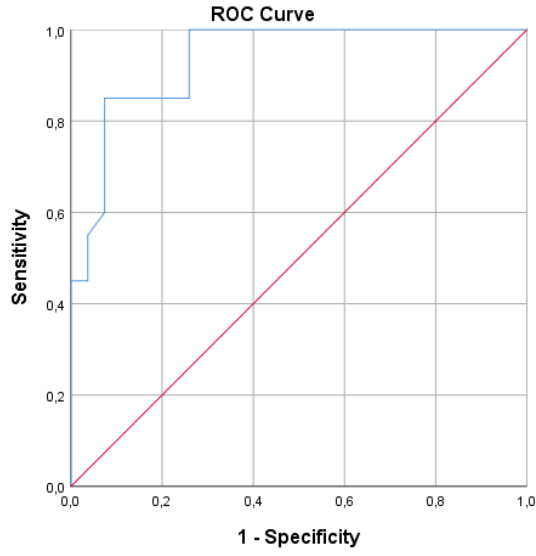
Tablo 18. Yaş, Ki-67, Perfüzyon Parametrelerine Göre P53 Mutasyon Durumu

Yaş, Ki-67, Perfüzyon Parametrelerine Göre P53 Mutasyon Durumu										
	p53									
	Var					yok				
	Mean	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
Yas	50,35	15,15	55,00	21,00	74,00	57,67	15,10	62,00	18,00	82,00
Ki67	0,48	0,28	0,48	0,02	0,95	0,25	0,16	0,25	0,01	0,60
Ktrans	0,33	0,33	0,22	0,06	1,43	0,36	0,40	0,23	0,02	1,82
Ve	0,67	0,20	0,67	0,33	0,98	0,67	0,27	0,69	0,19	0,99
Cer	1,25	0,49	1,15	0,60	2,17	1,41	0,44	1,47	0,62	2,56
Iaugc	0,26	0,30	0,15	0,05	1,22	0,31	0,31	0,24	0,03	1,33
Maxslope	0,02	0,01	0,02	0,01	0,05	0,05	0,08	0,02	0,01	0,40
Kep	0,73	0,65	0,59	0,05	2,08	0,72	0,69	0,50	0,01	2,88
Rcbv	4,94	1,66	5,10	2,33	7,99	4,70	2,03	4,62	2,03	8,09
	Yas	Ki67	Ktrans	Ve	Cer	Iaugc	Maxslope	Kep	Rcbv	
P	,083	,004	,821	,628	,237	,420	,512	,846	,636	

Mann Whitney u analizi yardımı ile P53 mutasyon durumu ile Yaş, Ki -67, K trans, Ve, CER, IAUGC, Max slope, Kep, rCBV arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı.

Ki-67 proliferasyon indeksi ortalaması p53 mutasyonu olanlarda daha fazla ölçülmüş olup bulgu istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,004).

Diğer gruplarda P53 mutasyonu ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.



Diagonal segments are produced by ties.

Şekil 4. Kep değişkeni ile IDH pozitifliğini öngören ROC eğrisi
Kep değişkeni ile IDH pozitifliğini öngören ROC eğrisi çizilmiştir.

Tablo 19. ROC eğrisi altında kalan alan ve Youden İndeksi

Area Under the Curve				
Test Result Variable(s): kep				
Eğri Altında Kalan Alan	Standart hata	P	%95 Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır
0,936	0,033	<0,001	0,871	1,000

Kep değişkeni ile IDH pozitifliğini öngören ROC eğrisinde eğri altında kalan alan %93,6 olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). Youden indeksine göre cut off belirlenmiş olup en yüksek Youden indeksi değerine(0,776) karşılık gelen 0,450 Kep değeri cut off olarak belirlenmiştir. IDH pozitifliğini tahmin etmede Kep 0,450 ve altındaki değerleri cut off olarak aldığımızda sensivite %85, spesifite %92,6 olarak tespit edilmiştir.

Tablo 20. Ölçüm Değerlerinin Korelasyon Grafiği

			Yas	Ki67	Ktrans	Ve	Cer	Iaugc	Maxslope	Kep	Rcbv
Spearman's Rho * Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed). ** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).	Yas	Korelasyon Katsayısı (r)	1,000	,084	,048	-,236	,306*	,203	,154	,304*	-,153
		P	.	,573	,750	,111	,036	,172	,302	,038	,306
		N	47	47	47	47	47	47	47	47	47
	Ki67	Korelasyon Katsayısı (r)	,084	1,000	,144	-,269	,152	,075	,217	,158	-,190
		P	,573	.	,335	,068	,309	,618	,143	,288	,201
		N	47	47	47	47	47	47	47	47	47
	Ktrans	Korelasyon Katsayısı (r)	,048	,144	1,000	,474**	,479**	,781**	,675**	,474**	,350*
		P	,750	,335	.	,001	,001	,000	,000	,001	,016
		N	47	47	47	47	47	47	47	47	47
	Ve	Korelasyon Katsayısı (r)	-,236	-,269	,474**	1,000	,342*	,398**	,237	,118	,800**
		P	,111	,068	,001	.	,018	,006	,109	,430	,000
		N	47	47	47	47	47	47	47	47	47
	Cer	Korelasyon Katsayısı (r)	,306*	,152	,479**	,342*	1,000	,689**	,576**	,407**	,367*
		P	,036	,309	,001	,018	.	,000	,000	,005	,011
		N	47	47	47	47	47	47	47	47	47
	Iaugc	Korelasyon Katsayısı (r)	,203	,075	,781**	,398**	,689**	1,000	,752**	,458**	,264
		P	,172	,618	,000	,006	,000	.	,000	,001	,073
		N	47	47	47	47	47	47	47	47	47
	Maxslope	Korelasyon Katsayısı (r)	,154	,217	,675**	,237	,576**	,752**	1,000	,265	,117
		P	,302	,143	,000	,109	,000	,000	.	,071	,432
		N	47	47	47	47	47	47	47	47	47
	Kep	Korelasyon Katsayısı (r)	,304*	,158	,474**	,118	,407**	,458**	,265	1,000	,017
		P	,038	,288	,001	,430	,005	,001	,071	.	,907
		N	47	47	47	47	47	47	47	47	47
	Rcbv	Korelasyon Katsayısı (r)	-,153	-,190	,350*	,800**	,367*	,264	,117	,017	1,000
		P	,306	,201	,016	,000	,011	,073	,432	,907	.
		N	47	47	47	47	47	47	47	47	47

Spearman korelasyon testi ile Ktrans, Ve, Kep, rCBV arasındaki korelasyon ilişkisi değerlendirilmiştir. (r= 0,20-0,39 zayıf, r=0,40-0,69 Orta, r=0,70-0,89 kuvvetli, r=0,90-1,00 çok kuvvetli)

Yaş ile CER değişkenleri arasında pozitif yönlü istatistiksel açıdan anlamlı zayıf şiddette (r=0,306) bir korelasyon vardır(p<0,05).

Yaş ile Kep değişkenleri arasında pozitif yönlü istatistiksel açıdan anlamlı zayıf şiddette (r=0,304) bir korelasyon vardır(p<0,05).

K trans ile Ve değişkenleri arasında pozitif yönlü istatistiksel açıdan anlamlı orta şiddette (r=0,474) bir korelasyon vardır(p<0,001).

K trans ile IAUGC değişkenleri arasında pozitif yönlü istatistiksel açıdan anlamlı kuvvetli ($r=0,781$) bir korelasyon vardır($p<0,001$).

K trans ile CER değişkenleri arasında pozitif yönlü istatistiksel açıdan anlamlı orta şiddette ($r=0,479$) bir korelasyon vardır($p<0,001$).

K trans ile Max slope değişkenleri arasında pozitif yönlü istatistiksel açıdan anlamlı orta şiddette ($r=0,675$) bir korelasyon vardır($p<0,001$).

K trans ile Kep değişkenleri arasında pozitif yönlü istatistiksel açıdan anlamlı orta şiddette ($r=0,474$) korelasyon vardır($p<0,001$).

K trans ile rCBV değişkenleri arasında pozitif yönlü istatistiksel açıdan anlamlı zayıf ($r=0,350$) korelasyon vardır($p<0,05$).

Ve ile rCBV değişkenleri arasında yönlü istatistiksel açıdan anlamlı yüksek şiddette ($r=0,800$) korelasyon vardır($p<0,001$).

Ve ile CER değişkenleri arasında yönlü istatistiksel açıdan anlamlı zayıf ($r=0,342$) korelasyon vardır($p<0,05$).

Ve ile IAUGC değişkenleri arasında yönlü istatistiksel açıdan anlamlı zayıf ($r=0,398$) korelasyon vardır($p<0,05$).

Kep ile CER değişkenleri arasında pozitif yönlü istatistiksel açıdan anlamlı orta şiddette ($r=0,407$) korelasyon vardır($p=0,005$).

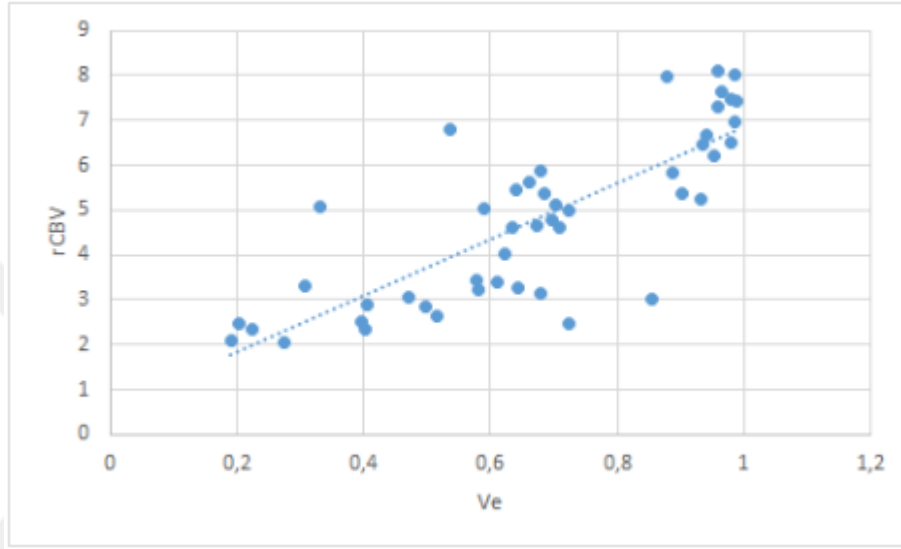
Kep ile IAUGC değişkenleri arasında pozitif yönlü istatistiksel açıdan anlamlı orta şiddette ($r=0,458$) korelasyon vardır($p=0,001$).

CER ile IAUGC değişkenleri arasında pozitif yönlü istatistiksel açıdan anlamlı orta şiddette ($r=0,689$) korelasyon vardır($p<0,001$).

CER ile Maxslope değişkenleri arasında pozitif yönlü istatistiksel açıdan anlamlı orta şiddette ($r=0,576$) korelasyon vardır($p<0,001$).

CER ile rCBV değişkenleri arasında pozitif yönlü istatistiksel açıdan anlamlı zayıf şiddette ($r=0,367$) korelasyon vardır($p=0,011$).

Max slope ile IAUGC değişkenleri arasında pozitif yönlü istatistiksel açıdan anlamlı kuvvetli ($r=0,752$) korelasyon vardır($p<0,001$).

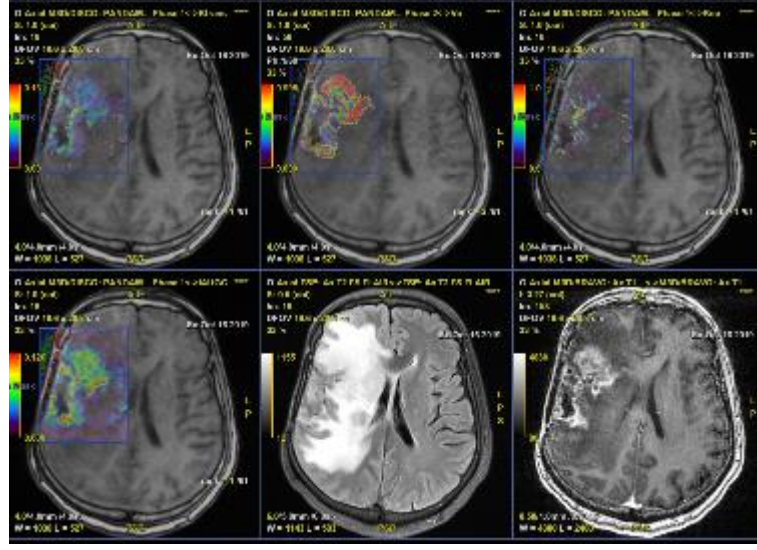


Şekil 5. rCBV ve Ve Korelasyonunu Gösteren Nokta Grafiği

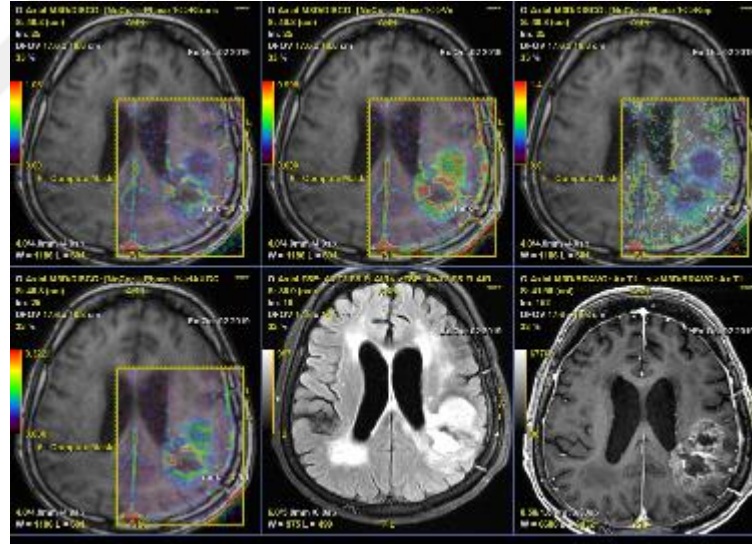
Ve ile rCBV değişkenleri arasında yönlü istatistiksel açıdan anlamlı yüksek şiddette ($r=0,800$) korelasyon vardır($p<0,001$).

6. TARTIŞMA

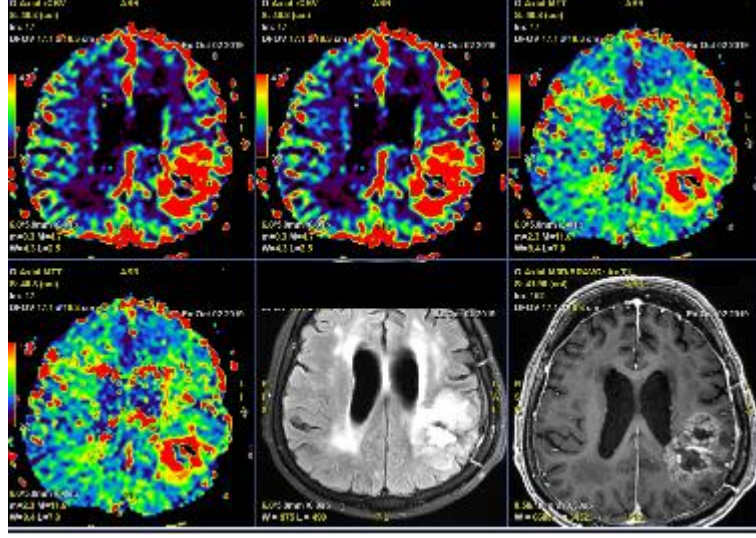
Glioblastom neoanjiogenezis ve nekroz alanları ile karakterize bir tümör olup gliomatöz tümörler içerisinde en agresif seyirli olanıdır. Gliomalarda ve diğer bazı kanserlerde IDH mutasyonlarının yakın zamanda tanımlanması, bu yolun onkogeneizde rol oynadığını göstermektedir; ancak efektör fonksiyonları karmaşıktır ve henüz tam olarak anlaşılammıştır(237). Klinik kötüleşme veya gerçek progresyon gibi nedenlerle operasyon geçiren rekürren GBM olgularında DCE ve rCBV ile genetik moleküler ve immunohistokimyasal biyobelirteçlerin (IDH, ATRX, P53 ve KI-67) ayırım durumu değerlendirilmiştir. IDH mutasyon durumu ile Kep değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olduğu gözlemlenmiştir ($p<0,001$). IDH wild tip rekürren GBM olgularında Kep değeri IDH mutant tip GBM olgularına göre yüksektir ve bu bulgu istatistiksel açıdan anlamlıdır. İstatistiksel analizler sonucunda DCE Perfüzyon parametreleri içerisinde yer alan V_e ile DSC Perfüzyon parametresi rCBV arasında istatistiksel açıdan anlamlı yüksek korelasyon bulunmuştur($r=0,800$, $p<0,001$). Ayrıca çalışmamızın sonucunda yaşın mutasyon durumunu tahmin etmede kullanılabilir önemli bir değişken olduğu bulunmuştur. P53 mutasyon durumu ile Ki-67 proliferasyon indeksi arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmıştır. P53 mutasyonu pozitif olan olgularda Ki-67 proliferasyon indeksi anlamlı yüksek bulunmuştur($p=0,004$).



Resim 1. Farklı Olgularda FLAIR Ve Kontrastlı T1 Sekansları Yardımıyla T1 Perfüzyon Parametrik Haritalandırma



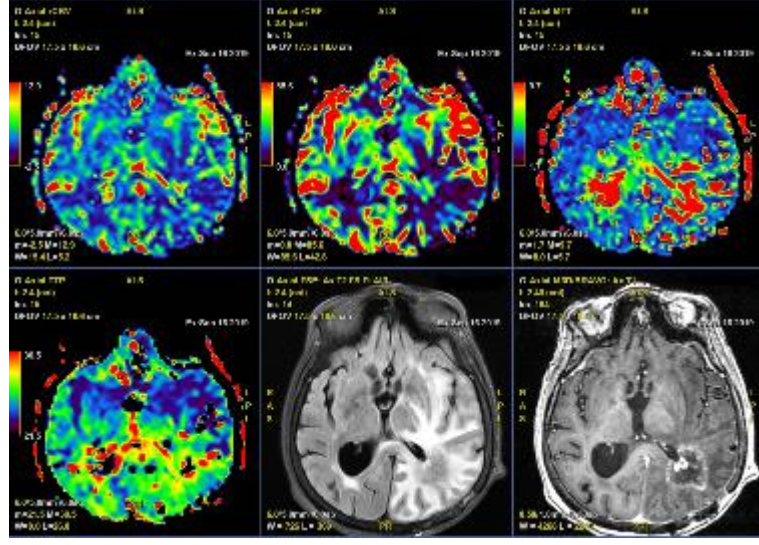
Resim 2. Farklı Olgularda FLAIR Ve Kontrastlı T1 Sekansları Yardımıyla T1 Perfüzyon Parametrik Haritalandırma



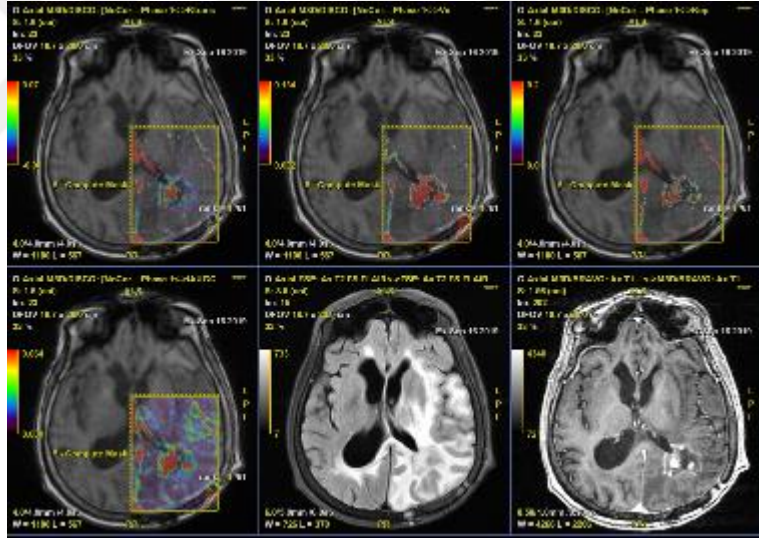
Resim 3. Resim 2'deki Hastaya Ait DSC Perfüzyon Parametrik Haritaları

Mekanik olarak IDH mutasyonları, α -ketoglutarat (α -KG) 'yı (R) -2-hidroksiglutarat ((R) -2HG) 'e dönüştüren bir neomorfik enzim aktivitesini indükler(105) . Oluşan bu ürün ise hipoksi ile başlatılan anjiyogenezde bir itici güç olan HIF1-a seviyelerinin düşmesine neden olur(238, 239). Sonuçta anjiyogenez - vaskülojeniz down regüle olur ve neoanjiyogenez ölçüm parametrelerinde düşüş beklenir.

İmmunohistokimya ve genomik sekans analizleri mutasyon tespitinde kullanılan altın standart yöntemdir(237) ancak invazivdir, tekrarlanabilirliği düşüktür ve intratümöral heterojenite nedeniyle değeri azalmaktadır. Non invaziv ve tekrarlanabilir olması nedeniyle görüntüleme yöntemlerinin biyobelirteç durumlarını ayırt etme gücü merak uyandırmaktadır.



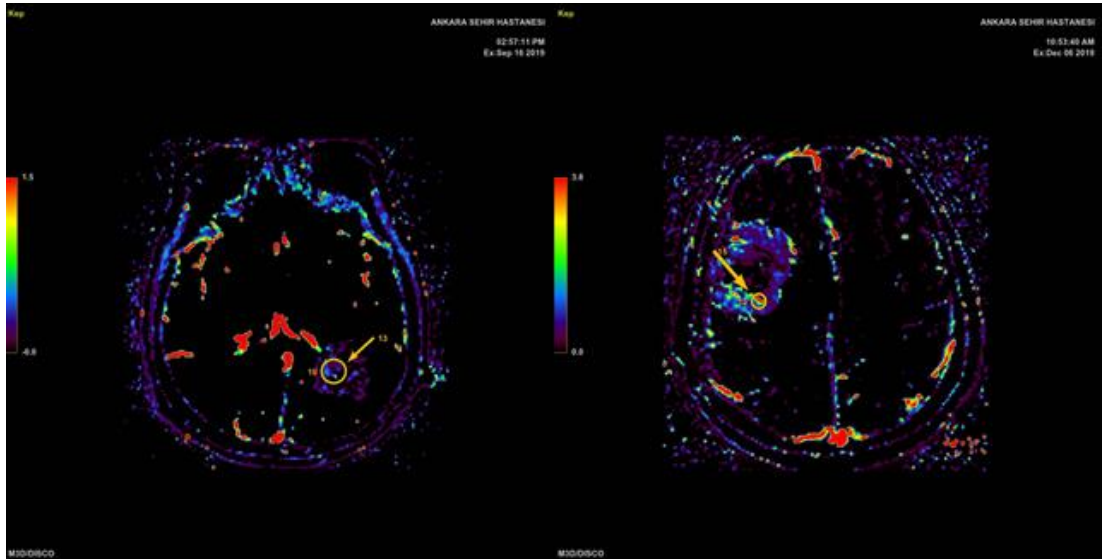
Resim 4. Rekürren GBM Olgusunda DSC Perfüzyon Parametrik Haritaları



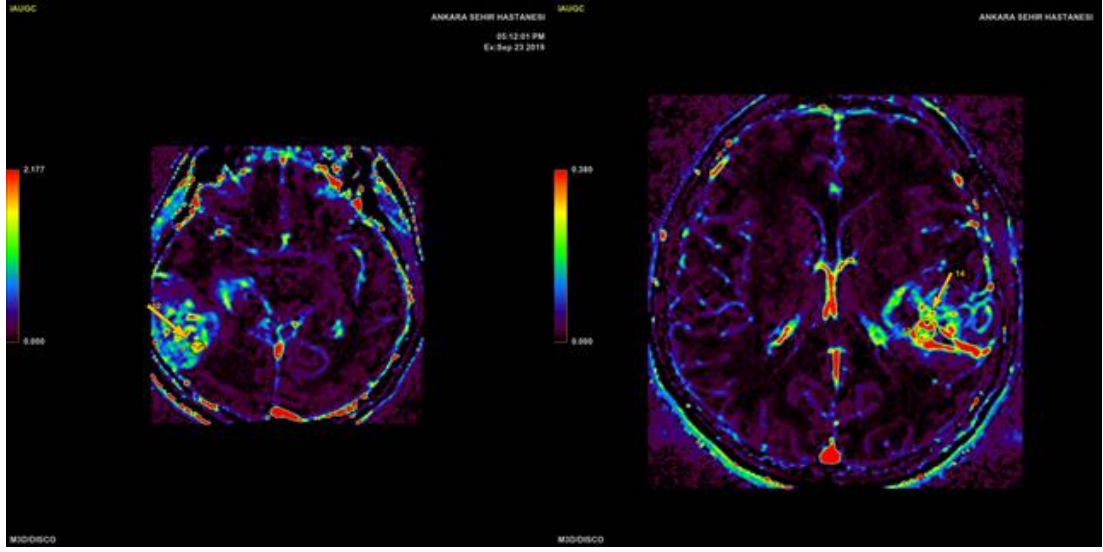
Resim 5. Resim 4'teki Hastaya Ait DCE Perfüzyon Parametrik Haritaları

IDH wild tip düşük grade glioma vaskülatürü, moleküler olarak IDH mutasyona uğramış düşük grade glioma vaskülatüründen farklıdır. Zhang ve ark. yaptığı çalışmada IDH wild tip gliomada TGF ve hipoksi sinyal yollarında yer alan transkripsiyon faktörleri, SMAD3 ve HIF1-a önemli ölçüde zenginleştiğini, hipoksik

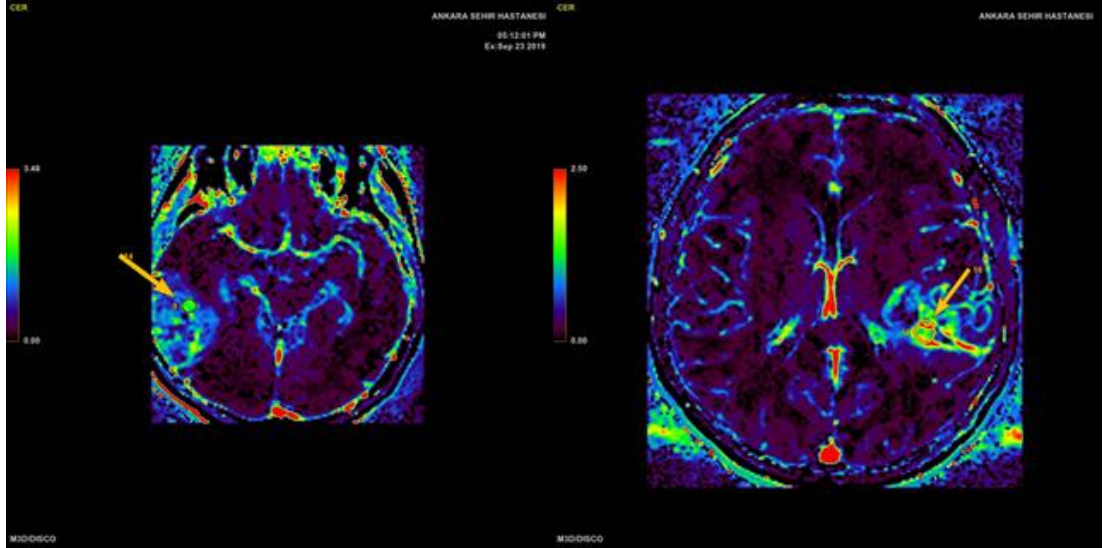
koşullar altında uyarılan VEGF gibi anjiyogenik faktörlerin IDH wild tip gliomalarda anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bulmuştur(240). Kickingeder ve ark. (237) yaptığı çalışmada bahsedilen bulgulara benzer şekilde DSC perfüzyon parametrelerinden rCBV' de mutasyon ile birlikte anlamlı düşüş olduğu gösterilmiştir ve radyogenomik çalışmaların geliştirilmesi gerektiği belirtilmiştir(241). Carrillo ve ark.(242) yaptığı bir diğer çalışmada ise ödem, nekroz, kist, boyut, korteks ilişkisi, kontrastlanmayan tümör gibi özelliklerin kullanılarak IDH mutasyonu tespitinin yüksek doğrulukta yapılabileceğini belirtmişlerdir. IDH mutasyonunun, IDH wild tip gliomaya kıyasla sağkalım ve kemosenitivite üzerinde önemli olumlu etkileri vardır (240). Kep kan akımı, permeabilite ve kapiller yüzey alanı ile doğru ilişkili, ekstravasküler ekstraselüler alanın hacim fraksiyonu (Ve) ile reverse ilişkilidir. Kep EES'ten plazma içerisine olan wash out'u göstermektedir. Neovaskülarizasyon artışı, permeabilite artışı (zayıf damar yapısı, geniş porin yapısı) ya da EES hacim fraksiyonunun azalması Kep değerini arttırmaktadır. IDH wild tip gliomalarda vaskülarizasyonun IDH mutant tipe göre daha yüksek olduğu daha önceki çalışmalarda belirtilmiştir. Sonuç olarak Kep değeri IDH wild tip GBM'de ekstraselüler hacime karşı artmış vaskülarizasyonu göstermektedir, bulgularımız IDH durumunu belirlemede bizim için güvenli bir parametre olduğunu göstermektedir.



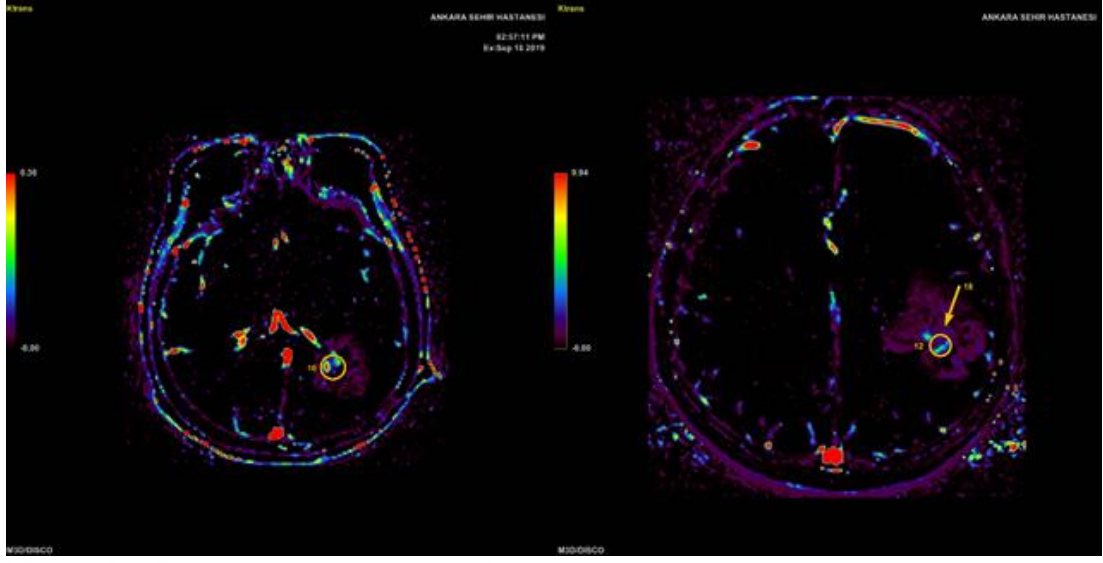
Resim 6. Rekürren GBM Olgularında Aksiyel Kep Haritalaması



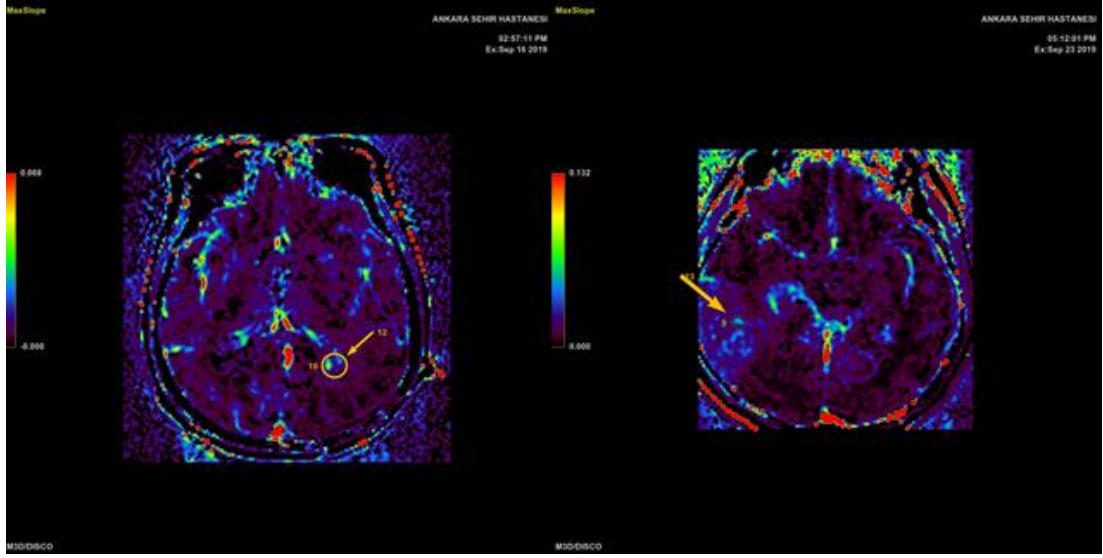
Resim 7. Rekürren GBM Olgularında Aksiyel IAUGC Haritalaması



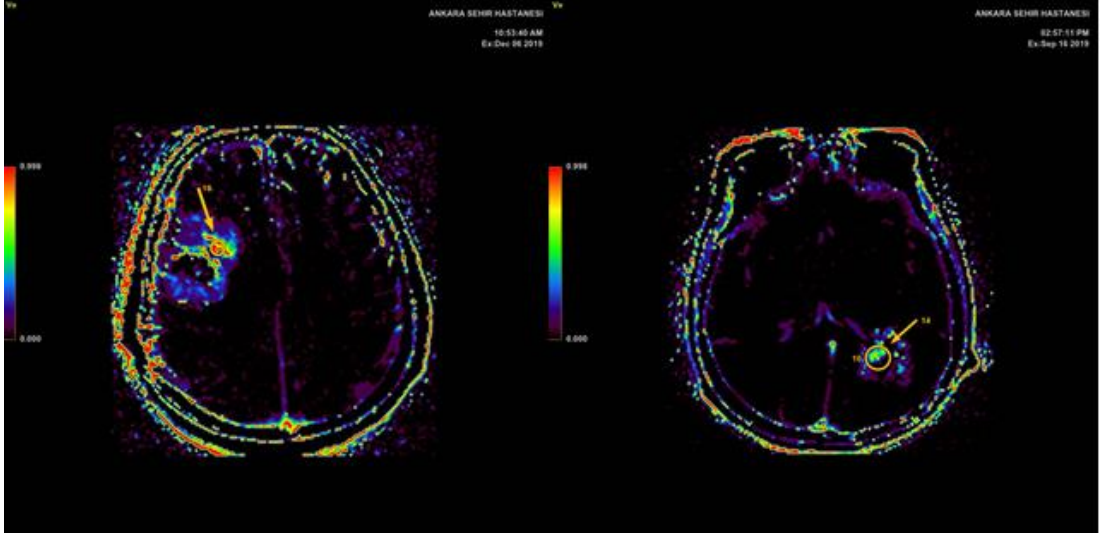
Resim 8. Rekürren GBM Olgularında Aksiyel CER Haritalaması



Resim 9. Rekürren GBM Olgularında Aksiyel Ktrans Haritalaması



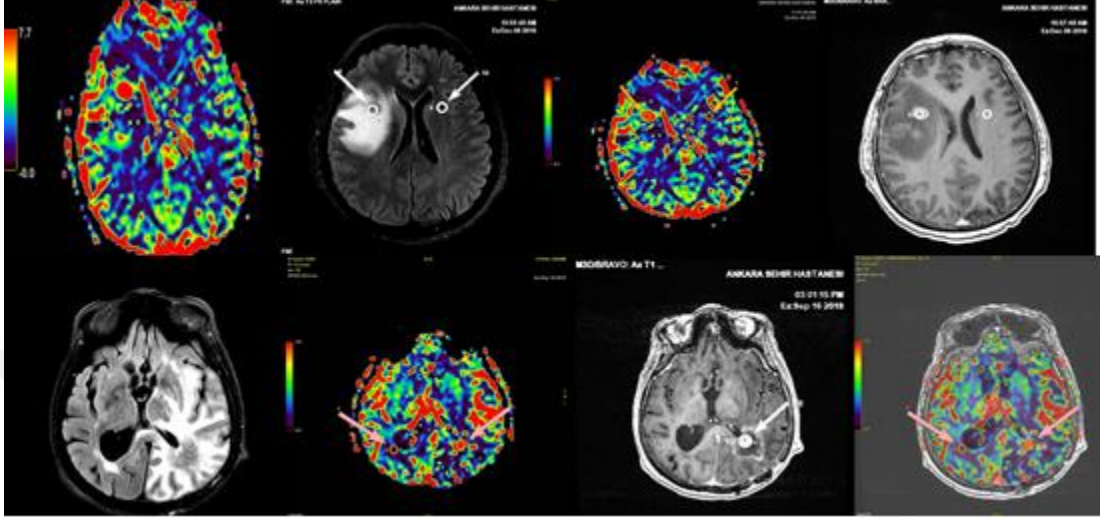
Resim 10. Rekürren GBM Olgularında Aksiyel Max Slope Haritalaması



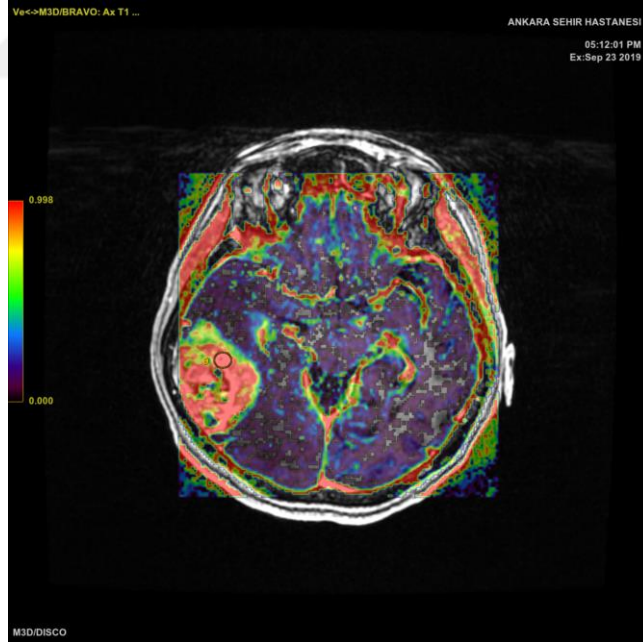
Resim 11. Rekürren GBM Olgularında Aksiyel Ve Haritalaması

DSC perfüzyon MR görüntülemenin, progresif kontrastlanmayı başarılı bir şekilde karakterize etmek için kullanılabilmesi, doku damar sistemindeki ölçülebilir farklılıklardan kaynaklanır. Histolojik analizde, tekrarlayan beyin tümörleri - radyasyon nekrozu ile karşılaştırıldığında - kontrastlı alanlar daha yüksek vaskülatür ekspresyon seviyelerine sahiptir(243, 244). Hem histopatolojik derecelendirme hem de perfüzyon ağırlıklı MR görüntülemeyle ilgili olan, düşük dereceli gliomların farklılaşması için önemli bir özellik olan vasküler hiperplazi derecesidir. Perfüzyon MR görüntülemede vasküler hiperplazi, göreceli serebral kan hacmi (rCBV) değerlerine yansır(34). Tekrarlayan GBM'nin kontrastlanan bölgelerinde rCBV'nin anlamlı olarak daha yüksek ve radyasyon nekrozu olan hastalarda bu parametrelerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur (243). Ancak bazı durumlarda DSC perfüzyon görüntülemeden alınan bilgi çeşitli nedenlerle azalabilmektedir. Bu nedenler arasında lezyon sahasında oluşmuş paramanyetik artefaktlar, hematoma ve hareket artefaktları sayılabilir. Bu nedenle çalışmamızda rekürren GBM'lerde rCBV değeri ile korelasyon gösteren DCE perfüzyon parametrelerini araştırdık. Analizlerimiz V_e değeri ile rCBV arasında pozitif yönde yüksek korelasyon olduğunu göstermiştir ve bulgumuz istatistiksel yönden anlamlı

bulunmuştur. Sonuçlarımız artmış EES hacminin vaskülarizasyon artışı ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.



Resim 12. Rekürren GBM Olgularında Aksiyel CBV Haritalaması, 3D T1(Bravo)-FLAIR Sekansları ve Füzyon Yardımıyla Ölçüm Teknikleri



Resim 13. Rekürren GBM Olgusunda DCE Perfüzyon Ve Değişkeni Parametrik Haritası ile Kontrastlı T1 Görüntülerin Füzyonu

GBM'ler büyük boyutlara ulaşmaktadırlar ve geniş tümör dokusu içerisinde artmış proliferasyon odakları, yüksek anjiyogenez merkezleri, nekrotik doku komponentleri ve EES birlikte bulunur. Bulgularımız GBM'ler için sıklıkla belirtilen intratümöral heterojeniteyi ve ekstraselüler hacime karşı artmış vaskülariteyi destekler niteliktedir. Artmış Kep değerleri (wash out) IDH mutasyon negatifliği ile ilişkili olduğu gibi, rCBV artışı da artmış EES fraksiyonu(Ve) ile pozitif yönde yüksek korelasyon göstermiştir ve bulgular istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur($p<0,05$).

Normal hücrelerde deoksiribonükleik asit (DNA) hasarı meydana geldiğinde, p53 hücrenin DNA'yı tamir etmesi için zaman vererek veya hasarlı hücreyi ortadan kaldırmak için apoptozu tetikleyerek hücre döngüsünün ilerlemesini kontrol eder(42). Çalışmamızda rekürren GBM'lerde P53 tümör supresyon yolağında meydana gelen mutasyonların hücrelerde proliferasyona neden olarak artmış Ki-67 proliferasyon indeksi ile sonuçlandığı gösterilmiştir.

Geleneksel olarak GBM'ler klinik prezentasyon temelinde primer veya sekonder olarak sınıflandırılmıştır(245) . İkincil GBM'ler, düşük dereceli bir tümörden ilerleme kanıtı gösterirken, primer GBM'ler tanı anında ileri evre kanserler olarak bulunur. İkincil GBM'ler primer GBM ile karşılaştırıldığında ağırlıklı olarak daha genç hastalarda bulunur(7, 56) ve primer GBM'lerden daha az sıklıkta ortaya çıkma eğilimindedir ve toplam GBM'lerin ~% 5'ini oluşturur(56). IDH1 mutasyonları, prekürsör düşük dereceli yaygın astrositomlarda ve oligodendrogliomalardaki en erken saptanabilir genetik değişikliktir ve bu tümörlerin primer glioblastomlardan farklı olan nöral prekürsör hücrelerden türediğini gösterir(7). Literatürde de belirtildiği gibi sekonder GBM olguları primer GBM olgularına göre daha genç yaşadadır. Çalışmamızda yaş arttıkça IDH ve ATRX mutasyonları negatifleşmektedir ve bulgular istatistiksel açıdan anlamlıdır.

Özetle rekürren GBM olgularında Kep değerinin IDH mutasyonu durumunu değerlendirmede önemli bir MR perfüzyon parametresi olduğu bulunmuştur. Daha önceki çalışmalarda Kickingereeder ve ark. ve Tan ve ark. rCBV'nin IDH mutasyon

statüsünü belirlemede önemli bir parametre olduğunu, Yamashita ve ark. ve Brendle ve ark. yaptığı çalışmalarda ASL perfüzyon ile elde edilen CBF parametresinin IDH mutasyon statüsünü belirlemede önemli bir görüntüleme parametresi olduğunu belirtmişlerdir(246-249). Zhang ve ark. yaptığı bir diğer çalışmada 10. Persentil AUC, 90. Persentil Ve histogram eğrileri ve ortalama Kep değeri IDH, MGMT, TERT statüsünü belirlemede en önemli parametreleri oluşturmuştur(250). IDH statüsünün belirlenmesi beklenen yaşam süresi ve prognoz ile direkt ilişkili olduğundan son zamanlarda yapılan çalışmalar non invaziv yolla mutasyon statüsünün belirlenip belirlenemeyeceği üzerine yoğunlaşmıştır. Önceki çalışmalardan farklı olarak çalışmamız rekürren GBM olgularına ait perfüzyon MR görüntüleri ile yapılmış ilk çalışmadır ve bulgularımız Kep değerinin rekürren GBM olgularında IDH mutasyon statüsünü belirlemede en önemli MR parametresi olduğunu göstermektedir.

Rekürren GBM olgularında herhangi bir neden ile DSC perfüzyon için inceleme zorluğu oluşturan durumlarda DCE perfüzyon parametrelerinden Ve değerinin rCBV ile yüksek korelasyon gösterdiği ve alternatif olarak düşünülebileceği ancak rekürrens takibi için daha kapsamlı çalışmalar gerektirdiği, IDH ve ATRX mutasyon durumlarının yaş ile kuvvetli bir ilişki gösterdiği ve p53 mutasyonu pozitif olgularda Ki-67 değerinin yüksek olduğu bulunmuştur.

7. SONUÇ

Bu çalışmada rekürren GBM olgularında Kep değerinin IDH mutasyonu durumunu değerlendirmede önemli bir radyogenomik MR perfüzyon parametresi olduğu bulunmuştur.

Ayrıca rekürren GBM olgularında herhangi bir neden ile DSC perfüzyon incelemesi yapılamadığı durumlarda ya da artefaktların neden olabileceği inceleme zorluğu oluşturan durumlarda DCE perfüzyon parametrelerinden V_e değerinin rCBV ile yüksek korelasyon gösterdiği ve alternatif olarak düşünülebileceği ancak rekürrens takibi için daha kapsamlı çalışmalar gerektirdiği, IDH ve ATRX mutasyon durumlarının yaş ile kuvvetli bir ilişki gösterdiği ve p53 mutasyonu pozitif olgularda Ki-67 değerinin yüksek olduğu bulunmuştur.

Bulgularımız GBM'in intratümöral heterojenitesi nedeniyle farklı perfüzyon parametreleri ile elde edilecek sonuçların rekürren GBM radyogenomik yapısının oluşturulması ve geliştirilmesinde MRG'nin gücünü arttıracakını göstermektedir.

8. KAYNAKLAR

1. Yamashita K, Hiwatashi A, Togao O, Kikuchi K, Hatae R, Yoshimoto K, et al. MR imaging-based analysis of glioblastoma multiforme: estimation of IDH1 mutation status. *American Journal of Neuroradiology*. 2016;37(1):58-65.
2. Pope WB, Kim HJ, Huo J, Alger J, Brown MS, Gjertson D, et al. Recurrent Glioblastoma Multiforme: ADC Histogram Analysis Predicts Response to Bevacizumab Treatment. *Radiology*. 2009;252(1):182-9.
3. Smith JS, Jenkins RB. Genetic alterations in adult diffuse glioma: occurrence, significance, and prognostic implications. *Front Biosci*. 2000;5(1):213-31.
4. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. 2001;95(2):190.
5. Holland EC. Glioblastoma multiforme: The terminator. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000;97(12):6242-4.
6. Ohgaki H, Kleihues P. Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma. *The American journal of pathology*. 2007;170(5):1445-53.
7. Ohgaki H, Kleihues P. The definition of primary and secondary glioblastoma. *Clin Cancer Res*. 2013;19(4):764-72.
8. Parsons DW, Jones S, Zhang X, Lin JC-H, Leary RJ, Angenendt P, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *science*. 2008;321(5897):1807-12.
9. Ichimura K, Pearson DM, Kocialkowski S, Bäcklund LM, Chan R, Jones DT, et al. IDH1 mutations are present in the majority of common adult gliomas but rare in primary glioblastomas. *Neuro-oncology*. 2009;11(4):341-7.
10. Brat DJ, Verhaak RG, Aldape KD, Yung WK, Salama SR, Cooper LA, et al. Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2481-98.
11. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016;131(6):803-20.
12. Louis DN, Perry A, Burger P, Ellison DW, Reifenberger G, von Deimling A, et al. International Society of Neuropathology-Haarlem Consensus Guidelines for Nervous System Tumor Classification and Grading. *Brain pathology*. 2014;24(5):429-35.

13. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, Von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta neuropathologica*. 2016;131(6):803-20.
14. Gupta K, Salunke P. Molecular markers of glioma: an update on recent progress and perspectives. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2012;138(12):1971-81.
15. Jain R. Measurements of tumor vascular leakiness using DCE in brain tumors: clinical applications. *NMR in Biomedicine*. 2013;26(8):1042-9.
16. O'connor JP, Jackson A, Parker GJ, Roberts C, Jayson GC. Dynamic contrast-enhanced MRI in clinical trials of antivascular therapies. *Nature reviews Clinical oncology*. 2012;9(3):167.
17. Barajas Jr RF, Cha S. Benefits of dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MRI for glioma diagnosis and therapy. *CNS oncology*. 2014;3(6):407-19.
18. Sugahara T, Korogi Y, Tomiguchi S, Shigematsu Y, Ikushima I, Kira T, et al. Posttherapeutic intraaxial brain tumor: the value of perfusion-sensitive contrast-enhanced MR imaging for differentiating tumor recurrence from nonneoplastic contrast-enhancing tissue. *American Journal of Neuroradiology*. 2000;21(5):901-9.
19. Law M, Yang S, Wang H, Babb JS, Johnson G, Cha S, et al. Glioma Grading: Sensitivity, Specificity, and Predictive Values of Perfusion MR Imaging and Proton MR Spectroscopic Imaging Compared with Conventional MR Imaging. *American Journal of Neuroradiology*. 2003;24(10):1989-98.
20. Roberts C, Issa B, Stone A, Jackson A, Waterton JC, Parker GJ. Comparative study into the robustness of compartmental modeling and model-free analysis in DCE-MRI studies. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. 2006;23(4):554-63.
21. Cheng HLM, Wallis C, Shou Z, Farhat WA. Quantifying angiogenesis in VEGF-enhanced tissue-engineered bladder constructs by dynamic contrast-enhanced MRI using contrast agents of different molecular weights. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. 2007;25(1):137-45.
22. Kickingereder P, Sahm F, Radbruch A, Wick W, Heiland S, Von Deimling A, et al. IDH mutation status is associated with a distinct hypoxia/angiogenesis transcriptome signature which is non-invasively predictable with rCBV imaging in human glioma. *Scientific reports*. 2015;5:16238.
23. Patel SH, Poisson LM, Brat DJ, Zhou Y, Cooper L, Snuderl M, et al. T2-FLAIR Mismatch, an Imaging Biomarker for IDH and 1p/19q Status in Lower-grade Gliomas: A TCGA/TCIA Project. *Clinical Cancer Research*. 2017;23(20):6078-85.

24. Lu HT, Xing W, Zhang YW, Qin HP, Wu RH, Ding JL. [The value of DCE-MRI in predicting IDH gene mutation of high-grade gliomas]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2019;99(39):3105-9.
25. Zhang HW, Lyu GW, He WJ, Lei Y, Lin F, Wang MZ, et al. DSC and DCE Histogram Analyses of Glioma Biomarkers, Including IDH, MGMT, and TERT, on Differentiation and Survival. *Acad Radiol*. 2020.
26. Leach M, Brindle K, Evelhoch J, Griffiths J, Horsman M, Jackson A, et al. Assessment of antiangiogenic and antivascular therapeutics using MRI: recommendations for appropriate methodology for clinical trials. *The British journal of radiology*. 2003;76(suppl_1):S87-S91.
27. Chung C, Metser U, Ménard C, editors. *Advances in magnetic resonance imaging and positron emission tomography imaging for grading and molecular characterization of glioma*. Seminars in radiation oncology; 2015: Elsevier.
28. Arevalo-Perez J, Thomas A, Kaley T, Lyo J, Peck K, Holodny A, et al. T1-weighted dynamic contrast-enhanced MRI as a noninvasive biomarker of epidermal growth factor receptor vIII status. *American Journal of Neuroradiology*. 2015;36(12):2256-61.
29. Ahn SS, Shin N-Y, Chang JH, Kim SH, Kim EH, Kim DW, et al. Prediction of methylguanine methyltransferase promoter methylation in glioblastoma using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance and diffusion tensor imaging. *Journal of neurosurgery*. 2014;121(2):367-73.
30. DeAngelis LM. Brain tumors. *New England journal of medicine*. 2001;344(2):114-23.
31. Eichler AF, Chung E, Kodack DP, Loeffler JS, Fukumura D, Jain RK. The biology of brain metastases—translation to new therapies. *Nature reviews Clinical oncology*. 2011;8(6):344.
32. Louis DN. The next step in brain tumor classification:“Let us now praise famous men”... or molecules? : Springer; 2012.
33. Diamandis P, Aldape K. World Health Organization 2016 Classification of Central Nervous System Tumors. *Neurol Clin*. 2018;36(3):439-47.
34. Dumas-Duport C, Scheithauer B, O'Fallon J, Kelly P. Grading of astrocytomas: a simple and reproducible method. *Cancer*. 1988;62(10):2152-65.
35. Ahmed R, Oborski MJ, Hwang M, Lieberman FS, Mountz JM. Malignant gliomas: current perspectives in diagnosis, treatment, and early response assessment using advanced quantitative imaging methods. *Cancer management and research*. 2014;6:149.

36. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta neuropathologica*. 2007;114(2):97-109.
37. Ostrom QT, Gittleman H, Farah P, Ondracek A, Chen Y, Wolinsky Y, et al. CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010. *Neuro-oncology*. 2013;15(suppl_2):ii1-ii56.
38. Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, Rorke LB, Reifenberger G, Burger PC, et al. The WHO classification of tumors of the nervous system. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2002;61(3):215-25.
39. Fisher JL, Schwartzbaum JA, Wrensch M, Wiemels JL. Epidemiology of brain tumors. *Neurologic clinics*. 2007;25(4):867-90.
40. Macdonald DR, Cascino TL, Schold Jr SC, Cairncross JG. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol*. 1990;8(7):1277-80.
41. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol*. 2010;28(11):1963-72.
42. Furnari FB, Fenton T, Bachoo RM, Mukasa A, Stommel JM, Stegh A, et al. Malignant astrocytic glioma: genetics, biology, and paths to treatment. *Genes & development*. 2007;21(21):2683-710.
43. Buckner JC, editor *Factors influencing survival in high-grade gliomas*. Seminars in oncology; 2003: Elsevier.
44. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1997;37(4):745-51.
45. Burger PC, Green SB. Patient age, histologic features, and length of survival in patients with glioblastoma multiforme. *Cancer*. 1987;59(9):1617-25.
46. Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, Liu M, Blanda R, Kromer C, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro-oncology*. 2015;17(suppl_4):iv1-iv62.
47. Alexander BM, Cloughesy TF. Adult Glioblastoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(21):2402-9.
48. Goodenberger ML, Jenkins RB. Genetics of adult glioma. *Cancer genetics*. 2012;205(12):613-21.

49. Farrell CJ, Plotkin SR. Genetic causes of brain tumors: neurofibromatosis, tuberous sclerosis, von Hippel-Lindau, and other syndromes. *Neurologic clinics*. 2007;25(4):925-46.
50. Ron E, Modan B, Boice Jr JD, Alfandary E, Stovall M, Chetrit A, et al. Tumors of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood. *New England Journal of Medicine*. 1988;319(16):1033-9.
51. Parsons DW, Jones S, Zhang X, Lin JC-H, Leary RJ, Angenendt P, et al. An Integrated Genomic Analysis of Human Glioblastoma Multiforme. *Science*. 2008;321(5897):1807-12.
52. Ohgaki H, Kleihues P. The Definition of Primary and Secondary Glioblastoma. *Clinical Cancer Research*. 2013;19(4):764-72.
53. Stark AM, van de Bergh J, Hedderich J, Mehdorn HM, Nabavi A. Glioblastoma: clinical characteristics, prognostic factors and survival in 492 patients. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2012;114(7):840-5.
54. Lai A, Kharbanda S, Pope WB, Tran A, Solis OE, Peale F, et al. Evidence for sequenced molecular evolution of IDH1 mutant glioblastoma from a distinct cell of origin. *Journal of clinical oncology*. 2011;29(34):4482.
55. Weber RG, Sabel M, Reifenberger J, Sommer C, Oberstrass J, Reifenberger G, et al. Characterization of genomic alterations associated with glioma progression by comparative genomic hybridization. *Oncogene*. 1996;13(5):983-94.
56. Ohgaki H, Dessen P, Jourde B, Horstmann S, Nishikawa T, Di Patre P-L, et al. Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study. *Cancer research*. 2004;64(19):6892-9.
57. 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.
58. Pierallini A, Bonamini M, Pantano P, Palmeggiani F, Raguso M, Osti M, et al. Radiological assessment of necrosis in glioblastoma: variability and prognostic value. *Neuroradiology*. 1998;40(3):150-3.
59. Hammoud MA, Sawaya R, Shi W, Thall PF, Leeds NE. Prognostic significance of preoperative MRI scans in glioblastoma multiforme. *Journal of neuro-oncology*. 1996;27(1):65-73.
60. Barker FG, Davis RL, Chang SM, Prados MD. Necrosis as a prognostic factor in glioblastoma multiforme. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 1996;77(6):1161-6.

61. Prados MD, Scott CB, Rotman M, Rubin P, Murray K, Sause W, et al. Influence of bromodeoxyuridine radiosensitization on malignant glioma patient survival: a retrospective comparison of survival data from the Northern California Oncology Group (NCOG) and Radiation Therapy Oncology Group trials (RTOG) for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;40(3):653-9.
62. Hilton D, Penney M, Pobereskin L, Sanders H, Love S. Histological indicators of prognosis in glioblastomas: retinoblastoma protein expression and oligodendroglial differentiation indicate improved survival. *Histopathology.* 2004;44(6):555-60.
63. Kraus JA, Lamszus K, Glesmann N, Beck M, Wolter M, Sabel M, et al. Molecular genetic alterations in glioblastomas with oligodendroglial component. *Acta neuropathologica.* 2001;101(4):311-20.
64. He J, Mokhtari K, Sanson M, Marie Y, Kujas M, Huguet S, et al. Glioblastomas with an oligodendroglial component: a pathological and molecular study. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology.* 2001;60(9):863-71.
65. Brat DJ, Prayson RA, Ryken TC, Olson JJ. Diagnosis of malignant glioma: role of neuropathology. *J Neurooncol.* 2008;89(3):287-311.
66. Broniscer A, Tatevossian RG, Sabin ND, Klimo P, Jr., Dalton J, Lee R, et al. Clinical, radiological, histological and molecular characteristics of paediatric epithelioid glioblastoma. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2014;40(3):327-36.
67. Alexandrescu S, Korshunov A, Lai SH, Dabiri S, Patil S, Li R, et al. Epithelioid Glioblastomas and Anaplastic Epithelioid Pleomorphic Xanthoastrocytomas--Same Entity or First Cousins? *Brain Pathol.* 2016;26(2):215-23.
68. Perry A, Miller CR, Gujrati M, Scheithauer BW, Zambrano SC, Jost SC, et al. Malignant gliomas with primitive neuroectodermal tumor-like components: a clinicopathologic and genetic study of 53 cases. *Brain Pathol.* 2009;19(1):81-90.
69. Song X, Andrew Allen R, Terence Dunn S, Fung KM, Farmer P, Gandhi S, et al. Glioblastoma with PNET-like components has a higher frequency of isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) mutation and likely a better prognosis than primary glioblastoma. *Int J Clin Exp Pathol.* 2011;4(7):651-60.
70. Perry A, Miller CR, Gujrati M, Scheithauer BW, Zambrano SC, Jost SC, et al. Malignant gliomas with primitive neuroectodermal tumor-like components: a clinicopathologic and genetic study of 53 cases. *Brain pathology.* 2009;19(1):81-90.
71. Calabrese C, Poppleton H, Kocak M, Hogg TL, Fuller C, Hamner B, et al. A perivascular niche for brain tumor stem cells. *Cancer cell.* 2007;11(1):69-82.
72. Gilbertson RJ, Rich JN. Making a tumour's bed: glioblastoma stem cells and the vascular niche. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(10):733-6.

73. 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.* 2007;21(21):2683-710.
74. Mischel PS, Nelson SF, Cloughesy TF. Molecular analysis of glioblastoma: pathway profiling and its implications for patient therapy. *Cancer biology & therapy.* 2003;2(3):242-7.
75. Phillips HS, Kharbanda S, Chen R, Forrester WF, Soriano RH, Wu TD, et al. Molecular subclasses of high-grade glioma predict prognosis, delineate a pattern of disease progression, and resemble stages in neurogenesis. *Cancer cell.* 2006;9(3):157-73.
76. Maher EA, Brennan C, Wen PY, Durso L, Ligon KL, Richardson A, et al. Marked genomic differences characterize primary and secondary glioblastoma subtypes and identify two distinct molecular and clinical secondary glioblastoma entities. *Cancer research.* 2006;66(23):11502-13.
77. Diehn M, Nardini C, Wang DS, McGovern S, Jayaraman M, Liang Y, et al. Identification of noninvasive imaging surrogates for brain tumor gene-expression modules. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2008;105(13):5213-8.
78. Liang Y, Diehn M, Watson N, Bollen AW, Aldape KD, Nicholas MK, et al. Gene expression profiling reveals molecularly and clinically distinct subtypes of glioblastoma multiforme. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2005;102(16):5814-9.
79. Verhaak RG, Hoadley KA, Purdom E, Wang V, Qi Y, Wilkerson MD, et al. Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. *Cancer Cell.* 2010;17(1):98-110.
80. Brennan CW, Verhaak RG, McKenna A, Campos B, Nounshmehr H, Salama SR, et al. The somatic genomic landscape of glioblastoma. *Cell.* 2013;155(2):462-77.
81. Ichimura K. Molecular pathogenesis of IDH mutations in gliomas. *Brain Tumor Pathology.* 2012;29(3):131-9.
82. Ohgaki H, Kleihues P. Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma. *Am J Pathol.* 2007;170(5):1445-53.
83. Ichimura K, Pearson DM, Kocialkowski S, Bäcklund LM, Chan R, Jones DT, et al. IDH1 mutations are present in the majority of common adult gliomas but rare in primary glioblastomas. *Neuro Oncol.* 2009;11(4):341-7.
84. Ostrom QT, de Blank PM, Kruchko C, Petersen CM, Liao P, Finlay JL, et al. Alex's Lemonade Stand Foundation infant and childhood primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007–2011. *Neuro-oncology.* 2015;16(suppl_10):x1-x36.

85. Affronti ML, Heery CR, Herndon JE, Rich JN, Reardon DA, Desjardins A, et al. Overall survival of newly diagnosed glioblastoma patients receiving carmustine wafers followed by radiation and concurrent temozolomide plus rotational multiagent chemotherapy. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2009;115(15):3501-11.
86. Theeler BJ, Gilbert MR. Advances in the treatment of newly diagnosed glioblastoma. *BMC medicine*. 2015;13(1):293.
87. Taal W, Oosterkamp HM, Walenkamp AM, Dubbink HJ, Beerepoot LV, Hanse MC, et al. Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase 2 trial. *The lancet oncology*. 2014;15(9):943-53.
88. Aldape K, Zadeh G, Mansouri S, Reifenberger G, von Deimling A. Glioblastoma: pathology, molecular mechanisms and markers. *Acta neuropathologica*. 2015;129(6):829-48.
89. Carlsson SK, Brothers SP, Wahlestedt C. Emerging treatment strategies for glioblastoma multiforme. *EMBO molecular medicine*. 2014;6(11):1359-70.
90. Winkler BS, DeSantis N, Solomon F. Multiple NADPH-producing pathways control glutathione (GSH) content in retina. *Experimental eye research*. 1986;43(5):829-47.
91. Parsons DW, Jones S, Zhang X, Lin JC-H, Leary RJ, Angenendt P, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science (New York, NY)*. 2008;321(5897):1807-12.
92. Wood LD, Parsons DW, Jones S, Lin J, Sjöblom T, Leary RJ, et al. The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers. *Science*. 2007;318(5853):1108-13.
93. Geisbrecht BV, Gould SJ. The human PICD gene encodes a cytoplasmic and peroxisomal NADP⁺-dependent isocitrate dehydrogenase. *Journal of Biological Chemistry*. 1999;274(43):30527-33.
94. Xu X, Zhao J, Xu Z, Peng B, Huang Q, Arnold E, et al. Structures of human cytosolic NADP-dependent isocitrate dehydrogenase reveal a novel self-regulatory mechanism of activity. *Journal of Biological Chemistry*. 2004;279(32):33946-57.
95. Lee SM, Koh H-J, Park D-C, Song BJ, Huh T-L, Park J-W. Cytosolic NADP⁺-dependent isocitrate dehydrogenase status modulates oxidative damage to cells. *Free Radical Biology and Medicine*. 2002;32(11):1185-96.
96. Borger DR, Tanabe KK, Fan KC, Lopez HU, Fantin VR, Straley KS, et al. Frequent mutation of isocitrate dehydrogenase (IDH) 1 and IDH2 in cholangiocarcinoma identified through broad-based tumor genotyping. *The oncologist*. 2012;17(1):72.

97. Kang MR, Kim MS, Oh JE, Kim YR, Song SY, Seo SI, et al. Mutational analysis of IDH1 codon 132 in glioblastomas and other common cancers. *International journal of cancer*. 2009;125(2):353-5.
98. Mardis ER, Ding L, Dooling DJ, Larson DE, McLellan MD, Chen K, et al. Recurring mutations found by sequencing an acute myeloid leukemia genome. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(11):1058-66.
99. Paschka P, Schlenk RF, Gaidzik VI, Habdank M, Krönke J, Bullinger L, et al. IDH1 and IDH2 mutations are frequent genetic alterations in acute myeloid leukemia and confer adverse prognosis in cytogenetically normal acute myeloid leukemia with NPM1 mutation without FLT3 internal tandem duplication. *Journal of clinical oncology*. 2010;28(22):3636-43.
100. Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *New England journal of medicine*. 2009;360(8):765-73.
101. Yang H, Ye D, Guan K-L, Xiong Y. IDH1 and IDH2 mutations in tumorigenesis: mechanistic insights and clinical perspectives. *AACR*; 2012.
102. Cairns RA, Iqbal J, Lemonnier F, Kucuk C, De Leval L, Jais J-P, et al. IDH2 mutations are frequent in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2012;119(8):1901-3.
103. Gaal J, Burnichon N, Korpershoek E, Roncelin I, Bertherat Jrm, Plouin P-F, et al. Isocitrate dehydrogenase mutations are rare in pheochromocytomas and paragangliomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(3):1274-8.
104. Lopez GY, Reitman ZJ, Solomon D, Waldman T, Bigner DD, McLendon RE, et al. IDH1R132 mutation identified in one human melanoma metastasis, but not correlated with metastases to the brain. *Biochemical and biophysical research communications*. 2010;398(3):585-7.
105. Dang L, White DW, Gross S, Bennett BD, Bittinger MA, Driggers EM, et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. *Nature*. 2009;462(7274):739-44.
106. DiNardo CD, Propert KJ, Loren AW, Paietta E, Sun Z, Levine RL, et al. Serum 2-hydroxyglutarate levels predict isocitrate dehydrogenase mutations and clinical outcome in acute myeloid leukemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2013;121(24):4917-24.
107. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, Fathi AT, Roboz GJ, Altman JK, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2017;130(6):722-31.

108. Ward PS, Patel J, Wise DR, Abdel-Wahab O, Bennett BD, Collier HA, et al. The common feature of leukemia-associated IDH1 and IDH2 mutations is a neomorphic enzyme activity converting α -ketoglutarate to 2-hydroxyglutarate. *Cancer cell*. 2010;17(3):225-34.
109. Chowdhury R, Yeoh KK, Tian YM, Hillringhaus L, Bagg EA, Rose NR, et al. The oncometabolite 2-hydroxyglutarate inhibits histone lysine demethylases. *EMBO reports*. 2011;12(5):463-9.
110. Xu W, Yang H, Liu Y, Yang Y, Wang P, Kim S-H, et al. Oncometabolite 2-hydroxyglutarate is a competitive inhibitor of α -ketoglutarate-dependent dioxygenases. *Cancer cell*. 2011;19(1):17-30.
111. Koh KP, Yabuuchi A, Rao S, Huang Y, Cunniff K, Nardone J, et al. Tet1 and Tet2 regulate 5-hydroxymethylcytosine production and cell lineage specification in mouse embryonic stem cells. *Cell stem cell*. 2011;8(2):200-13.
112. Kohli RM, Zhang Y. TET enzymes, TDG and the dynamics of DNA demethylation. *Nature*. 2013;502(7472):472.
113. Figueroa ME, Abdel-Wahab O, Lu C, Ward PS, Patel J, Shih A, et al. Leukemic IDH1 and IDH2 mutations result in a hypermethylation phenotype, disrupt TET2 function, and impair hematopoietic differentiation. *Cancer cell*. 2010;18(6):553-67.
114. Noshmehr H, Weisenberger DJ, Diefes K, Phillips HS, Pujara K, Berman BP, et al. Identification of a CpG island methylator phenotype that defines a distinct subgroup of glioma. *Cancer cell*. 2010;17(5):510-22.
115. Waitkus MS, Diplas BH, Yan H. Biological Role and Therapeutic Potential of IDH Mutations in Cancer. *Cancer Cell*. 2018;34(2):186-95.
116. James CD, Carlom E, Nordenskjold M, Collins VP, Cavenee WK. Mitotic recombination of chromosome 17 in astrocytomas. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1989;86(8):2858-62.
117. Sidransky D, Mikkelsen T, Schwechheimer K, Rosenblum ML, Vogelstein B. Clonal expansion of p53 mutant cells is associated with brain tumour progression. *Nature*. 1992;355(6363):846-7.
118. Harris CC. Structure and function of the p53 tumor suppressor gene: clues for rational cancer therapeutic strategies. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1996;88(20):1442-55.
119. Vogelstein B, Kinzler KW. p53 function and dysfunction. *Cell*. 1992;70(4):523-6.
120. El-Deiry WS, Tokino T, Velculescu VE, Levy DB, Parsons R, Trent JM, et al. WAF1, a potential mediator of p53 tumor suppression. *Cell*. 1993;75(4):817-25.

121. Gibbons RJ, Picketts DJ, Villard L, Higgs DR. Mutations in a putative global transcriptional regulator cause X-linked mental retardation with alpha-thalassemia (ATR-X syndrome). *Cell*. 1995;80(6):837-45.
122. Liu X-Y, Gerges N, Korshunov A, Sabha N, Khuong-Quang D-A, Fontebasso AM, et al. Frequent ATRX mutations and loss of expression in adult diffuse astrocytic tumors carrying IDH1/IDH2 and TP53 mutations. *Acta neuropathologica*. 2012;124(5):615-25.
123. Kannan K, Inagaki A, Silber J, Gorovets D, Zhang J, Kasthuber ER, et al. Whole exome sequencing identifies ATRX mutation as a key molecular determinant in lower-grade glioma. *Oncotarget*. 2012;3(10):1194.
124. Leeper HE, Caron AA, Decker PA, Jenkins RB, Lachance DH, Giannini C. IDH mutation, 1p19q codeletion and ATRX loss in WHO grade II gliomas. *Oncotarget*. 2015;6(30):30295.
125. Ritchie K, Seah C, Moulin J, Isaac C, Dick F, Bérubé NG. Loss of ATRX leads to chromosome cohesion and congression defects. *The Journal of cell biology*. 2008;180(2):315-24.
126. Law MJ, Lower KM, Voon HP, Hughes JR, Garrick D, Viprakasit V, et al. ATR-X syndrome protein targets tandem repeats and influences allele-specific expression in a size-dependent manner. *Cell*. 2010;143(3):367-78.
127. Picketts DJ, Higgs DR, Bachoo S, Blake DJ, Quarrell OW, Gibbons RJ. ATRX encodes a novel member of the SNF2 family of proteins: mutations point to a common mechanism underlying the ATR-X syndrome. *Human molecular genetics*. 1996;5(12):1899-907.
128. Tang J, Wu S, Liu H, Stratt R, Barak OG, Shiekhhattar R, et al. A novel transcription regulatory complex containing death domain-associated protein and the ATR-X syndrome protein. *Journal of Biological Chemistry*. 2004;279(19):20369-77.
129. Xie S, Wang Z, Okano M, Nogami M, Li Y, He W-W, et al. Cloning, expression and chromosome locations of the human DNMT3 gene family. *Gene*. 1999;236(1):87-95.
130. Argentaro A, Yang J-C, Chapman L, Kowalczyk MS, Gibbons RJ, Higgs DR, et al. Structural consequences of disease-causing mutations in the ATRX-DNMT3-DNMT3L (ADD) domain of the chromatin-associated protein ATRX. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007;104(29):11939-44.
131. Iwase S, Xiang B, Ghosh S, Ren T, Lewis PW, Cochrane JC, et al. ATRX ADD domain links an atypical histone methylation recognition mechanism to human mental-retardation syndrome. *Nature structural & molecular biology*. 2011;18(7):769.
132. Aasland R, Gibson TJ, Stewart AF. The PHD finger: implications for chromatin-mediated transcriptional regulation. *Trends in biochemical sciences*. 1995;20(2):56-9.

133. Wong LH, McGhie JD, Sim M, Anderson MA, Ahn S, Hannan RD, et al. ATRX interacts with H3. 3 in maintaining telomere structural integrity in pluripotent embryonic stem cells. *Genome research*. 2010;20(3):351-60.
134. Koschmann C, Calinescu A-A, Nunez FJ, Mackay A, Fazal-Salom J, Thomas D, et al. ATRX loss promotes tumor growth and impairs nonhomologous end joining DNA repair in glioma. *Science translational medicine*. 2016;8(328):328ra28-ra28.
135. Wiestler B, Capper D, Holland-Letz T, Korshunov A, von Deimling A, Pfister SM, et al. ATRX loss refines the classification of anaplastic gliomas and identifies a subgroup of IDH mutant astrocytic tumors with better prognosis. *Acta neuropathologica*. 2013;126(3):443-51.
136. Nandakumar P, Mansouri A, Das S. The Role of ATRX in Glioma Biology. *Front Oncol*. 2017;7:236.
137. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *Journal of cellular physiology*. 2000;182(3):311-22.
138. Fonatsch C, Duchrow M, Rieder H, Schlüter C, Gerdes J. Assignment of the human Ki-67 gene (MKI67) to 10q25-qter. *Genomics (San Diego, Calif)*. 1991;11(2):476-7.
139. Kill IR. Localisation of the Ki-67 antigen within the nucleolus. Evidence for a fibrillar-deficient region of the dense fibrillar component. *Journal of cell science*. 1996;109(6):1253-63.
140. Starborg M, Gell K, Brundell E, Hoog C. The murine Ki-67 cell proliferation antigen accumulates in the nucleolar and heterochromatic regions of interphase cells and at the periphery of the mitotic chromosomes in a process essential for cell cycle progression. *Journal of cell science*. 1996;109(1):143-53.
141. Braun N, Papadopoulos T, Müller-Hermelink HK. Cell cycle dependent distribution of the proliferation-associated Ki-67 antigen in human embryonic lung cells. *Virchows Archiv B*. 1988;56(1):25-33.
142. Greenberg J, McIntosh A, Brindley J. Linear stability analysis of laminar premixed spray flames. *Proceedings of the Royal Society of London Series A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*. 2001;457(2005):1-31.
143. Le SG, Perallon R, Alunni J-P, Charitansky H, Leaha C, Gonzalez AM, et al., editors. Neoadjuvant treatment of breast cancer: implications for the pathologist. *Annales de pathologie*; 2011.
144. Rahmzadeh R, Hüttmann G, Gerdes J, Scholzen T. Chromophore-assisted light inactivation of pKi-67 leads to inhibition of ribosomal RNA synthesis. *Cell proliferation*. 2007;40(3):422-30.

145. Schlüter C, Duchrow M, Wohlenberg C, Becker M, Key G, Flad H-D, et al. The cell proliferation-associated antigen of antibody Ki-67: a very large, ubiquitous nuclear protein with numerous repeated elements, representing a new kind of cell cycle-maintaining proteins. *The Journal of cell biology*. 1993;123(3):513-22.
146. Li LT, Jiang G, Chen Q, Zheng JN. Ki67 is a promising molecular target in the diagnosis of cancer. *Molecular medicine reports*. 2015;11(3):1566-72.
147. Urruticoechea A, Smith IE, Dowsett M. Proliferation marker Ki-67 in early breast cancer. *Journal of clinical oncology*. 2005;23(28):7212-20.
148. Jacquemier JD, Penault-Llorca FM, Bertucci F, Sun ZZ, Houvenaeghel GF, Geneix JA, et al. Angiogenesis as a prognostic marker in breast carcinoma with conventional adjuvant chemotherapy: a multiparametric and immunohistochemical analysis. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*. 1998;184(2):130-5.
149. Broyde A, Boycov O, Strenov Y, Okon E, Shpilberg O, Bairey O. Role and prognostic significance of the Ki-67 index in non-Hodgkin's lymphoma. *American journal of hematology*. 2009;84(6):338-43.
150. Rees JH, Smirniotopoulos JG, Jones RV, Wong K. Glioblastoma multiforme: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 1996;16(6):1413-38; quiz 62-3.
151. Van Tassel P, Lee YY, Bruner JM. Synchronous and metachronous malignant gliomas: CT findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1988;9(4):725-32.
152. Mittal S, Wu Z, Neelavalli J, Haacke EM. Susceptibility-weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 2. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30(2):232-52.
153. Demir MK, Hakan T, Akinci O, Berkman Z. Primary cerebellar glioblastoma multiforme. *Diagn Interv Radiol*. 2005;11(2):83-6.
154. Wiestler B, Kluge A, Lukas M, Gempt J, Ringel F, Schlegel J, et al. Multiparametric MRI-based differentiation of WHO grade II/III glioma and WHO grade IV glioblastoma. *Sci Rep*. 2016;6:35142.
155. Öz G, Alger JR, Barker PB, Bartha R, Bizzi A, Boesch C, et al. Clinical proton MR spectroscopy in central nervous system disorders. *Radiology*. 2014;270(3):658-79.
156. Stummer W. Mechanisms of tumor-related brain edema. *Neurosurg Focus*. 2007;22(5):E8.
157. Law M, Cha S, Knopp EA, Johnson G, Arnett J, Litt AW. High-grade gliomas and solitary metastases: differentiation by using perfusion and proton spectroscopic MR imaging. *Radiology*. 2002;222(3):715-21.

158. Chiang IC, Kuo YT, Lu CY, Yeung KW, Lin WC, Sheu FO, et al. Distinction between high-grade gliomas and solitary metastases using peritumoral 3-T magnetic resonance spectroscopy, diffusion, and perfusion imagings. *Neuroradiology*. 2004;46(8):619-27.
159. Tsougos I, Svolos P, Kousi E, Fountas K, Theodorou K, Fezoulidis I, et al. Differentiation of glioblastoma multiforme from metastatic brain tumor using proton magnetic resonance spectroscopy, diffusion and perfusion metrics at 3 T. *Cancer Imaging*. 2012;12(3):423-36.
160. Bakas S, Akbari H, Sotiras A, Bilello M, Rozycki M, Kirby JS, et al. Advancing The Cancer Genome Atlas glioma MRI collections with expert segmentation labels and radiomic features. *Scientific Data*. 2017;4(1):170117.
161. Rutman AM, Kuo MD. Radiogenomics: creating a link between molecular diagnostics and diagnostic imaging. *European journal of radiology*. 2009;70(2):232-41.
162. Jaffe CC. Imaging and genomics: is there a synergy? : Radiological Society of North America, Inc.; 2012.
163. Ellingson BM. Radiogenomics and imaging phenotypes in glioblastoma: novel observations and correlation with molecular characteristics. *Current neurology and neuroscience reports*. 2015;15(1):506.
164. Mazurowski MA. Radiogenomics: what it is and why it is important. *Journal of the American College of Radiology*. 2015;12(8):862-6.
165. Price S, Jena R, Burnet N, Hutchinson P, Dean A, Pena A, et al. Improved delineation of glioma margins and regions of infiltration with the use of diffusion tensor imaging: an image-guided biopsy study. *American journal of neuroradiology*. 2006;27(9):1969-74.
166. Barajas Jr RF, Phillips JJ, Parvataneni R, Molinaro A, Essock-Burns E, Bourne G, et al. Regional variation in histopathologic features of tumor specimens from treatment-naïve glioblastoma correlates with anatomic and physiologic MR Imaging. *Neuro-oncology*. 2012;14(7):942-54.
167. Stadlbauer A, Ganslandt O, Buslei R, Hammen T, Gruber S, Moser E, et al. Gliomas: histopathologic evaluation of changes in directionality and magnitude of water diffusion at diffusion-tensor MR imaging. *Radiology*. 2006;240(3):803-10.
168. Haralick RM, Shanmugam K, Dinstein IH. Textural features for image classification. *IEEE Transactions on systems, man, and cybernetics*. 1973(6):610-21.
169. Ojala T, Pietikainen M, Maenpaa T. Multiresolution gray-scale and rotation invariant texture classification with local binary patterns. *IEEE Transactions on pattern analysis and machine intelligence*. 2002;24(7):971-87.

170. Weber M-A, Henze M, Tüttenberg J, Stieltjes B, Meissner M, Zimmer F, et al. Biopsy targeting gliomas: do functional imaging techniques identify similar target areas? *Investigative radiology*. 2010;45(12):755-68.
171. Stummer W, van den Bent MJ, Westphal M. Cytoreductive surgery of glioblastoma as the key to successful adjuvant therapies: new arguments in an old discussion. *Acta neurochirurgica*. 2011;153(6):1211-8.
172. Sawaya R, Hammoud M, Schoppa D, Hess KR, Wu SZ, Shi W-M, et al. Neurosurgical outcomes in a modern series of 400 craniotomies for treatment of parenchymal tumors. *Neurosurgery*. 1998;42(5):1044-55.
173. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *Journal of neurosurgery*. 2001;95(2):190-8.
174. Walker MD, Alexander E, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS, Mealey J, et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas: a cooperative clinical trial. *Journal of neurosurgery*. 1978;49(3):333-43.
175. Salazar OM, Rubin MP, Feldstein ML, Pizzutiello R. High dose radiation therapy in the treatment of malignant gliomas. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 1979;5(10):1733-40.
176. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005;352(10):987-96.
177. Stupp R, Hegi ME, Van Den Bent MJ, Mason WP, Weller M, Mirimanoff RO, et al. Changing paradigms—an update on the multidisciplinary management of malignant glioma. *The oncologist*. 2006;11(2):165-80.
178. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, Van Den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *The lancet oncology*. 2009;10(5):459-66.
179. Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E, Goodman SN, Hidalgo OF, Vanaclocha V, et al. Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *N Engl J Med*. 2000;343(19):1350-4.
180. Lanzetta G, Campanella C, Rozzi A, Nappa M, Costa A, Fedele F, et al. Temozolomide in radio-chemotherapy combined treatment for newly-diagnosed glioblastoma multiforme: phase II clinical trial. *Anticancer Res*. 2003;23(6d):5159-64.
181. Stupp R, Dietrich PY, Ostermann Kraljevic S, Pica A, Maillard I, Maeder P, et al. Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated

- with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide. *J Clin Oncol.* 2002;20(5):1375-82.
182. Cloughesy T, Prados M, Wen P, Mikkelsen T, Abrey L, Schiff D, et al. A phase II, randomized, non-comparative clinical trial of the effect of bevacizumab (BV) alone or in combination with irinotecan (CPT) on 6-month progression free survival (PFS6) in recurrent, treatment-refractory glioblastoma (GBM). *Journal of Clinical Oncology.* 2008;26(15_suppl):2010b-b.
183. Gerstner ER, Duda DG, di Tomaso E, Ryg PA, Loeffler JS, Sorensen AG, et al. VEGF inhibitors in the treatment of cerebral edema in patients with brain cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2009;6(4):229-36.
184. Cohen MH, Shen YL, Keegan P, Pazdur R. FDA drug approval summary: bevacizumab (Avastin) as treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *Oncologist.* 2009;14(11):1131-8.
185. Padhani AR, Ollivier L. The RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) criteria: implications for diagnostic radiologists. *Br J Radiol.* 2001;74(887):983-6.
186. Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC, Jr., Cairncross JG. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol.* 1990;8(7):1277-80.
187. Vogelbaum MA, Jost S, Aghi MK, Heimberger AB, Sampson JH, Wen PY, et al. Application of novel response/progression measures for surgically delivered therapies for gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) Working Group. *Neurosurgery.* 2012;70(1):234-43; discussion 43-4.
188. Okada H, Weller M, Huang R, Finocchiaro G, Gilbert MR, Wick W, et al. Immunotherapy response assessment in neuro-oncology: a report of the RANO working group. *Lancet Oncol.* 2015;16(15):e534-e42.
189. Essig M, Anzalone N, Combs S, Dörfler A, Lee S-K, Picozzi P, et al. MR imaging of neoplastic central nervous system lesions: review and recommendations for current practice. *American journal of neuroradiology.* 2012;33(5):803-17.
190. Lacerda S, Law M. Magnetic resonance perfusion and permeability imaging in brain tumors. *Neuroimaging Clinics.* 2009;19(4):527-57.
191. Shiroishi M, Habibi M, Rajderkar D, Yurko C, Go J, Lerner A, et al. Perfusion and permeability MR imaging of gliomas. *Technology in cancer research & treatment.* 2011;10(1):59-71.
192. Essig M, Lodemann K-P, Le-Huu M, Brüning R, Kirchin M, Reith W. Intraindividual comparison of gadobenate dimeglumine and gadobutrol for cerebral magnetic resonance perfusion imaging at 1.5 T. *Investigative radiology.* 2006;41(3):256-63.

193. Giesel FL, Mehndiratta A, Risse F, Rius M, Zechmann CM, von Tengg-Kobligh H, et al. Intraindividual comparison between gadopentetate dimeglumine and gadobutrol for magnetic resonance perfusion in normal brain and intracranial tumors at 3 Tesla. *Acta Radiologica*. 2009;50(5):521-30.
194. Essig M, Shiroishi MS, Nguyen TB, Saake M, Provenzale JM, Enterline D, et al. Perfusion MRI: the five most frequently asked technical questions. *American Journal of Roentgenology*. 2013;200(1):24-34.
195. Cha S, Knopp EA, Johnson G, Wetzel SG, Litt AW, Zagzag D. Intracranial Mass Lesions: Dynamic Contrast-enhanced Susceptibility-weighted Echo-planar Perfusion MR Imaging. *Radiology*. 2002;223(1):11-29.
196. Knopp EA, Cha S, Johnson G, Mazumdar A, Golfinos JG, Zagzag D, et al. Glial neoplasms: dynamic contrast-enhanced T2*-weighted MR imaging. *Radiology*. 1999;211(3):791-8.
197. Aronen HJ, Gazit IE, Louis DN, Buchbinder BR, Pardo FS, Weisskoff RM, et al. Cerebral blood volume maps of gliomas: comparison with tumor grade and histologic findings. *Radiology*. 1994;191(1):41-51.
198. Hu LS, Baxter L, Smith K, Feuerstein B, Karis J, Eschbacher J, et al. Relative cerebral blood volume values to differentiate high-grade glioma recurrence from posttreatment radiation effect: direct correlation between image-guided tissue histopathology and localized dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging measurements. *American Journal of Neuroradiology*. 2009;30(3):552-8.
199. Cha S, Lupo J, Chen M-H, Lamborn K, McDermott M, Berger M, et al. Differentiation of glioblastoma multiforme and single brain metastasis by peak height and percentage of signal intensity recovery derived from dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging. *American Journal of Neuroradiology*. 2007;28(6):1078-84.
200. Villringer A, Rosen BR, Belliveau JW, Ackerman JL, Lauffer RB, Buxton RB, et al. Dynamic imaging with lanthanide chelates in normal brain: contrast due to magnetic susceptibility effects. *Magnetic resonance in medicine*. 1988;6(2):164-74.
201. Weisskoff R, Zuo CS, Boxerman JL, Rosen BR. Microscopic susceptibility variation and transverse relaxation: theory and experiment. *Magnetic Resonance in Medicine*. 1994;31(6):601-10.
202. Rosen B. Perfusion imaging by nuclear magnetic resonance. *Magn Reson Q*. 1989;5:263-81.
203. Østergaard L. Principles of cerebral perfusion imaging by bolus tracking. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. 2005;22(6):710-7.

204. Edelman RR, Wielopolski P, Schmitt F. Echo-planar MR imaging. *Radiology*. 1994;192(3):600-12.
205. Perkiö J, Aronen HJ, Kangasmäki A, Liu Y, Karonen J, Savolainen S, et al. Evaluation of four postprocessing methods for determination of cerebral blood volume and mean transit time by dynamic susceptibility contrast imaging. *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. 2002;47(5):973-81.
206. Rosen BR, Belliveau JW, Vevea JM, Brady TJ. Perfusion imaging with NMR contrast agents. *Magnetic resonance in medicine*. 1990;14(2):249-65.
207. Rosen BR, Belliveau JW, Buchbinder BR, McKinstry RC, Porkka LM, Kennedy DN, et al. Contrast agents and cerebral hemodynamics. *Magnetic resonance in medicine*. 1991;19(2):285-92.
208. Sugahara T, Korogi Y, Tomiguchi S, Shigematsu Y, Ikushima I, Kira T, et al. Posttherapeutic intraaxial brain tumor: the value of perfusion-sensitive contrast-enhanced MR imaging for differentiating tumor recurrence from nonneoplastic contrast-enhancing tissue. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000;21(5):901-9.
209. Remler MP, Marcussen WH, Tiller-Borsich J. The late effects of radiation on the blood brain barrier. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 1986;12(11):1965-9.
210. Doms GC, Hecht S, Brant-Zawadzki M, Berthiaume Y, Norman D, Newton T. Brain radiation lesions: MR imaging. *Radiology*. 1986;158(1):149-55.
211. Nishimura R, Takahashi M, Morishita S, Sumi M, Uozumi H, Sakamoto Y. MR imaging of late radiation brain injury. *Radiat Med*. 1992;10(3):101-8.
212. Brem S. The role of vascular proliferation in the growth of brain tumors. *Clinical neurosurgery*. 1976;23:440-53.
213. Plate KH, Mennel HD. Vascular morphology and angiogenesis in glial tumors. *Experimental and Toxicologic Pathology*. 1995;47(2-3):89-94.
214. Wesseling P, van der Laak JA, de Leeuw H, Ruiters DJ, Burger PC. Quantitative immunohistological analysis of the microvasculature in untreated human glioblastoma multiforme: computer-assisted image analysis of whole-tumor sections. *Journal of neurosurgery*. 1994;81(6):902-9.
215. Gijtenbeek JM, Wesseling P, Maass C, Burgers L, van der Laak JA. Three-dimensional reconstruction of tumor microvasculature: simultaneous visualization of multiple components in paraffin-embedded tissue. *Angiogenesis*. 2006;8(4):297.

216. Tofts PS, Kermode AG. Measurement of the blood-brain barrier permeability and leakage space using dynamic MR imaging. 1. Fundamental concepts. *Magn Reson Med*. 1991;17(2):357-67.
217. O'Connor JP, Jackson A, Parker GJ, Jayson GC. DCE-MRI biomarkers in the clinical evaluation of antiangiogenic and vascular disrupting agents. *Br J Cancer*. 2007;96(2):189-95.
218. Tofts PS, Brix G, Buckley DL, Evelhoch JL, Henderson E, Knopp MV, et al. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T1-weighted MRI of a diffusable tracer: standardized quantities and symbols. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. 1999;10(3):223-32.
219. Yan Y, Sun X, Shen B. Contrast agents in dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Oncotarget*. 2017;8(26):43491.
220. Paldino MJ, Barboriak DP. Fundamentals of quantitative dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Magnetic resonance imaging clinics of North America*. 2009;17(2):277-89.
221. Beuzit L, Eliat PA, Brun V, Ferré JC, Gandon Y, Bannier E, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI: Study of inter-software accuracy and reproducibility using simulated and clinical data. *Journal of magnetic resonance imaging*. 2016;43(6):1288-300.
222. Heye T, Davenport MS, Horvath JJ, Feuerlein S, Breault SR, Bashir MR, et al. Reproducibility of dynamic contrast-enhanced MR imaging. Part I. Perfusion characteristics in the female pelvis by using multiple computer-aided diagnosis perfusion analysis solutions. *Radiology*. 2013;266(3):801-11.
223. Leach MO, Brindle KM, Evelhoch JL, Griffiths JR, Horsman MR, Jackson A, et al. The assessment of antiangiogenic and antivascular therapies in early-stage clinical trials using magnetic resonance imaging: issues and recommendations. *Br J Cancer*. 2005;92(9):1599-610.
224. Larsson H, Stubgaard M, Frederiksen J, Jensen M, Henriksen O, Paulson O. Quantitation of blood-brain barrier defect by magnetic resonance imaging and gadolinium-DTPA in patients with multiple sclerosis and brain tumors. *Magnetic Resonance in Medicine*. 1990;16(1):117-31.
225. Tofts PS, Kermode AG. Measurement of the blood-brain barrier permeability and leakage space using dynamic MR imaging. 1. Fundamental concepts. *Magnetic resonance in medicine*. 1991;17(2):357-67.
226. Paldino MJ, Barboriak DP. Fundamentals of quantitative dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2009;17(2):277-89.
227. De Bruyne S, Van Damme N, Smeets P, Ferdinande L, Ceelen W, Mertens J, et al. Value of DCE-MRI and FDG-PET/CT in the prediction of response to preoperative

- chemotherapy with bevacizumab for colorectal liver metastases. *British journal of cancer*. 2012;106(12):1926-33.
228. Choi HS, Kim AH, Ahn SS, Shin N-y, Kim J, Lee S-K. Glioma Grading Capability: Comparisons among Parameters from Dynamic Contrast-Enhanced MRI and ADC Value on DWI. *Korean J Radiol*. 2013;14(3):487-92.
229. Lüdemann L, Grieger W, Wurm R, Budzisch M, Hamm B, Zimmer C. Comparison of dynamic contrast-enhanced MRI with WHO tumor grading for gliomas. *European radiology*. 2001;11(7):1231-41.
230. Santarosa C, Castellano A, Conte GM, Cadioli M, Iadanza A, Terreni MR, et al. Dynamic contrast-enhanced and dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging for glioma grading: Preliminary comparison of vessel compartment and permeability parameters using hotspot and histogram analysis. *Eur J Radiol*. 2016;85(6):1147-56.
231. Jung SC, Yeom JA, Kim JH, Ryoo I, Kim SC, Shin H, et al. Glioma: Application of histogram analysis of pharmacokinetic parameters from T1-weighted dynamic contrast-enhanced MR imaging to tumor grading. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35(6):1103-10.
232. Bisdas S, Naegele T, Ritz R, Dimostheni A, Pfannenberger C, Reimold M, et al. Distinguishing recurrent high-grade gliomas from radiation injury: a pilot study using dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Acad Radiol*. 2011;18(5):575-83.
233. Thomas AA, Arevalo-Perez J, Kaley T, Lyo J, Peck KK, Shi W, et al. Dynamic contrast enhanced T1 MRI perfusion differentiates pseudoprogression from recurrent glioblastoma. *Journal of neuro-oncology*. 2015;125(1):183-90.
234. Shin K, Ahn K, Choi H, Jung S, Kim B, Jeon S, et al. DCE and DSC MR perfusion imaging in the differentiation of recurrent tumour from treatment-related changes in patients with glioma. *Clinical radiology*. 2014;69(6):e264-e72.
235. Gordon Y, Partovi S, Müller-Eschner M, Amarteifio E, Bäuerle T, Weber M-A, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging: fundamentals and application to the evaluation of the peripheral perfusion. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2014;4(2):147-64.
236. Viallon M, Cuvinciuc V, Delattre B, Merlini L, Barnaure-Nachbar I, Toso-Patel S, et al. State-of-the-art MRI techniques in neuroradiology: principles, pitfalls, and clinical applications. *Neuroradiology*. 2015;57(5):441-67.
237. Kickingreder P, Sahm F, Radbruch A, Wick W, Heiland S, Deimling A, et al. IDH mutation status is associated with a distinct hypoxia/angiogenesis transcriptome signature which is non-invasively predictable with rCBV imaging in human glioma. *Sci Rep*. 2015;5:16238.

238. Koivunen P, Lee S, Duncan CG, Lopez G, Lu G, Ramkissoon S, et al. Transformation by the (R)-enantiomer of 2-hydroxyglutarate linked to EGLN activation. *Nature*. 2012;483(7390):484.
239. Ye D, Ma S, Xiong Y, Guan K-L. R-2-hydroxyglutarate as the key effector of IDH mutations promoting oncogenesis. *Cancer cell*. 2013;23(3):274-6.
240. Turkalp Z, Karamchandani J, Das S. IDH mutation in glioma: new insights and promises for the future. *JAMA neurology*. 2014;71(10):1319-25.
241. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Nature*. 2008;455(7216):1061-8.
242. Carrillo JA, Lai A, Nghiemphu PL, Kim HJ, Phillips HS, Kharbanda S, et al. Relationship between Tumor Enhancement, Edema, & IDH1 Mutation Status, & MGMT Promoter Methylation, and Survival in Glioblastoma. *American Journal of Neuroradiology*. 2012;33(7):1349.
243. Ramon F, Barajas J, Chang JS, Segal MR, Parsa AT, McDermott MW, Berger MS, et al. Differentiation of Recurrent Glioblastoma Multiforme from Radiation Necrosis after External Beam Radiation Therapy with Dynamic Susceptibility-weighted Contrast-enhanced Perfusion MR Imaging. *Radiology*. 2009;253(2):486-96.
244. Barajas R, Chang J, Sneed P, Segal M, McDermott M, Cha S. Distinguishing recurrent intra-axial metastatic tumor from radiation necrosis following gamma knife radiosurgery using dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging. *American journal of neuroradiology*. 2009;30(2):367-72.
245. Scherer H. A critical review: the pathology of cerebral gliomas. *Journal of neurology and psychiatry*. 1940;3(2):147.
246. Kickingereeder P, Sahm F, Radbruch A, Wick W, Heiland S, Deimling Av, et al. IDH mutation status is associated with a distinct hypoxia/angiogenesis transcriptome signature which is non-invasively predictable with rCBV imaging in human glioma. *Scientific Reports*. 2015;5(1):16238.
247. Brendle C, Hempel J-M, Schittenhelm J, Skardelly M, Tabatabai G, Bender B, et al. Glioma Grading and Determination of IDH Mutation Status and ATRX loss by DCE and ASL Perfusion. *Clinical Neuroradiology*. 2018;28(3):421-8.
248. Yamashita K, Hiwatashi A, Togao O, Kikuchi K, Hatae R, Yoshimoto K, et al. MR Imaging-Based Analysis of Glioblastoma Multiforme: Estimation of & IDH1 Mutation Status. *American Journal of Neuroradiology*. 2016;37(1):58.
249. Tan W, Xiong J, Huang W, Wu J, Zhan S, Geng D. Noninvasively detecting Isocitrate dehydrogenase 1 gene status in astrocytoma by dynamic susceptibility contrast MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2017;45(2):492-9.

250. Zhang H-w, Iyu G-w, He W-j, Lei Y, Lin F, Wang M-z, et al. DSC and DCE Histogram Analyses of Glioma Biomarkers, Including IDH, MGMT, and TERT, on Differentiation and Survival. *Academic Radiology*. 2020



9. ÖZGEÇMİŞ

I-Bireysel bilgiler

Adı-Soyadı: Emre ALP

Doğum Yeri ve Tarihi: Ankara / 27.03.1991

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni Durumu: Evli

Askerlik Durumu: Terhis

Yabancı Dili: İngilizce

Cep Telefonu: 0507 719 97 21

E-Posta: emrealp91@hotmail.com

Adres: 1581. Sokak Ulusoy Apt. 2/14 Çiğdem Mahallesi / Çankaya / ANKARA

II-Eğitimi

Tıp Fakültesi:

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi 2009-2015

Tıpta Uzmanlık:

-Ankara, Ankara Numune SUAM

Radyoloji 2016-2019

-Ankara Şehir Hastanesi

Radyoloji 2019-2020

III-Ünvanları

Pratisyen Tabip: Eylül 2015- Ocak 2016

Asistan Dr: Temmuz 2016 -Ağustos 2020

IV-Mesleki Deneyimi

Asistan Doktor

-Ankara Numune SUAM ve Ankara Şehir Hastanesi Radyoloji Kliniği 2016-2020

Pratisyen Hekim

-İstanbul Beylikdüzü Toplum Sağlığı Merkezi

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Radyoloji Derneği

I- VI- Bilimsel İlgi Alanları

10. EKLER




T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Şehir Hastanesi
1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E1-20-942

942-no’lu çalışma

Ankara Şehir Hastanesi Radyoloji Kliniği’nde yapılması planlanan “Rekürren GBM Olgularında rCBV ve DCE Perfüzyon Parametreleri İle Genetik ve İmmünohistokimyasal Biyobelirteç Durumunun Belirlenmesi” konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

19/08/2020


Prof. Dr. Hürrem Bodur
Etik Kurul Başkanı

Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara

İrtibat; Etik Kurul EKadıoğlu

Tel: 0 (312) 552 66 00

10.2. T.C Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Akademik Kurul Onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 29/01/2020-E.3836



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Radyoloji Anabilim Dalı Başkanlığı



Sayı : 48865165-302.14.01
Konu : Dr. Emre ALP'in tez konusu akademik kurul onayı Hk.

ANKARA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ MÜDÜRLÜĞÜNE

Radyoloji Anabilimdalı Ankara Numune SUAM (Ankara Şehir Hastanesi) tıpta uzmanlık öğrencisi Dr. Emre ALP'in tez konusu akademik kurumumuzda değerlendirilmiş olup alınan karar ekte sunulmuştur. Gereğini bilgilerinize arz ederim.

e-İmzalıdır
Prof. Dr. Yaşar BÜKTE
Anabilim Dalı Başkanı

Akademik Kurul Karar Tarihi:	29.01.2020
Karar No:	80
Tez Konusu:	() Uygundur. (XXX) Eleştirilen yönlerin giderilmesi şartıyla uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur. () Eleştirilerin giderilmesi veya cevaplanması sonrası tekrar değerlendirilmesi uygundur. () Uygun değildir.