



**T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI**

**OLİGODENDROGLİOM VE
OLİGOASTROSİTOMLARDA GENETİK RİSK
FAKTÖRLERİ VE BU FAKTÖRLERİN PROGNOZ
ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ**

Dr. MEHMET OLPAK

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. TAHSİN ERMAN**

ADANA-2011



**T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI**

**OLİGODENDROGLİOM VE
OLİGOASTROSİTOMLARDA GENETİK RİSK
FAKTÖRLERİ VE BU FAKTÖRLERİN PROGNOZ
ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ**

Dr.MEHMET OLPAK

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. TAHSİN ERMAN**

Çukurova Üniversitesi Araştırma Fonunun TF 2010LTP6 no'lu projesi ile desteklenmiştir.

ADANA-2011

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve bu tezin hazırlanması sırasında, engin tecrübe ve desteğini benden esirgemeyen, yalnızca eğitim süremde değil tüm meslek hayatım boyunca örnek alacağım; modern tıp uygulamaları ile geleneksel cerrahi disiplini başarılı bir şekilde harmanlayan başta tez danışmanım Doç. Dr. Tahsin ERMAN olmak üzere tüm hocalarıma. Patoloji anabilim dalından değerli hocalarım Prof. Dr. Suzan Zorludemir ve Doç. Dr. Şeyda Erdoğan'a, teknisyen arkadaşım Özge Dinigüzel'e. Beraber günleri ve geceleri paylaştığımız tüm asistan arkadaşlarıma. Ellerinden gelen her şeyi yapan cefakar ve çok yetenekli hemşire arkadaşlarıma ve klinik çalışanlarına.

İstatistik çalışmaları sırasında yardımlarından dolayı Balıkesir Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Matematik Bölümü'nden Yard. Doç. Dr. Sebahattin İkikardeş'e, Afyon Kocatepe Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Biyoistatistik Bölümü'nden Yard. Doç. Dr. İsmail Kılıç ve Arş. Gör. İlkay Doğan'a.

Her zaman yanımda olan ve desteklerini hiç esirgemeyen annem, babam ve ablama. Biricik eşim Berna'ya ve canım kızım Nazlı'ya teşekkür etmekten büyük mutluluk duyarım

Mehmet OLPAK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
KISALTMALAR LİSTESİ	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT.....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2-GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Sınıflama	3
2.2. Oligodendroglial Tümörler	5
2.3. Patogenez	5
2.4. Klinik.....	6
2.5. Histopatoloji.....	7
2.5.1 Ayırıcı Tanı	7
2.6. Radyoloji	8
2.7. Moleküler Genetik Değişiklikler.....	11
2.7.1. Oligodendergliomalarındaki Genetik Değişiklikler	11
2.8. Tedavi.....	13
2.8.1. Cerrahi	14
2.8.2. Radyoterapi.....	14
2.8.2.1. Radyoterapinin Yan Etkileri	15
2.8.3. Kemoterapi	16
2.9. Rekürrens ve Malign Dejenerasyon	18
2.10. Prognoz	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
3.1. Tümör Materyali ve Histopatoloji.....	20

4.BULGULAR.....	22
4.1 Demografik Özellikler	22
4.2. Nüks	23
4.3. Takip Süreleri ve Tanı Anındaki Yaşlar	24
5. TARTIŞMA	28
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	31
KAYNAKLAR	32
ÖZGEÇMİŞ	41

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1. DSÖ santral sinir sistemi tümörleri histolojik sınıflandırması	3
Tablo 2. Enzim çalışma solüsyonu içeriği	20
Tablo 3. Olguların demografik verileri.....	22
Tablo 4. Cinsiyet ile tanı anındaki yaş ortalaması arasındaki ilişki	22
Tablo 5. Grupların nüks Açısından Karşılaştırılması	23
Tablo 6. Nüks ile cinsiyet arasındaki ilişkinin gösterilmesi.....	23
Tablo 7. Grupların Tanı Anındaki Yaşlar ile Toplam ve Progresyonsuz Takip Süreleri Açısından Karşılaştırılması	24
Tablo 8. Kadınlara ait veriler	25
Tablo 9. Erkeklerle ait veriler.....	26
Tablo 10. Bayanların ve erkeklerin verilerinin bir arada gösterilmesi	27

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1.Sol parietal yerleşimli oligodendrogliomanın kontrastlı T1A MR kesitlerindeki görünümü	9
Şekil 2. T2A kontrastlı MR kesitinde sol frontal lob yerleşimli oligodendroglioma ve aynı hastanın BBT incelemesinde kalsifikasyon alanları	9
Şekil 3. 1p ve 19q delesyonuna sahip bir olgunun preop ve postop MR görüntülemeleri.....	10
Şekil 4. 1p delesyonu olan ve olmayan hücrelerin FISH yöntemiyle gösterilmesi.....	21

KISALTMALAR LİSTESİ

ODG	: Oligodendrogliom
OA	: Oligoastrocitom
MOA	: Mixt oligoastrocitom
FISH	: Fluoresence in situ hybridization
DSÖ	: Dünya sağlık örgütü
SSS	: Santral sinir sistemi
PCV	: Procarbazine, ccnu, vincristine
ABD	: Amerika birleşik devletleri
PNET	: Primitif nöroektodermal tümör
DGGT	: Düşük gradeli glial tümör
GFAP	: Glial fibriler asidik protein
DNET	: Disembriyoplastik nöroepitelyal tümör
NAA	: N-asetil aspartat
MGMT	: Methylation of the O-6 methylguanin-DNA methyltransferase
EGFR	: Epidermal growth factor receptor
IDH	: İsocitrate dehydrogenase
LOH	: Loss of heterozygosity
CHG	: Comparative genomic hybridization
PCR	: Polymerase chain reaction
RT	: Radyoterapi
GY	: Gray
KT	: Kemoterapi
PET	: Positron emission tomography
KPS	: Karnovski performans skoru
DAPI	: Diamidino-2-phenylindole

ÖZET

Oligodendrogliom Ve Oligoastrositomlarda Genetik Risk Faktörleri Ve Bu Faktörlerin Prognoz Üzerine Olan Etkileri

Amaç: Biz bu çalışmamızda, kliniğimizde 2001 ile 2010 yılları arasında cerrahi tedavi uyguladığımız oligodendrogliom tümörlü 15 olguda, 1p ve 19q delesyonları ile prognoz arasında herhangi bir ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Fakülte etik kurulu onayı ve hasta onayları alınarak, kliniğimizde 2001 ile 2010 yılları arasında oligodendrogliom tümör tanısı almış 15 olgu belirlendi. Bu olguların formalinle fikse edilmiş parafin kesitlerinde Fluoresence in situ hybridization yöntemiyle 1p ve 19q delesyonları araştırıldı. Delesyon sonuçlarına göre bu olguları her iki delesyona sahip olanlar (Grup 1), sadece 1p delesyonuna sahip olanlar (Grup 2) ve delesyonlardan hiçbirine sahip olmayanlar olarak (Grup 3) 5'er olgudan oluşan 3 gruba ayırdık. Ve bu gruplar, tanı anındaki ortalama yaşları, ortalama izlem süreleri ve ortalama progresyonsuz izlem süreleri baz alınarak karşılaştırıldı ve bu delesyonlarla prognoz arasındaki ilişki olup olmadığı araştırıldı.

Bulgular: Fluoresence in situ hybridization yöntemiyle patoloji örnekleri incelenen 15 olgudan 1 tanesi anaplastik oligoastrositom, 14 tanesi ise grade 2 oligodendrogliom tümörlerdi. Bunların arasından 2 tanesi anaplastik oligoastrositoma malign transformasyon gösterdi. Bu 15 olgunun 5 tanesinde 1p ve 19q delesyonların her ikisinin mevcut olduğu tespit edildi. 5 olguda sadece 1p delesyonu saptanırken, geriye kalan 5 olguda bu iki delesyondan hiçbirisine rastlanmadı. Oligodendrogliom grade 2 tümörlerden iki tanesi anaplastik oligoastrositoma malign transformasyon gösterdi.

Grup 1' deki olguların tanı anındaki ortalama yaşları 37,4, Grup 2'dekilerin ki 41,8, Grup 3'dekilerin ise 34,2 idi ve bu parametre açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Ortalama izlem süresi kodelesyona sahip olanlar (Grup 1) için 28,6 ay, Grup 2 için 44,4 ay, Grup 3 için ise 62 aydı. Ortalama izlem süresi açısından da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Tümöre bağlı ölüm sadece bir olguda görüldü (%6,7) ve bu olgu her iki delesyona da sahip olmayan (Grup 3) olgu grubundaydı. Bu nedenle bu 3 grup arasında yaşam süreleri temel alınarak bir karşılaştırma yapılamadı. Nüks oranı kodelesyona sahip grup için % 0 iken, sadece 1p delesyonuna sahip grupta % 20, delesyonu olmayan grupta ise % 40 olarak belirlendi. Nüks oranları açısından olgular grup bazında değerlendirildiğinde de istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Ortalama takip süresi Grup 1 için 38,2 ay, Grup 2 için 48,6 ay, Grup3 için ise 52,8 aydı. Ortalama progresyonsuz takip süreleri ise kodelesyona sahip grupta progresyon gösteren olgu olmadığından yine 38,2 ay, Grup 2'de 23,6 ay, Grup 3'te ise 40,8 ay idi. Bu parametrelerin her birisi için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Sonuçlar: Çalışmamızda olgu sayımızın 15 ile sınırlı kalması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı sonuç almaya yetebilecek veriler toplanamadı ve yapılan istatistiksel analizler tanımlayıcı olmaktan öteye gidemedi. Biz bu çalışmamızı, tüm dünyada artık oligodendrogliom tümörlerde rutin olarak yapılan bu değerlendirmelerin

ışığında öncül bir çalışma olarak kabl edilmesi, oligodendroglial tümörlerdeki moleküler markerlarla ilgili ilerleyen yıllarda yapılacak çalışmalar için temel oluşturabilmesi ve bazı sorunlara ışık tutabilmesi amacıyla tamamladık.

Anahtar kelimeler: Oligodendroglioma, moleküler genetik değişiklikler, prognostik etkiler.

ABSTRACT

Genetic Risk Factors In Oligodendrogliomas And Oligoastrocytomas And The Effects Of These Factors On Prognosis

Purpose: In this study, we aimed to investigate whether there is relationship between 1p and 19q deletions and prognosis in 15 cases with oligodendrogliomas which we did surgical treatment in our clinic between 2001 and 2010.

Material and Method: 15 cases with oligodendroglial tumours that were operated in our clinic between 2001 and 2010 were determined by receiving faculty ethical committee and patient approvals. 1p and 19q deletions were investigated with fluorescence in situ hybridization method in the formaline - fixed paraffin sections. According to the deletion results, we divided these cases into 3 groups consisting of 5 as having both deletions (Group 1), having only 1p deletion (Group 2) and having neither of deletions (Group 3). And these groups are compared in terms of median ages during the diagnosis, median follow-up time and median progression free follow-up time and it was investigated whether there is relationship between these deletions and prognosis.

Results: 1 of 15 cases whose pathology samples were studied with fluorescence in situ hybridization method was anaplastic oligoastrocytoma, 14 were oligodendroglioma grade 2 tumours. It was determined that in 5 of these 15 cases, both of 1p and 19q deletions exist. While only 1p deletion was determined in 5 cases, neither of these deletions was determined in 5 cases left. 2 of oligodendroglioma grade 2 tumours showed malign transformation to anaplastic oligoastrocytoma

The median ages of cases during the diagnosis were 37,4 in Group 1, 41,8 in Group 2 and 34,2 in Group 3 and statistically no meaningful differences were found in terms of this parameter ($p>0,05$). For those having median follow-up time co-deletion was (Group 1) 28,6 months, for Group 2, 44,4 months and for Group 3, 63 months. Statistically no meaningful differences were found in terms of average follow-up time, either. Death resulting from tumour was seen in only one case (%6,7) and this case was in the group having neither deletions (Group 3). Therefore, no comparison could be done in terms of life time. While the rate of relapse for the group having co-deletion was % 0, it was determined as % 20 in the group having only 1p deletion and % 40 in the group having no deletion. Statistically, no meaningful differences were found when cases were evaluated in terms of rate of relapses, either ($p>0,05$). Median follow-up time was 38,2 months for Group 1, 48,6 months for Group 2 and 52,8 months for Group 3. median progression-free follow-up time was 38,2 months in the group having co-deletion since there was no fact showing progression, 23, 6 months in Group 2 and 40, 8 months in Group 3. Statistically, no meaningful differences were found among the groups for each of these parameters ($p>0,05$).

Conclusion: In this study, due to the number of our cases was limited with 15, enough datas couldn't be collected to get meaningful results statistically and statistical analyses could be no more than definitions. In the light of these evaluations that are now routinely performed for these tumours all over the world, we carried out this study

with the aim of being accepted as preliminary study, being able to form basis for future studies about molecular markers in oligodendroglial tumours and to light the way for some problems.

Key words: Oligodendroglioma, molecular genetic changes, prognostic effects.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İntrakraniyal tümörler, nörolojik hastalıklar arasında strokun ardından ölüme en sık neden olan ikinci hastalık grubudur¹. Yeni tanı almış beyin tümörlerinin yaklaşık % 50 si glial orijinli primer beyin tümörleri olup yüksek gradeli astrositomlar bu tümörlerin %50-60'nı, düşük gradeli astrositomlar %25-30'unu, oligodendrogliomlar ise % 5'lik kısmını oluşturmaktadır^{6,7,8,9}. Görüldüğü üzere Glioblastoma ve Anaplastik astrositomanın ardından Oligodendrogliyal tümörler en sık görülen üçüncü intrakraniyal gliom grubunu oluşturmaktadır¹⁰.

Oligodendrogliomalar tipik olarak frontal ve temporal lob içinde yerleşim gösterirler ve DSÖ 2007 santral sinir sistemi tümörlerinin histolojik sınıflandırmasına göre Grade 2 klasik veya Grade 3 anaplastik gruptaki tümörlerdir. Aşağıda oligodendrogliyal tümörlerin DSÖ'nün en son 2007 yılında yenilenen histolojik sınıflamasına göre sınıflandırılması görülmektedir.

1- Oligodendrogliyal tümörler

- a. Oligodendrogliom
- b. Anaplastik oligodendrogliom

2- Mixed gliomalar

- a. Oligoastrositom
- b. Anaplastik oligoastrositom

Patoloji örneklemelerinde klasik oligodendrogliom hücreleri yuvarlak ve çevresinde berrak sitoplazmaları (halo) bulunması nedeniyle “bal peteği”ne benzer görünüm oluşturlar. Tümör hücrelerinin aralarında “kümes teli”ne benzetilen trabeküler ve karmaşık bir vasküler çatı vardır. Ayrıca kalsifikasyon, mukoid materyal birikimi ve farklı derecelerde proliferasyon bulunur.

Anaplastik oligodendrogliom'da ise grade 2 olanlardan farklı olarak hipersellülarite, mitoz sıklığı, nekroz ve vasküler endotelyal proliferasyon artışı görülür.

Oligoastrositomlar ise iç içe geçmiş oligodendrogliyal ve Astrositik tümör elemanlarından veya birbirinden ayrı nodüller oluşturan iki farklı tip tümör hücre grubundan oluşur. Bu hybrid form oligodendrogliomaların %50 sinden fazlasında görülür ve oligodendrogliomların karakteristik görünümlerini tanımlamadaki

zorluklardan bir tanesi de budur. Yinede oligodendrogliomaların histolojik tanısı genellikle, yüksek gradeli astrositomalardan daha kolay konur. Tanımlamada karşılaşılan zorluklar karşısında bize yardımcı olabilecek yöntemlerden bir tanesi de moleküler genetik çalışmalardır. Bunlar içerisinde, oligodendrogliyal tümörler için en sık kullanılan 1p ve 19q delesyonlarının araştırılmasıdır. 1p ve/veya 19q delesyonuna sahip bir patolojik örnek bize oligodendrogliyal tümör tanısı koyma aşamasında da yardımcı olur^{13,14,55}.

Oligodendrogliyal tümörlerin moleküler genetiği hakkında yapılan çalışmalarda bu tümörlerin yaklaşık %40-70'inde kromozom 1p ve 19q'da somatik delesyonların olduğu tespit edilmiştir^{7,11,12}. 1p ve 19q'da kombine delesyona sahip OD'lu hastalar tipik olarak, uzun süreli nöbet şikayeti ile kendini gösteren düşük gradeli tümöre sahip hastalardır. Kombine delesyona sahip bu hasta grubunun cerrahi sonrası adjuvan tedavi olarak uygulanan kemoterapi ve radyoterapiye daha iyi cevap verdiği, progresyonsuz sağ kalımın ve toplam sağkalımın bu hasta grubunda daha uzun olduğu gösterilmiştir. Ayrıca kombine delesyona sahip olanların yarısından fazlası PCV (Procarazine, CCNU, Vincristine) tedavisine tam nöroradyolojik yanıt verirken bu delesyonlardan hiçbirisine sahip olmayanların %25 inden daha azı PCV'ye yanıt verir¹³. Bu delesyonların ikisine de sahip olmayan ODG'li hastaların daha çok fokal defisit ile başvurduğu, kemoterapi ve radyoterapiye daha kötü cevap verdiği ve daha agresif klinik seyir izlediği bildirilmiştir. Bir çalışmada kombine delesyonu olan hastaların ortalama yaşam süresi 123 ay iken, delesyonu olmayanlarda 16 ay olarak bulunmuştur¹⁴. Ayrıca rekürren tümörlerde de benzer bir ilişki mevcuttur. Ayrıca 1p ve 19q delesyonlarının diagnostik marker olarak gelecekte kullanılabileceğine dair umut verici çalışmalar da mevcuttur.

Biz de bu çalışmamızda, kliniğimizde cerrahi tedavi uyguladığımız oligodendrogliyal tümörlerdeki 1p ve 19 delesyonlarını FISH yöntemiyle araştırdık ve verileri retrospektif olarak karşılaştırarak, bu delesyonların prognoz üzerindeki etkilerini göstermeyi amaçladık.

2-GENEL BİLGİLER

İntrakraniyal tümörler bütünüyle bakıldığında, bütün kanserlerin yaklaşık olarak % 1,5' inden ve bütün kansere bağlı ölümlerin % 2'sinden sorumludurlar. Primer intrakraniyal tümörler ise çocukluk çağı kanserlerinin % 20'sinden ve çocukluk çağı kanser ölümlerinin % 25'inden sorumludurlar. Birleşik devletlerde her yıl yaklaşık olarak 11.000 ile 13.000 kişi primer intrakraniyal tümörler nedeniyle hayatını kaybetmektedir^{2,15}. Ayrıca intrakraniyal tümör tanısı konan hastaların sadece yaklaşık % 50'si bir yıl hayatta kalabilmektedir. Birleşik devletlerde yıllık insidansın 100.000 de 8,2-8,3 olduğu belirtilmekte ve bu oranda her yıl yaklaşık olarak 17.000 yeni vaka tespit edildiği anlamına gelmektedir^{2,3,4,5}. Yeni tanı konmuş bu beyin tümörlerinin yaklaşık % 50 si glial orijinli primer beyin tümörleri olup yüksek gradeli astrositomlar bu glial tümörlerin %50-60'nı, düşük gradeli astrositomlar %25-30'unu, oligodendrogliomlar ise % 5'ini oluşturmaktadırlar^{6,7,8,9}

2.1. Sınıflama

Primer intrakraniyal tümörlerin sınıflandırılması çoğunlukla histopatolojik olarak yapılmaktadır ve en son 2007 yılında güncellenen DSÖ sınıflandırması sıklıkla kullanılmaktadır. (Tablo.1)

Tablo 1. DSÖ santral sinir sistemi tümörleri histolojik sınıflandırması

Nöroepitelyal Doku Tümörleri

1. Astrositik tümörler

- a. Diffüz astrositoma
 - 1. Fibriler astrositoma
 - 2. Protoplazmik astrositoma
 - 3. Gemiositik astrositoma
- b. Anaplastik astrositoma
- c. Glioblastoma multiforme
 - 1. Dev hücreli glioblastoma
 - 2. Gliosarkom

Tablo 1 devamı

- d. Pilositik astrositoma
- e. Pleomorfik ksantroastrositom
- f. Subependimal dev hücreli astrositom
- 2. Oligodendrogial tümörler
 - a. Oligodendrogliom
 - b. Anaplastik oligodendrogliom
- 3. **Mixed gliomalar**
 - a. Oligoastrositom
 - b. Anaplastik oligoastrositom
- 4. **Ependimal tümörler**
 - a. Ependimoma
 - 1. Sellüler
 - 2. Papiller
 - 3. Clear cell
 - 4. Tanisitik
 - b. Anaplastik ependimoma
 - c. Miksopapiller ependimoma
 - d. subependimoma
- 5. **Koroid plexus tümörleri**
 - a. Koroid pleksus papillomu
 - b. Koroid pleksus karsinomu
- 6. **Nöronal ve mixt nöroglial tümörler**
 - a. Gangliositom
 - b. Serebellumun displastik gangliositomu
 - c. Desmoplastik infantil astrositomu
 - d. Disembriyoplastik nöroepitelyal tümör
 - e. Gangliogliom
 - f. Anaplastik gangliogliom
 - g. Santral nörositom
 - h. Serebellar liponörositom
 - i. Filum terminalenin paragangliomu
- 7. **Nöroblastik tümörler**
 - a. Olfaktor nöroblastom (estesionöroblastom)
 - b. Olfaktor nöroepitelyom
 - c. Adrenal gland ve sempatik sinir sistemi nöroblastomu
- 8. **Pineal parenkimal tümörler**
 - a. Pineasitom
 - b. Pineablastom
 - c. Orta derecede differ. gösteren pineal parenkimal tümör
- 9. **Embriyonal tümörler**
 - a. Medullaepitelyom
 - b. Ependimoblastom
 - c. Medullablastom
 - 1. Desmoblastik medullablastom
 - 2. Large cell medulloblastom
 - 3. Medullomyoblastom
 - 4. Melanositik medulloblastom

Tablo 1 devamı

- d. Supratentoryel primitif nöroektodermal tümörler
 - 1. Nöroblastom
 - 2. ganglionöroblastom
 - e. Atipik teratoid/rabdoid tümör
- 10. Orijini belirsiz glial tümörler**
- a. Astroblastom
 - b. Gliamatosis serebri
 - c. 3. ventrikül koroid gliomu

DSÖ klasifikasyonu gliomaları ayrıca grade ve prognozuna göre daha ileri bir düzeyde sınıflandırmaktadır¹⁶. Grade 1 tümörler nisbeten nadir, malign transformasyon riski olmayan, cerrahi veya gözlem ile iyi prognoza sahip tümörlerdir¹⁷. Grade 2 - 4 tümörler ise artmış agresifite ile kendini gösteren tümörlerdir. Grade 4 tümörlerde multimodal tedaviye rağmen ortalama yaşam süresi 14. 6 aydır^{18,19}. Düşük gradeli gliomlar ABD 'de ve Kanada'da primer SSS tümörlerinin %11'ini oluştururlar ve OA/ODG'ler da bu grubun yaklaşık % 50 sini oluşturur^{20,21}.

2.2. Oligodendrogial Tümörler

Oligodendrogliomalar diffüz infiltratif gliomalar grubundan olup, astrositom/gliablastomdan sonra en sık görülen primer parankimal beyin tümör grubunu oluştururlar. İlk olarak 1929 yılında Bailey ve Bucy tarafından bu tümörler ile oligodendrosit hücreler arasında histogenetik bir bağ olduğu öne sürülmüştür²².

2.3. Patogenez

Düşük gradeli glial tümörlerin çoğunluğu sporadiktir ve genellikle sistemik neoplazm aile öyküsü olmayan, predispozan faktörlere sahip olmayan kişilerde görülür. Ancak bazı tümörlerde tespit edilen genetik faktörlerin tümör oluşumuna ve mevcut tümörün progresyonuna neden olabileceği gösterilmiştir. DNA tamirinde veya apoptoziste görevli genlerdeki mutasyonlar veya polimorfizm, hücre siklusunu düzenleyici genlerde somatik mutasyonlar, invazyon ve anjiyogeneziste görevli

genlerdeki mutasyonlar glial öncül hücrelerin, önce düşük sonra da yüksek gradeli glial tümör hücrelerine dönüşmelerini sağlayabilirler²³.

Glial tümör gelişiminde risk faktörlerinden birisi tartışmasız şekilde tedavi edici amaçla uygulanan kranial radyasyondur²⁴. Akut lenfoblastik lenfoma nedeniyle kranial radyasyon tedavisi alan çocuklarda gliom ve PNET riskinin artışı gösterilmiştir²⁵. Diğer taraftan alerjik sendromlara sahip hastalarda glial tümör gelişme riskinin daha düşük olduğu gösterildiğinden, düşük gradeli glial tümörlerin oluşumunda immün sistemin de rol oynadığı düşünülebilir^{26,27}. Düşük gradeli glial tümörlerin oluşumunda çevresel faktörlerin rolü de dikkat çekici bir konu halini almıştır. Cep telefonu kullanımı ve yüksek frekanslı elektromanyetik alanlara maruziyet gibi risk faktörleri hakkında ki şüpheler artmıştır^{28,29}. Bazı araştırmacılar ise yavaş büyüyen düşük gradeli glial tümörlerin patogeneğinde bu faktörlerin rolü olduğunu gösteren kanıtların bulunmadığını öne sürmektedirler^{30,31}. Endüstriyel kimyasal maddelere maruz kalanlarda DGGT riskinin artmış olabileceği düşünülmekle beraber, kesin sebep ortaya konabilmiş değildir^{24,32}.

Li Fraumeni sendromunun da aralarında bulunduğu bazı özel durumlarda DGGT görülme riski artmıştır. Li Fraumeni sendromu nadir görülen, otozomal dominant bir hastalık olup, p53 gen mutasyonu ile karakterizedir. Bu hastalar DGGT gibi primer beyin tümörleri yanı sıra; meme kanseri, lösemi, adrenokortikal tümörler ve yumuşak doku ve kemik kaynaklı sarkomlara da sık rastlanır^{23,24,32}.

2.4. Klinik

ODG ve OA'lı hastalarda şikayetlerin ortalama başlama yaşı 34-50 arasındadır. Hastaların % 72-75'i nöbet geçirme şikayetiyle başvururken, % 16'sında ilk şikayet fokal defisit, %6-10' unda baş ağrısı, % 7'sinde ise bilinç değişikliğidir^{33,34}. 1p/19q delesyonuna sahip ODG'li hastalar tipik olarak nöbet şikayetiyle başvuran düşük gradeli tümörlere sahiptir. Tam tersine bu delesyonlara sahip olmayan olgular genellikle fokal defisit ile başvuran olgulardır.

2.5. Histopatoloji

Oligodendrogial tümörler yumuşak, jelatinöz özellikte; serebral hemisferlerin yüzeyel gri cevherine yerleşen ve gri cevher-beyaz cevher geçiş zonundan subkortikal beyaz cevhere uzanan²⁴; nadiren artmış sellüleriteli klonal nodüler görünüme sahip olmakla beraber çoğunlukla monoton bir patern gösteren tümörlerdir. Genel histolojik yapı ve nükleer sitoloji oligodendrogliomalarda tanı koymada en önemli iki özelliktir. Bu tümörler yuvarlak ve düzgün sınırlı çekirdeğe sahip, perinükleer haloları bulunan hücrelerden oluşur. Bu görünüm sahanda yumurta görünümü olarak adlandırılmaktadır. Bu sahanda yumurta belirtisi bir formalin fiksasyon artefaktıdır; bu nedenle frozen çalışmalar, smear ve hızla sabitlenmiş örneklemelerde görülmeyeceği unutulmamalıdır. Ayrıca mikrogemistosit veya minigemistosit olarak adlandırılan hücreler de bu spektrumun bir parçası olarak düşünülür. Hem oligodendrogial hem de astrositik tümör özelliklerini bir arada bulunduran bir grup vardır ki bu grup mixt oligoastrositoma(MOA) olarak adlandırılır. Grade 2 MOA ve grade 3 anaplastik MOA olarak 2 alt gruba sahiptir. DSÖ anaplaziyi, yuvarlak veya oval şekilleri bozulmadan nükleer çeşitlilikte artış, artmış mitotik aktivite, mikrovasküler proliferasyon, damarlarda bazen kümes teli (kapiller bağlantılarda aşırı artışa bağlı) görünümünün değişmemesiyle beraber olan glomerüloid görünüm ve tümör nekrozu olarak tariflemiştir. DSÖ skalasında mitotik aktivite için kesin bir cutoff değeri olmamakla beraber 10 luk büyütmede her alanda en az 6 mitoz varlığı, fokal bile olsa, azalmış yaşam süresini göstermektedir. Ayrıca hem tümörün kendisinde hem de çevre serebral kortekste kalsifikasyon sıklıkla görülür^{35,36,37}.

Astrositomların aksine ODG'lerin karakteristik immünohistokimyasal markerları yoktur. ODG tümörlerde bulunabilen mikrogemiositlerin GFAP ile boyanma göstermelerine rağmen, ODG tümörler GFAP ve vimentin ile boyanmazlar^{24,38}.

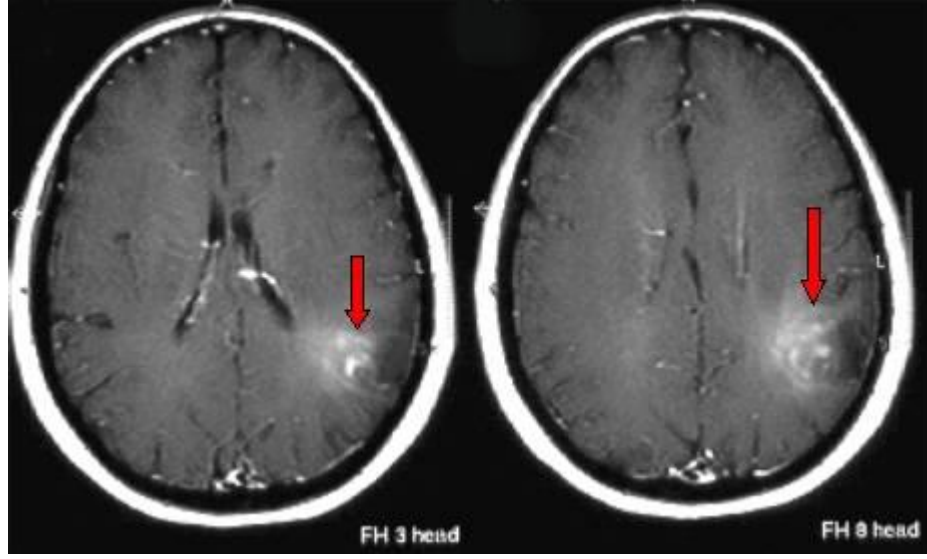
2.5.1 Ayırıcı Tanı

Anaplastik astrositoma ve glioblastomanın küçük hücreli tipleri ayırıcı tanıda özellikle üzerinde durulması gereken tümörlerdir. Çünkü bu tümörler ODG ile hücre sel monoton ve kalsifikasyon gibi birçok morfolojik özelliği paylaşırlar. Bu tümörlerden

ayırımında en önemlisi hücre nükleuslarının özellikleridir. Ayırıcı tanıda DNET, nörositoma ve clear cell epandimoma da akılda tutulmalıdır. 1p ve 19q pozitifliği ODG tümörleri diğer tümörlerden ayırmada kullanılabilecek bir parametredir. Ayrıca bu delesyonların sadece ilk tanıda değil, rekürrens durumunda da tanısall bir marker olarak kullanılabileceğini gösteren çalışmalar vardır.

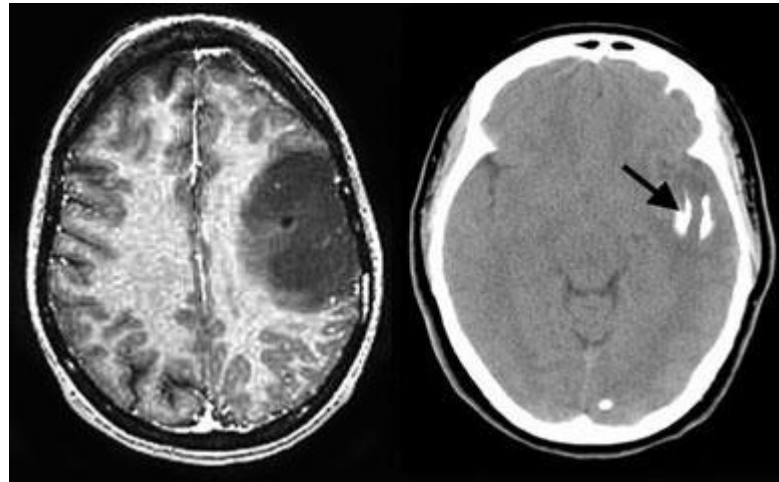
2.6. Radyoloji

ODG tümörlerin erken tanısında, tedaviye verdikleri cevabın ve progresyonun izlenmesinde görüntüleme yöntemleri kilit rol oynamaktadır^{32,39}. BT görüntülemede ODGT'ler, izodens veya hipodens görünümlü, sınırları net seçilemeyen lezyonlar olarak görünürler^{24,32,40}. MR görüntüleme kitlenin topografisini tanımlamada, tam olarak yerini ve kritik anatomik yapılarla ilişkisini göstermede daha faydalıdır. Hemoraji ve kalsifikasyonu göstermede ise BT daha üstündür. Vazojenik ödem lezyon çevresinde görülebilir, ayrıca ventriküler sistem ve diğer intrakranial yapılar üzerinde kitle etkisi gösterebilir. Vazojenik ödemin tümörden ayrımını yapmak, her ikiside FLAİR ve T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintens görüldüğünden zordur. Bununla beraber tümör dokusu daha solid görünümlü iken, vazojenik ödem beyaz cevhere doğru parmaklı çıkıntılar gösterir. Oligodendrogliomalar kistik ve hemorajik alanlar içerebileceğinden dansite ve sinyal-intensite karakterleri heterojen olabilir. Kontrast tutulumu değişkenlik gösterirse de çoğunlukla kontrast madde ile boyanmayan, T1 ağırlıklı MR kesitlerinde hipo-veya izo-intens, T2 ağırlıklı kesitlerde ise daha yuvarlak hiperintens lezyonlar olarak görünürler. Kontrast tutulumu genellikle malign transformasyonu işaret etmektedir.



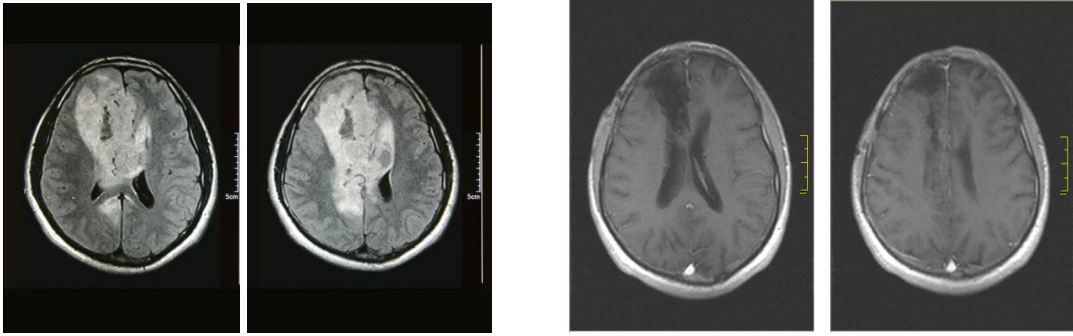
Şekil 1. Sol parietal yerleşimli oligodendrogliomanın kontrastlı T1A MR kesitlerindeki görünümü (oklar)

Grade 2 oligodendrogliyal tümörlerin % 15' inde kontrast tutulumu saptanırken, bu oran anaplastik tümörlerde daha yüksektir. Bununla beraber malign gliomların üçte birinin kontrast tutmadığı gerçeği göz önünde bulundurularak kontrast tutulumunun olup olmaması çok dikkatli bir şekilde yorumlanmalıdır^{24,32,41}.



Şekil 2. Yukarıdaki şekilde T2A kontrastlı MR kesitinde sol frontal lob yerleşimli oligodendroglioma(solda), aynı hastanın BBT incelemesinde görülen kalsifikasyon alanları(sağda)

ODG'lerin % 54'ü frontal, % 24'ü multipl loblarda (özellikle fronto-temporal ve frontoparietal), %16'sı temporal lobda, % 5'i ise parietal lobda görülür³³. Daha az sıklıkla optikokiazmatik sistem, derin bazal ganglionlar, talamus, beyin sapı, serebellar pedinküller ve spinal kord da görülebilirler³³. 1p ve 19q kromozomlarında kombine delesyona sahip ODG tümörler daha çok frontal, parietal ve oksipital bölgelerde görülürken; temporal bölgede görülenlerin daha agresif seyrettiği ve delesyona sahip olmadığını belirten çalışmalar vardır⁴². ODG'ler klasik astrositomalardan daha fazla kalsifikasyon oranına sahip olan tümörlerdir(%20). Buna rağmen astrositomaların görülme sıklığı oligodendrogliomalardan çok daha fazla olduğu için beyinde görülen intraaksiyel kalsifiye bir lezyon akla daha çok kalsifiye astrositomayı getirmelidir.



Şekil 3. 1p ve 19q delesyonuna sahip bir oligonun preop(solda) ve postop MR görüntülemeleri

Oligodendrogliomların proton spektroskopik görüntülemelerinde ise azalmış NAA değerleri ile birlikte laktat kaybı gözlemlenir. Görüntülemelerde proton MR spektroskopisi ve dinamik MR'ın klinik kullanımı hakkında çalışmalar hala devam etmektedir. Law ve arkadaşları perfüzyon MR kullanarak, düşük gradeli glioma sahip 35 hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarda kötü prognoza sahip tümörlü hastaların serebral kan volumünün, iyi prognoza sahip tümörlü hastalarınkine oranla nisbeten daha yüksek olduğunu göstermişlerdir⁴³. Görüntüleme teknolojilerinde önümüzdeki yıllarda görülecek gelişmelerin, ODG ve diğer beyin tümörlerinin tanı ve tedavisi üzerinde de olumlu sonuçlar doğuracağı açıktır.

2.7. Moleküler Genetik Değişiklikler

Son 10 yıldır erişkin malign gliomların yönetiminde ve değerlendirilmesinde moleküler markerların kullanılması popülerlik kazanmıştır. Bu markerların bazıları, tümörlerin sınıflandırılmasında patoloğlara yardımcı olacak şekilde tanısal amaçlı olarak kullanılırken, bazıları da hastaların prognozlarını değerlendirmek için kullanılır. Daha da önemlisi bu markerların bazıları tedavi tiplerine cevabı tahmin etmede de kullanılırlar ve böylece klinisyeni potansiyel toksik ve gereksiz tedavilerden uzaklaştırarak belirli tedavi modalitelerine yönlendirmede işe yararlar. Malign gliomlarda kullanılan bu markerlardan bazıları 1p/19q, MGMT(methylation of the O-6 methylguanin-DNA methyltransferase) gen düzenleyicisi, EGFR(epidermal growth factor receptör) yolağında değişiklikler ve IDH-1(isocitrate dehydrogenase) mutasyonlarıdır. Ayrıca bu moleküler çalışmalar medullablastom, atipik teratoid/rabdoid tümör ve pilositik astrositom gibi pediatrik gruptaki nöroepitelyal orijinli SSS'nin diğer tümörlerinde de kullanılır⁴⁴.

Son yıllara kadar malign gliomlarla ilgili tedavi kararı alırken daha çok sadece histopatolojiye göre karar verilirdi. Histopatoloji yaklaşık 100 yıldır çoğu tümörün davranış ve biyolojileri hakkında bilgi sağlayan dinamik bir araç olarak kullanılmaya devam etmektedir⁷ ancak moleküler genetik çalışmalar ve diğer yardımcı tekniklerdeki gelişmeler tedavi modalitelerinde değişikliklere neden olmuştur.

2.7.1. Oligodendrogliomalardaki Genetik Değişiklikler

DNA seviyesinde oligodendrogliomaların moleküler genetik imzası; 1p ve 19q daki, tipik olarak her iki bölgede tüm kromozomal kolu tutan kayıplardır. 1p ve 19q kodelesyonu grade 2 ODG'lerde %56-86 oranında bulunurken, grade 3 ODG'lerde %62-100^{45,46}, grade 2 OA'larda %5-37, grade 3 OA'larda ise %4-33 oranında görülür^{45,46,47,48}. İzole 19q kayıpları astrositomlarda ve MOA'larda görülürken, 1p ve 19q daki kombine kayıp, özellikle tüm kromozomal kolu tutanlar, oligodendrogliomalarda gliomlara göre daha sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Astrositik tümörlerde bu kromozomal kollarda daha çok parsiyel tutulum mevcuttur. Elimizdeki

mevcut bilgiler kombine kayıbın bu tümörlerin patogenezinin erken evresini temsil ettiğini bildirmektedir^{45,46,47,49}.

ODG'ler daha çok erişkin yaşta görülür. Çocuklarda nadirdir. Çocuklardaki ODG'lerde bu delesyonlar nadiren görülürler ve prognostik değerleri yoktur. Tp53 mutasyonu, 9p ve 10q'da kayıp ODG'lerde görülebilen diğer genetik değişikliklerdir. Ancak daha çok astrositik tümörlerde görülürler. Bu delesyonların tespitinde çeşitli moleküler teknikler kullanılmaktadır. Bunların arasında LOH(Loss of Heterozygosity), CHG(Comparative Genomic Hybridization), Quantitative Microsatellite Analysis, PCR(Polymerase Chain Reaction) ve FISH(Fluoresence in situ Hybridization) sayılabilir. FISH çoğu seride en çok kullanılan tetkiktir. Bu moleküler tanısal teknikler ayrıca 1p ve 19q da bulunan ve tümör süpresör genler olduğu düşünülen bazı genleri tanımlama amaçlıda kullanılmışlardır. Bu delesyonlar çok geniş^{50,51} ve çoğunlukla 1p ve 19q'nun tamamını tuttuğundan FISH ile kolaylıkla tespit edilebilir. FISH tekniğinde parafin bloklarda saklanan arşiv dokulardan yapılan kesitler de kullanılabilir⁵². DNA ekstraksiyonu, kromozomal hazırlık veya kan örneği alınması gerekli değildir⁵². Delesyonu olmayan hücrelerin çekirdeklerinde hem referans hem de problar için olmak üzere ikişer adet sinyal görülür. Delesyonu olanlarda ise referans olarak iki sinyal ve test probu içinde bir sinyal tespit edilir. Referans/test sinyal oranının 2:1 veya 4:2 olması delesyon mevcudiyetini gösterirken istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edebilmek için en az 200 adet çekirdek sayılması gerekmektedir⁵³. Sonuç olarak interfaz FISH tekniği etkili, kolay uygulanabilen, oldukça sensitiv ve kromozomal delesyonları saptamada spesifik bir metoddur.

FISH'in LOH ve CGH Tekniklerine Göre Doku Tetkiklerinde Delesyon Saptamada Karşılaştırmalı Üstünlükleri

- 1-DNA ekstraksiyonu ve kan örneği gerekmez
- 2-Arşiv dokularda uygulanabilir
- 3-Spesifik delesyonu olan hücrelerde heterojeniteyi tespit edebilir
- 4-Sonuçlar ölçülebilir
- 5-Normal doku ve tümör dokularının bir arada olduğu örneklerde delesyonları saptamada LOH ve CGH ye göre daha üstündür
- 6-LOH un aksine homozigositi durumlarında da delesyonları tespit edebilir

7-DNA kontaminasyonu bir sorun olarak karşımıza çıkmaz

Kromozom 19'un uzun kolunda görülen heterozigosite kaybı oligodendrogial tümörlerde en sık görülen genetik değişikliktir. İnsidansı %50-80 arasındadır. En sık görülen ikinci genetik değişiklik ise 1.kromozomun kısa kolunda görülen heterozigosite kaybıdır. Bu kayba ek olarak kromozom 9,10 ve diğer kromozomlarda görülen farklı delesyon ve mutasyonları içeren multipl genetik değişiklikler ise malign progresyonla ilişkilendirilmiştir. 1995 yılından bu yana yapılan çalışmalar^{13,14,50,51,54,55,56,57,58,59} göstermiştir ki ODG ve OA tümörlerin bazı tedavi modalitelerine verecekleri yanıt ve yaşam süreleri, tümör hücrelerindeki genetik değişiklikler kullanılarak doğru bir şekilde tahmin edilebilir.

2.8. Tedavi

ODG'yi de içine alan düşük gradeli glial tümörlerin tedavisi cerrahi, radyoterapi ve kemoterapiden oluşmaktadır. Bu inkürabil tümörlerin yönetimi ise hala tartışmalıdır. Özellikle, cerrahinin zamanı ve agresifliği, optimal radyoterapi sekansı ve kemoterapi konularında henüz bir fikir birliğine varılabilmiş değildir. Tedavi seçeneklerine karar vermede kullanılan faktörler; hastanın yaşı, başvuru semptomları, nörolojik fonksiyon ve performans durumu, tümörün lokalizasyonu ve büyüklüğü, tümörün beyin hassas ve kritik yapılarıyla (insula, perisylvian korteks, presantral gyrus, kortikospinal yollar, beyin sapı, basal ganglionlar, corpus callosum, optic radyasyon, vizüel korteks) olan ilişkileri, MR görüntülemesinde kontrast tutulumunun olup olmaması, histopatoloji ve genetik bulgularıdır^{24,32,40,41,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71}. Başlangıçta amaç semptomları kontrol etmek, tümör yükünü azaltmak, histolojik ve genetik tanı koymak, hayat kalitesini korumaktır. Adjuvan tedavi kararı ise yukarıda bahsedilen faktörlere göre verilir. Asemptomatik veya sadece nöbet geçirme şikayetiyle başvuran düşük gradeli glial tümöre sahip hastaların yönetimi hala çok tartışılmaktadır ve erken cerrahi müdahalenin rekürrens oranları, malign progresyon ve sağ kalım üzerine herhangi bir etkisi olduğuna dair bir kanıtta mevcut değildir²⁰. Tek semptomu nöbet geçirme olan, küçük tümör boyutuna sahip hastalar aralıklı MR incelemeleriyle takip edilebilirken, asemptomatik ancak orta büyüklükteki tümöre sahip hastalar içinde bekle ve gör yaklaşımı tercih edilebilir. Nöbet geçirme dışında semptomları olan, radyolojik

görüntülerde kitle etkisi gözlenen hastalar için cerrahi tedavi tercih edilmelidir. Total rezeksiyon yapılabilirse eğer, daha ileri tedaviler progresyon görülünceye kadar ertelenebilir. Subtotal rezeksiyon yapılanlarda ise cerrahi sonrası RT'yi eklemek gerekmektedir. Yinede bu düşük gradeli hastaların yönetimi mutlaka her bir hasta bireysel olarak ayrı ayrı değerlendirilerek yapılmalıdır. Günümüzde cerrahi, RT ve KT; ODG ve OA için kanıtlanmış tedavi seçenekleridir. Ancak çok uzak olmayan bir gelecekte hastalarının tümörlerinin genetik imzaları tedavi yönetiminde rehberlik edecektir. Bu amaca ulaşabilmek için düşük Gradeli ODG tümörlerin patolojik ve moleküler profilleri daha açık şekilde tanımlanmalıdır.

2.8.1. Cerrahi

ODG tümörlerin yönetiminde cerrahinin rolü son birkaç dekatda üzerinde çok fazla tartışılan bir konu olmuştur. Son çalışmalar bu tartışmaların çoğunu sonlandırmıştır ve mümkün olduğu kadar geniş eksizyonun DGGT'de prognozu belirgin şekilde iyileştirdiğini ortaya koymuştur. Açık cerrahi stereotaksik biyopsiye göre, doğru patolojik tanı için yeterli doku örnekleme sağlama açısından tercih edilecek yöntem olmalıdır. Ayrıca maksimal rezeksiyon yapılması nörolojik defisit gelişme ihtimalini azaltarak, yaşam kalitesini artırır. Total sağkalım sürelerinin total rezeksiyon yapılanlarda, yapılmayanlara göre daha uzun olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Ayrıca rezeksiyon miktarı, rekürrens ve tümör progresyonu üzerinde de etkilidir. 10 cm³'den daha fazla rezidiv tümör bırakılanların %46'sında ortalama 54 aylık izlem süresi içinde rekürrens saptanmıştır. %100, %90-99, %50-89 ve %50'den az rezeksiyonlarda rekürrens oranları sırasıyla %0, 14, 28 ve 37'dir. Stereotaksik cerrahi ise, derin ve eloquent alanlarda yerleşmiş tümörlerde uygulanacak güvenli bir yöntemdir ve genellikle %5'ten daha düşük morbidite oranıyla iyi tolere edilir^{20,72}. Yerleşim yeri uygun olan olgularda amaç gross total rezeksiyon olmalıdır.

2.8.2. Radyoterapi

RT ODG tümörlerin tedavisinde çok önemli bir parçadır. RT'nin zamanlaması ve dozu tartışmalı konular arasındadır. Postoperatif radyoterapi için optimal zamanlama,

Avrupa Kanser Tedavi ve Araştırma Organizasyonunun yaptığı prospektif bir faz 3 çalışmada gösterilmeye çalışılmıştır. Bu çalışmada total veya subtotal rezeksiyon yapılmış 311 grade 2 gliomlu hasta, %54 gy radyasyon tedavisi ve gözlem grubu olarak iki gruba ayrılmış olup, 5 yıllık toplam sağ kalım oranlarında belirgin fark saptanmamış, fakat progresyonsuz sağ kalım oranlarında RT alan grup lehine belirgin farklılık saptanmıştır.

Diğer çalışmalarda ise radyasyon dozunun düşük gradeli gliomu olan hastalar üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Son zamanlarda yapılan retrospektif bir çalışmada 50 gy ve daha altı radyasyon dozu alanlar ile 50 gy üzerinde doz alanların sonuçları karşılaştırılmıştır ve sonuçta toplam sağ kalımın 50 gy ve üzeri radyasyon dozu alanlarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir. İstatistiksel olarak rezeksiyon genişliği ve radyasyon dozunun toplam sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalımı arttırdığı gösterilmiştir. Günümüzde ise RT'nin ODG 'lerde, özellikle sağlıklı, genç ve progresyon saptanmayan hastalarda progresyon veya nörolojik bozukluk gelişene kadar ertelenmesi gerektiği, elde tutulması ve saklanması gereken alternatif bir tedavi modalitesi olduğu düşünülmektedir^{24,41,64,65,71,73,74,75,76}. Total rezeksiyon uygulanamamış yaşlı hastalarda ise RT'nin hemen uygulanması yönünde görüş birliği vardır.

2.8.2.1. Radyoterapinin Yan Etkileri

RT'nin erken intrakranial etkileri arasında, peritümöral ödemde artış en önemli yan etkilerinden biridir. Erken gecikmiş etkileri ise RT'ye bağlı, beraberinde RT kaynaklı ödemi olan veya olmayan geçici demyelinizasyona bağlıdır. Artmış letarji ve nörolojik fonksiyonlarda geçici kötüleşme saptanabilir ve bunlar genellikle artmış kortikosteroid dozlarına cevap verirler. RT'ye bağlı olarak radyolojik görüntülemelerde ortaya çıkan değişiklikler, T2-sinyal değişiklikleri veya kontrast tutulumu, tümör progresyonunu taklit edebilir. Bu nedenle dikkatli bir şekilde yorumlanmalıdır. RT'nin klasik geç etkileri tedaviden 6 ay sonra görülmeye başlar ve hastanın hayatının herhangi bir döneminde de ortaya çıkabilir. Bu etkiler RT'nin serebral vasküler yapılar üzerinde meydana gelen değişikliklerdir ve bu etkiler serebrovasküler olay ve stroke riskini artırır^{79,80}. 2 yıl sonunda 50.4 gy radyoterapi alan hastalarda grade 3-5 radyasyon

nekrozu %1 iken, bu oran 64.6 gy alanlarda % 4.5 olarak bulunmuştur⁸¹. Radyonekrozlar, kontrast tutan lezyonlar olarak görülen, PET görüntülemede hipometabolik olan, kortikosteroid ve hiperbarik oksijen ile tedavi edilen lezyonlardır. Radyasyon nekrozu riskini azaltmak için radyasyon dozunun 50-54 gy arasında olması ve günlük 1.8-2.0 gy Standard dozlarda uygulanması önerilmektedir³². Diffüz beyaz cevher hasarı ise en iyi T2 FLAIR kesitlerde görülür, RT sonrası görülebilir ve yürüme bozukluğu, bilişsel değişiklikler ve yorgunluk olarak kendini gösterir. Multiple skleroz gibi demyelinizan hastalıklara sahip olan hastaların şikayetlerinde RT sonrası artış görülebilir. Progresif seyirli ODG'lerin tedavisinde kullanılan RT sonrası çocuklarda ve gençlerde malignensi görülme ihtimali de endişe verici diğer bir konudur⁷⁹. Bununla beraber RT, daha önce belirtildiği gibi uygun doz ve uygun fraksiyonda ve uygun tekniklerle verildiği takdirde, toksisite ihtimali azdır ayrıca yararları yan etkilerinden çok daha fazladır⁷⁸. Tüm bunlar göz önüne alındığında 40 yaşın altındaki hastalarda ve minimal rezidüel tümörü bulunan hastalarda RT ileride tümör progresyonunda kullanılmak üzere elde tutulabilecek bir tetkik olarak düşünülebilir⁸².

2.8.3. Kemoterapi

Son yıllara kadar ODG tümörlerde primer tedavi modaliteleri cerrahi ve radyoterapi idi. KT cerrahiye uygun olmayan, cerrahi sonrası rekürren düşük gradeli oligodendrogliomlarda veya RT almaktan kaçınan, 3 yaşından küçük olan hastalar için ve progresyon durumları için kullanılan bir tedavi modalitesiydi. Son yıllarda düşük gradeli tümörlerin kemosensitivitelerinin gösterilmesiyle hem yeni tanı konmuş hem de rekürren tümörlerde KT uygulaması artış göstermiştir⁸³. ODG'ye sahip erişkin hastalarda KT'ye cevap %10-60 arasındadır. Hastalığın progresyon göstermemesi, nöbet kontrolü, azalmış kortikosteroid ihtiyacı ve yaşam kalitesinin korunması KT'ye cevap kriterlerindendir^{61,84,85,86}. KT ayrıca ODG ve optik gliom gibi ODG tümörlerde RT'ye bir alternatif olarak düşünülebilir^{24,59,86}. ODG'de kullanılan KT rejimleri, genellikle malign gliomlarda kullanılanlarla aynıdır^{24,41,59,60,61,74,75,78,79,84,86,87,88,89,90,91}.

Temozolomide %100 biyoyaralanımı olan, oral yolla kullanılan ve SSS'ne geçişi çok iyi olan alkileyici bir ajandır ve son yıllarda popülaritesi artmıştır^{24,61,86,88,90}. Radyolojik olarak cevabın ortaya çıkması 12-15 ay arasında

olmasına rağmen DGGT'lerin %31-62'si temozolomide tedavisine cevap verirler⁷⁸. RT öncesi kullanılan PVC rejimi, özellikle 1p/19q kodelesyonu bulunan anaplatik ODG'li hastalarda kanıtlanmış etkilere sahiptir. Özellikle ODG ve OA'lar gibi DGGT'de tümör regresyonu bildirilmiştir⁵⁹. RT'ye alternatif olarak uygulanan standard PCV tedavisi klinik ve radyolojik düzelme ile ilişkilendirilmiştir ve iyi tolere edilmiştir⁸⁴. KT'nin RT ile eş zamanlı olarak verilmesinin total sağkalım ve progresyonsuz sağ kalımı arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur⁷⁵. KT'ye hassasiyet konusunda 1p delesyonunun daha önemli olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur⁷⁴. Muhtemelen bu hassasiyet KT'ye cevapla ilişkili olan mikrotübül ilişkili stathmin isimli bir maddenin ekspresyonunu azaltılması yoluyla oluşmaktadır. Promoter metilasyon ile DNA tamir proteini O⁶-methylguanine-methyltransferase (MGMT) epigenetik sessizliği glioblastomlu hastalarda Temozolomide tedavisine iyi cevap ile ilişkilidir ve bu ilişki DGGT'de de mevcut olabilir^{60,74,78,88,92,93}. 1p/19q kombine delesyonuna sahip düşük gradeli ODG'lerde MGMT promoter metilasyon görülme oranı daha yüksektir ve bu biyolojik davranış ve KT'ye verilen cevapla da uyumluluk gösterir^{60,74,78,88,90}. Fonksiyonel MGMT, O⁶ guanin pozisyonunda, alkilasyon veya metilasyonu geriye döndürerek alkilleyici ajanların sitotoksik etkilerini geriye çevirir ve bu olay bu kemoterapötik ajanlara tümör direncini işaret eder⁹³.

Düşük gradeli ODG ve düşük gradeli astrositik tümörler Temozolomide tedavisine cevap verirler. Bununla beraber 1p ve 19q delesyonuna sahip olmayan fakat p53 mutasyonu bulunan hastaların daha erken tümör nüksü gösterdiği bildirilmiştir. ODG'lerde Temozolomide, malign gliomlarda olduğu gibi, genellikle 28 günlük döngülerde 1.ve 5. günler arasında 200 mg/m²/d şeklinde uygulanır^{24,86,88,91}. KT ile nöbet kontrolünde iyi sonuçlar alınırken MR görüntülemeye objektif olarak cevabı ölçmek zor olabilir^{61,79,87,88,91}. Bu tür durumlarda metabolik cevaplar yapısal cevaplardan daha önce görülmeye başlanacağından, PET görüntüleme faydalıdır. Radyolojik görüntülemelerde tümör gerilemesinin görülmesi aylar sürebilir ve klinik cevabın ardından gelirler. ODG'lerde KT'ye verilen düşük cevap, bu tümörlerin yavaş hücre büyümeleri ile ilişkilendirilmiştir. 1996 yılında Mason ve arkadaşları semptomatik dokuz düşük ODG tümörlü hastayı PCV KT' si ile tedavi ettiler. Bunlardan altı tanesi parsiyel yanıt verirken, üç tanesinde progresyon görülmedi. ODG ve OA' ların kemosensitivitesini gösteren birçok faz 2 çalışma olmasına rağmen,

uygulanacak KT' nin zamanı ve sekansları konusunda tartışmalar hala devam etmektedir. Çeşitli çalışmalarda RT tedavisinin ardından uygulanan PCV KT rejiminin, 2 yıl sonunda hem toplam sağ kalım hem de progresyonsuz sağ kalım sürelerini uzattığı ve ölüm oranını % 48 ve progresyon oranını da % 55 azalttığı gösterilmiştir⁹⁴. 1p/19q kodelesyonuna sahip düşük gradeli ODG'lerin kemosenitivitesinin daha fazla olduğu da çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir⁹⁵. Bu tür hastalar için KT progresyon anında kullanılacak, RT'yi ve toksisitesini de erteleyerek ve geciktirerek, bir tedavi seçeneği haline gelmiştir. KT'ye rağmen tümör progresyon gösterirse eğer, RT uygulanmalıdır.

2.9. Rekürrens ve Malign Dejenerasyon

İlk cerrahi rezeksiyonu takiben ODG'lerin progresyon göstereceği ve anaplastik forma dönüşeceği beklenmektedir. Total veya gross total rezeksiyon anaplastik formasyon riskini azaltabilir. Progresyon süresinde çoğu ODG ve OA'lar anaplastik forma dönüşürler. Bununla beraber görüntüleme yöntemleri kullanılarak bu tümörlerin malign transformasyon risklerini tahmin etmek de mümkün değildir. Grade 2 ODG'lerin yaklaşık olarak % 70'i malign transformasyon göstererek anaplastik grade 3 forma dönüşürler. Malign transformasyon için ortalama süre 72 aydır³⁴.

2.10. Prognoz

Düşük gradeli gliomlar tanı sonrasında malign gliomalara göre çok daha iyi total ve progresyonsuz sağ kalım oranlarına ve kaliteyle sürdürülebilecek yaşam sürelerine sahiptirler^{24,32,41,60,64,78,96}. Bununla beraber bu tümörlerin benign olmadığı, progresyon göstereceği ve hastaların çoğunun bu sebepten hayatını kaybedeceği unutulmamalıdır^{78,95,96,97,98}. Malign transformasyon riskini ve total sağ kalımı tahmin etmede bazı faktörler vardır. Bunlar arasında yaşın 40'dan büyük olması, nörolojik defisit varlığı, astrositoma histolojisi, tümörün orta hattın karşı serebral hemisfere uzanması ve tümör çapının 6 cm'den büyük olması sayılabilir. Tüm bunlar kötü prognostik faktörlerdir^{32,41,78,96,98,99,100}. İyi prognostik faktörler arasında ise tanı anında 40 yaşından küçük olmak, kontrast tutmayan tümöre sahip olmak, cerrahi sonrası minimal rezidiv tümör olması, KPS(Karnovski performans skoru)'nin 70'in üzerinde

olması ve ODG histolojisi sayılabilir^{24,32,40,41,60,64,77,78,89,96,97,101,102,103,104}. 15 yıllık sağkalım oranları, ODG'de %29, OA'da %17 ve Astrositomda %7'dir⁶⁸. Grade 2 ODG'lerin yaklaşık olarak % 70'i grade 3 ODG'lere progresyon göstermektedir. Bu transformasyon için ortalama süre 72 aydır. Malign transformasyon ise kısa sağ kalım ile ilişkilidir. Total sağ kalım 86 aydır ve malign transformasyondan sonra ortalama yaşam süresi ise 14 aydır³⁴. Bu malign transformasyon 1p/19q delesyonundan ziyade kromozom 9p ve 10q da görülen allelik kayıplar gibi diğer genetik anomaliler ile ilişkilidir. 1p ve 19q da olduğu gibi bu genetik anomalilerin de hangi mekanizma ile gliomagenезise katkıda bulundukları henüz açıklanamamıştır. Grade 2 ODG ve OA için ortalama yaşam süreleri sırasıyla, 9.5-12.3 yıl ve 3.9-10.8 yıldır. Tanı sonrası 10 yıllık sağ kalım oranları grade 2 ODG'lerde %85, grade 2 OA'larda ise %15'tir³⁴.

Grade 2 ODG'lerin çok değişkenli analizleri, progresyonsuz ve toplam sağkalım için tek başına veya 19q delesyonu ile birlikte, 1p delesyonun bağımsız bir prognostik faktör olduğunu ortaya koymuştur^{46,106,107}. Son zamanlarda yapılan retrospektif bir çalışmada Kanada McGill üniversitesi sağlık merkezinde 1992 ve 2006 yılları arasında tedavi edilmiş olan 69 düşük gradeli ODG'li hastanın verileri incelenmiştir ve çoklu değişkenli analizler sonrasında bağımsız iyi prognoz parametreleri olarak, ilk belirtinin nöbet şikayeti olması ve görüntüleme tetkiklerinde kontrast tutulumu olmaması gösterilmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Tümör Materyali ve Histopatoloji

Her bir hasta için parafine gömülü hemotoksilen eozin boyalı bloklar seçildi. Bu seçim en yüksek gradeli kesit ve her tümörün predominant prezentasyonunu içeren tümör içeriği baz alınarak yapıldı. Her bir bloktan tanımlanan değişik çalışmalar için 3 mikrometre kalınlığında multipl paralel kesitler hazırlandı. Klasik ODG'ler, balpeteği şeklinde dizilmiş, yuvarlak düzgün nükleuslu ve perinükleer haloları olan hücrelerin oluşturduğu görünüm olarak kabul edilirken; daha az yuvarlak nükleuslu, perinükleer halosu bulunan veya bulunmayan ve astrositik özellikleri olmayan hücrelerin oluşturduğu tümörlerde klasik olmayan ODG tümörler olarak kabul edildi.

Doku Kesitlerinde Deparafinizasyon Uygulaması

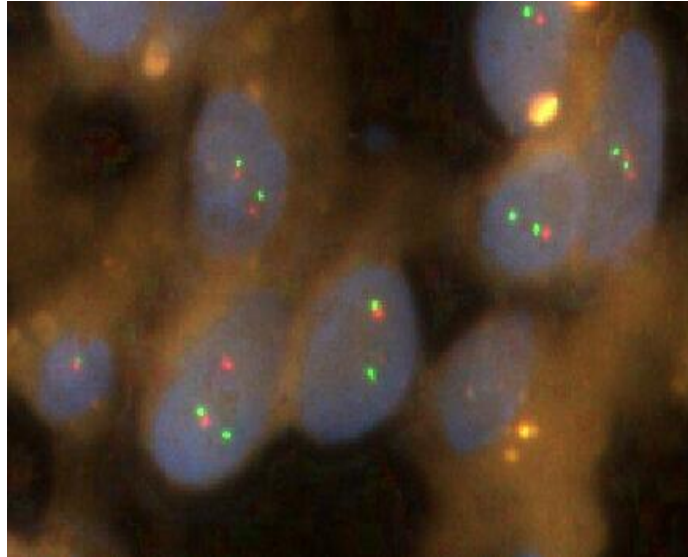
Çalışılacak olan lamalar seçildikten sonra 56 °C lik etüvde 1 gece bekletildi. Ertesi gün,her 5 lam için,ayrı bir lam kutusunun içine 15 cc distile su ve 150 mikrolitre 1M HCL eklenerek içi su dolu beherin içine yerleştirildi ve 37 °C de etüve kaldırıldı. Su banyosu 80 °C dereceye ayarlandı. Isıya dayanıklı kapaklı şale içine deparafinizasyon ön yıkama solusyonu ilave edilerek kullanım aşamasında solüsyonun ısısı 80 °C dereceye yükseltildi. 56 °C etüvden çıkarılan lamalar ksilol içerisinde 3 ayrı şalede 10 ar dakika bekletildi. Daha sonra lamalar 80 °C deki deparafinizasyon ön yıkama solüsyonunda 30 dakika bekletildi. Süre sonunda lamalar oda ısısındaki distile suda 10-15 sn çalkalandı. Aşağıdaki tablo 2'de enzim çalışma solüsyonu içeriği görülmektedir.

Tablo 2. Enzim çalışma solüsyonu içeriği

Çalışılacak maksimum Lam ayısı	dH ₂ O	1 M HCL	Enzim reaktifi
5	15 cc	150 mikrolitre	150 mikrolitre

Lamlar lam kutusuna yerleştirilmeden hemen önce, 150 mikrolitre su ile sulandırılan enzim reaktifi, daha önceden 37 °C derecelik ısıda bekletilen lam kutusu içindeki distile su+ 1M HCL karışımı içine ilave edildi.

Lamlar 37°C derecelik etüvde lam kutusu içerisindeki enzim çalışma solüsyonunda 15 dakika bekletildikten sonra oda ısısındaki 2Xssc solüsyonuna alınarak 3 dakika daha bekletildi ve aynı işlem tekrar edildi (2xssc de 3 dakika bekletilir). Daha sonra lamlar 3'er dakika süreyle % 70, % 85, % 100' lük alkol serisinden geçirilerek kurumaya bırakıldı. Ardından denatürasyon ve lokus spesifik problama işlemine geçildi. Problama işlemi yapıldıktan sonra lamlar 37 °C de bir gece nemli ortamda hibridizasyona bırakıldı. Daha sonra 73 °C deki yıkama solüsyonunda 3 dk bekletildi ve oda sıcaklığındaki yıkama solüsyonunda çalkalandı. Kurumaya bırakılarak bir DNA boyası olan DAPI (diamidino-2-phenylindole) uygulandı. Bütün bu işlemlerin ardından Floresan mikroskopta örnekler incelendi. Üst üste binmeyen 200 hücre çekirdeği her hibridizasyon için teker teker sayıldı. Oranlar referans sinyalleri ile karşılaştırıldı ve 0.80 in altındaki değerler anormal olarak kabul edildi. Aşağıda Şekil 2'de FISH yöntemiyle kendi hastalarımızdan birinin örneğinde, her iki delesyon için intakt olan hücreler hücre içindeki 2 yeşil ve 2 kırmızı nokta ile gösterilirken, delesyonlu hücrelerde kırmızı noktalardan birisinin olmaması o noktada mevcut olan delesyonu göstermektedir.



Şekil 4. 1p delesyonu olan ve olmayan hücrelerin FISH yöntemiyle gösterilmesi

4.BULGULAR

4.1 Demografik Özellikler

Çalışmamıza 15 olgu dahil edildi. Bunlardan 4 tanesi kadın (% 26,6), 11 tanesi erkek hastalardan oluşmaktaydı (% 73,4).

Tablo 3. Olguların demografik verileri

	Grup 1	Grup 2	Grup 3
Cinsiyet (E/K)	3/2	3/2	5/0

**Tablo 4. Cinsiyet ile tanı anındaki yaş ortalaması arasındaki ilişki
Mann-Whitney Test**

Ranks

	cinsiyet	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Tanı yaşı	dimension1	4	10,00	40,00
	bay	11	7,27	80,00
	Total	15		

Test Statistics^b

	Tanı yaşı
Mann-Whitney U	14,000
Wilcoxon W	80,000
Z	-1,049
Asymp. Sig. (2-tailed)	,294
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,343 ^a

Cinsiyet ile tanı anındaki yaş ortalamaları arasındaki farkın anlamlı olup olmadığını belirlemek için Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Sonuç olarak cinsiyet ile tanı anındaki yaş ortalamaları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.($p=0.294>0.05$).

4.2. Nüks

Tablo 5. Grupların nüks Açısından Karşılaştırılması

Group		NÜKS		χ^2	P
		-	+		
1,00	n	5	0	2,727	0,256
	%	100,0%	,0%		
2,00	n	3	2		
	%	60,0%	40,0%		
3,00	n	3	2		
	%	60,0%	40,0%		

Yukarıdaki Tabloda (Tablo 5), grupların nüks ile ilişkili olup olmadığını tespit etmek için χ^2 (Chi-Square) testi uygulanmıştır. Test sonucunda, gruplar ile nüks arasında önemli bir ilişki olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$).

Tablo 6. Nüks ile cinsiyet arasındaki ilişkinin gösterilmesi

Count				
		nüks		Total
		1,00(nüks yok)	2,00(nüks var)	
cinsiyet	bayan	4	0	4
	bay	7	4	11
Total		11	4	15

Chi-Square Tests(ki-kare testi)					
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1,983 ^a	1	,159		
Continuity Correction ^b	,560	1	,454		
Likelihood Ratio	2,977	1	,084		
Fisher's Exact Test				,516	,242
Linear-by-Linear Association	1,851	1	,174		
N of Valid Cases	15				

Fisher's Exact Chi-Square Test istatistiğinin değeri $p=0.516>0.05$ olduğu için cinsiyet ile hastalığın tekrar nüksetmesi arasında önemli bir fark olmadığı belirlenmiştir.

4.3. Takip Süreleri ve Tanı Anındaki Yaşlar

Tablo 7. Grupların Tanı Anındaki Yaşlar ile Toplam ve Progresyonsuz Takip Süreleri Açısından Karşılaştırılması

Variables	Group	n	Mean	S.E.	Mean Rank	χ^2	P
Tanı Anındaki Yaşlar	1,00	5	37,40	7,635	7,50	1,821	0,402
	2,00	5	41,80	8,642	10,10		
	3,00	5	35,20	5,449	6,40		
Toplam Takip Süresi	1,00	5	38,20	39,315	6,90	0,556	0,757
	2,00	5	48,60	47,836	8,10		
	3,00	5	52,80	45,229	9,00		
Progresyonsuz Takip Süresi	1,00	5	38,20	39,315	8,30	1,089	0,580
	2,00	5	23,60	22,656	6,40		
	3,00	5	40,80	40,171	9,30		

n: her gruptaki birey sayıları Mean: Ortalama S.E. : Standart hata Mean Rank: Sıra Ortalaması $\div^2$: Chi Square

Yukarıdaki tabloda (Tablo 7), grupların tanı anındaki yaşlar ile toplam ve progresyonsuz takip süreleri açısından karşılaştırılması için gruptaki birey sayısının az olmasından dolayı parametrik testler yerine non-parametrik testlerden Kuruskal-Wallis H Testi uygulanmıştır. Test sonucunda, her üç değişken açısından (tanı anındaki yaşlar, toplam takip süresi ve progresyonsuz takip süresi) gruplar arasındaki farkın önemli olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). Kodelesyona sahip olguların daha uzun progresyonsuz ve toplam sağkalım sürelerine sahip olduğu, ancak bunun diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak aralarında anlamlı bir fark olmadığı anlaşıldı.

Tablo 8. Kadınlara ait veriler

Correlations (kadınlara ait)				
		Top.tak. süre	Prog.suz süre	Tanı yaşı
Top.tak.süre	Pearson Correlation	1	1,000 **	,031
	Sig. (2-tailed)		,000	,969
	N	4	4	4
Prog.suz süre	Pearson Correlation	1,000 **	1	,031
	Sig. (2-tailed)	,000		,969
	N	4	4	4
Tanı yaşı	Pearson Correlation	,031	,031	1
	Sig. (2-tailed)	,969	,969	
	N	4	4	4

Bayanlarda tanı anındaki yaş ile toplam takip süresi arasında Pearson Correlation katsayısı(r) 0.031 dir. Yani tanı anındaki yaş ile toplam takip süresi arasında %3 lük çok zayıf bir ilişki var ve bu ilişki pozitif yönlüdür. Yani tanı anındaki yaş arttıkça toplam takip süresi de artar ya da tanı anındaki yaş azaldıkça toplam takip süresi de azalır. Fakat bu ilişki önemli bulunmamıştır (Tablo 8. $p=0.969>0.05$).

Aynı şekilde bayanlarda tanı anındaki yaş ile progresyonsuz takip süresi arasında Pearson Correlation katsayısı(r) 0.031 dir. Yani tanı anındaki yaş ile toplam takip süresi arasında %3 lük çok zayıf bir ilişki var ve bu ilişki pozitif yönlüdür. Yani tanı anındaki yaş arttıkça progresyonsuz takip süresi de artar ya da tanı anındaki yaş azaldıkça progresyonsuz takip süresi de azalır. Fakat bu ilişki önemli bulunmamıştır(Tablo 8. $p=0.969>0.05$).

Tablo 9. Erkeklerle ait veriler

Correlations(erkeklerle ait)				
		Top.tak. süresi	Prog.suz tak.süresi	Tanı yaşı
Top.tak.süresi	Pearson Correlation	1	,583	-,213
	Sig. (2-tailed)		,060	,529
	N	11	11	11
Prog.suz tak.süresi	Pearson Correlation	,583	1	-,093
	Sig. (2-tailed)	,060		,787
	N	11	11	11
Tanı yaşı	Pearson Correlation	-,213	-,093	1
	Sig. (2-tailed)	,529	,787	
	N	11	11	11

Erkeklerde tanı anındaki yaş ile toplam takip süresi arasında Pearson Correlation katsayısı(r) -0.213 dir. Yani tanı anındaki yaş ile toplam takip süresi arasında %21’lik çok zayıf bir ilişki vardır ve bu ilişki negatif yönlüdür. Yani tanı anındaki yaş arttıkça toplam takip süresi azalır ya da tanı anındaki yaş azaldıkça toplam takip süresi artar. Fakat bu ilişki önemli bulunmamıştır(Tablo 9. $p=0.529>0.05$).

Aynı şekilde erkeklerde tanı anındaki yaş ile progresyonsuz takip süresi arasında Pearson Correlation katsayısı(r) -0.093 dir. Yani tanı anındaki yaş ile toplam takip süresi arasında % 9’luk çok zayıf bir ilişki vardır ve bu ilişki negatif yönlüdür. Yani tanı anındaki yaş arttıkça progresyonsuz takip süresi azalır ya da tanı anındaki yaş azaldıkça progresyonsuz takip süresi artar. Fakat bu ilişki önemli bulunmamıştır(Tablo 9. $p=0.787>0.05$).

Tablo 10. Bayanların ve erkeklerin verilerinin bir arada gösterilmesi

Correlations(genel)				
		Top.tak.süresi	Prog.suz tak. süresi	Tanı yaşı
Top.tak.süresi	Pearson Correlation	1	,616*	-,236
	Sig. (2-tailed)		,014	,396
	N	15	15	15
Prog.suz tak. süresi	Pearson Correlation	,616*	1	-,101
	Sig. (2-tailed)	,014		,721
	N	15	15	15
Tanı yaşı	Pearson Correlation	-,236	-,101	1
	Sig. (2-tailed)	,396	,721	
	N	15	15	15

Genel olarak ele aldığımızda tanı anındaki yaş ile toplam takip süresi arasında Pearson Correlation katsayısı(r) -0.236 dir. Yani tanı anındaki yaş ile toplam takip süresi arasında %23 lük çok zayıf bir ilişki vardır ve bu ilişki negatif yönlüdür. Yani tanı anındaki yaş arttıkça toplam takip süresi azalır ya da tanı anındaki yaş azaldıkça toplam takip süresi artar. Fakat bu ilişki önemli bulunmamıştır(Tablo 10. $p=0.396>0.05$).

Aynı şekilde tanı anındaki yaş ile progresyonsuz takip süresi arasında Pearson Correlation katsayısı(r) -0.101 dir. Yani tanı anındaki yaş ile toplam takip süresi arasında %10 luk çok zayıf bir ilişki vardır ve bu ilişki negatif yönlüdür. Yani tanı anındaki yaş arttıkça progresyonsuz takip süresi azalır ya da tanı anındaki yaş azaldıkça progresyonsuz takip süresi artar. Fakat bu ilişki önemli bulunmamıştır(Tablo 10. $p=0.721>0.05$).

5. TARTIŞMA

Glioblastom ve anaplastik astrositomun ardından en sık görülen üçüncü gliom grubunu oluşturan¹⁰ ODG'ler, DSÖ'nün en son 2007 yılında güncellenen SSS tümörlerinin histolojik sınıflamasına göre, Grade 2 klasik ve Grade 3 anaplastik olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Primer SSS tümörleri içerisinde ODG tümörler, KT'ye verdikleri %10-60 cevap oranıyla en kemosenesitiv tümör gruplarından bir tanesidir. Yapılan moleküler genetik çalışmalar neticesinde ODG'lerde en sık rastlanılan moleküler genetik değışiklikler 1p ve 19q delesyonlarıdır. 19q delesyonu ODG'lerde % 50-80²⁴⁻⁷⁸, 1p delesyonu ise % 40-92⁹⁵⁻¹¹² arasında görülür.

Özellikle rekürren anaplastik ODG'lerin büyük çoğunluğunun KT'ye çok iyi cevap verdiğinin yapılan çalışmalarda gözlenmesinin ardından, Cairncross ve arkadaşlarının 1998 yılında yaptıkları bir çalışmada, 1.kromozomlarının kısa kolunda kayıp tespit edilen ODG'li olguların PCV kemoterapisine daha iyi cevap verdikleri gösterildi¹³. Bu çalışmadan sonra, 1p ve 19q da kombine delesyona sahip hastaların daha uzun toplam ve progresyonsuz sağ kalıma sahip olduğu ve PCV kemoterapisine daha iyi cevap verdiği, son 15 yıldan daha uzun süredir yapılan birçok çalışmada^{13,14,50,51,54,55,56,57,58,59} gösterilmiştir.

Ino Y ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptıkları bir çalışmada¹⁴, kombine delesyona sahip olan olguların ortalama yaşam sürelerinin 123 ay olduğu, delesyonu olmayan grupta ise ortalama yaşam süresinin 16 ay olduğu bildirilmiştir.

Buckner ve arkadaşları 2005 yılında yaptıkları bir çalışmada, ODG ve OA'larda 1p ve 19q delesyonlarının diagnostik ve prognostik etkilerini araştırmışlardır. Ortalama toplam sağkalım, ortalama progresyonsuz, 5 yıllık progresyonsuz ve 5 yıllık sağkalım sürelerini ve oranlarını hesaplamışlardır. Buna göre ortalama toplam sağkalım, kombine delesyona sahip Grade 2 ODG'lerde 156 ay, delesyonsuz Grade 2 ODG'lerde 133 ay, kombine delesyona sahip Grade 2 OA'larda 140 ay ve delesyona sahip olmayan Grade 2 OA'larda ise 87 ay olarak belirlenmiştir. Ortalama progresyonsuz sağkalım ise, kombine delesyona sahip Grade 2 ODG'lerde 96, delesyonsuz Grade 2 ODG'lerde 84, kombine delesyonlu Grade 2 OA'larda 97, delesyonsuz Grade 2 OA'larda ise 40 ay olarak hesaplanmıştır. 5 yıllık progresyonsuz sağkalım, kodelesyona sahip Grade 2

ODG'lerde % 80, delesyonsuz Grade 2 ODG'lerde % 62, kodelesyonu olan Grade 2 OA'larda % 78, delesyonu olmayan Grade 2 OA'larda % 36 olarak belirlenmiştir. 5 yıllık toplam sağkalımın ise kodelesyona sahip Grade 2 ODG'lerde % 96, delesyonu olmayan Grade 2 ODG'lerde % 71, kodelesyona sahip Grade 2 OA'lardda % 90, delesyonu olmayan Grade 2 OA'larda ise % 60 olduğu belirtilmiştir.

Ortalama progresyonsuz sağkalım, 5 yıllık toplam sağkalım, 5 yıllık progresyonsuz sağkalım sürelerinin karşılaştırılmasında ise Lebrun C ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptıkları bir çalışmada³⁴, kodelesyona sahip olgularla delesyonsuz olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Fontaine ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptıkları bir çalışmada da¹¹³, kodelesyona sahip olguların 5 yıllık yaşam sürelerinin delesyona sahip olmayanlara göre % 50 daha fazla olduğu belirtilmiştir.

Parkinson JF ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptıkları bir çalışmada¹¹⁴ ise tek bir merkezde 20 yıl boyunca tedavi edilmiş 105 ODG'li hastanın verileri değerlendirilmiştir. Buna göre ortalama yaşam süresinin kodelesyonlu olgularda 10.9 yıl, buna karşın delesyonu olmayan olgularda ise 2 yıl olduğu belirtilmiştir.

Her ne kadar çalışmamızda yeterli olgu sayısına ulaşamadığından, karşılaştırılan parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar elde edilememiş olsada, yapılan tüm çalışmalar göstermiştir ki, 1p ve 19q delesyonlarına sahip olgular, uygulanan spesifik tedavi rejimlerinden bağımsız olarak daha iyi prognozla ilişkilidir. Bizim çalışmamızda da kombine delesyona sahip olan olguların progresyonsuz takip ve toplam takip süreleri diğer gruplarla karşılaştırıldığında daha yüksekti. Fakat olgu sayımızın yetersizliği nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilemedi. Elde ettiğimiz sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olmamasını olgu sayımızın yetersizliğine bağladık. Olgu sayımız artınca literatür ile uyumlu sonuçlar elde edeceğimiz kanaatindeyiz.

Genellikle nöbet şikayetiyle kendini gösteren düşük gradeli ve klasik ODG histopatolojisine sahip tümörlerde kombine delesyon daha sık görülür. Bu olgularda tümörün yerleşim yeri cerrahi tedaviye uygun ise cerrahi tedavi uygulanır. Cerrahi tedaviye uygun olmayan lokalizasyonda yerleşmiş tümörler ise cerrahi müdahale olmadan seri MR incelemeleri ile takip edilebilir. Herhangi bir delesyona sahip olmayanlar genellikle fokal defisit ile başvururlar, öyküde epilepsi yoktur ve daha hızlı progresyon gösterirler. Bugünkü bilgilerimiz ışığında ODG'lerde 1p/19q delesyon

durumları, gliomaların yönetiminde ve klinikopatolojik tanısında kullanışlı bir moleküler imza olmaya devam etmektedir. DSÖ’de SSS tümörlerinin sınıflamasında histolojik ve klinik değerlendirme yanında genetik olarak da değerlendirme yapılması gerekliliğini vurgulamayı sürdürecektir. Ancak yapılacak daha ileri çalışmalarda ODG’lerdeki 1p/19q delesyonlarının prognostik ve prediktif gücünü daha da ileriye götürecek, klinikle ilişkili diğer başka genetik değişikliklerin tanımlanması gerekecektir. Literatürde 1p/19q delesyonu olan ve tedaviye kötü cevap veren vakalar olduğu gibi, delesyona sahip olmayan ama tedaviye iyi cevap veren vakaların olması¹¹¹ da bu ilave çalışmaların yapılması gerekliliğini bir kez daha ortaya koymaktadır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

ODG ve OA'larda 1p ve 19q delesyonlarına sahip olan olgular kemoterapiye daha iyi cevap verirler. Günümüze kadar tespit edilen bu genetik değişikliklerden başka, olguların tedaviye cevabını, toplam ve progresyonsuz sağkalım sürelerini etkileyen, muhtemel başka genetik değişikliklerin tespit edilebilmesi için ilave çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. **Radhakrishnan K, Bohnen N, Kurland L:** Epidemiology of brain tumors. In Morantz R, Walsh J (eds): Brain Tumors: A Comprehensive Text. New York, Marcel Dekker, **1994**, pp 1-18.
2. **Preston-Martin S:** Epidemiology of primary CNS neoplasms. Neurol Clin 14: 273-290, **1996**.
3. **Preston-Martin S, Mack W, Henderson BE:** Risk factors for gliomas and meningiomas in males in Los Angeles County. Cancer Res 49: 6137-6143, **1989**.
4. **Walker AE, Robins M, Weinfeld FD:** Epidemiology of brain tumors: The National Survey of Intracranial Neoplasms. Neurology 35: 219-226, **1985**.
5. **Annegers J, Schoenber B, Okazaki H,** et al: Epidemiologic study of primary intracranial neoplasms. Arch Neurol 38: 217-219, **1981**.
6. **Burger PC, Scheithauer BW:** Tumors of the Central Nervous System. Atlas of Tumor Pathology, series 4, fascicle 7, American Registry Pathology, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C., **2007**.
7. **Louis DN, Ohgaki H, Wiestler O, Cavenee WK.** WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System. International Agency for Research on Cancer (IARC). Lyon, **2007**.
8. **McLendon RE, Bigner DD, Bigner S, Provenzale J.** Pathology of Tumors of the Central Nervous System. A guide to Histologic Diagnosis. 1st ed., Edward Arnold, **2000**.
9. **Okazaki H.** Fundamentals of Neuropathology. Morphologic Basis of Neurologic Disorders. 2nd edition, Igaku- Shoin. New York, **1989**.
10. **Bailey P, Bucy P.** Oligodendrogliomas of the brain. J Pathol Bacteriol. **1929**: 32: 735–754.
11. **Lopez MB.** Neuropathology. In: Schiff D, O'Neill BR. Principles of Neuro-oncology. McGraw-Hill Companies Inc., **2005**, pp. 80-118.
12. **Bigner DD, McLendon RE, Bruner JM,** Russell and Rubinstein's Pathology of Tumors of the Nervous System,. eds. 7th ed., Arnold, London, **2006**.
13. **Cairncross G, Ueki K, Zlatescu MC,** et al. Specific chromosomal losses predict chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. J Natl Cancer Inst **1998**;90:1473–9.

14. **Ino Y, Betensky RA, Zlatescu MC**, et al. Molecular subtypes of anaplastic oligodendroglioma: implications for patient management at diagnosis. *Clin Cancer Res* **2001**;7: 839–45.
15. **Bahemuka M**: Worldwide incidence of primary nervous system neoplasms: Geographical, racial, and sex differences, 1960-1977. *Brain* 111:737-755, **1988**.
16. **Kleihues P, Cavanee W**. Pathology and GENETIC of Tumours of the Nervous System. IARC Press, Lyon, France (**2000**).
17. **Walker DG, Kaye AH**. Low grade glial neoplasms. *J. Clin. Neurosci.* 10(1), 1–13 (**2003**).
18. **Mason WP, Cairncross JG**. The expanding impact of molecular biology on the diagnosis and treatment of gliomas. *Neurology* 71, 365–373 (**2008**)
19. **Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ** et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N. Engl. J. Med.*, 352(10), 987–996 (**2005**).
20. **Agulnik M, Mason WP**. The changing management of low-grade astrocytomas and oligodendrogliomas. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 20(6), 1249–1266 (**2006**).
21. **Ashby LS, Shapiro WR**. Low-grade glioma: supratentorial astrocytoma, oligodendroglioma, and oligoastrocytoma in adults. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 4(3), 211–217 (**2004**).
22. **Bailey P, Bucy P**. Oligodendrogliomas of the brain. *J Pathol Bacteriol.* **1929**; 32: 735–754.
23. **Kyritsis AP, Bondy ML, Rao JS**, et al. Inherited predisposition to glioma. *Neuro Oncol* **2010**;12(1):104–13.
24. **Cavaliere R, Lopes MB, Schiff D**. Low-grade gliomas: an update on pathology and therapy. *Lancet Neurol* **2005**;4(11):760–70.
25. **Ohgaki H, Kleihues P**. Genetic alterations and signaling pathways in the evolution of gliomas. *Cancer Sci* **2009**;100(12):2235–41.
26. **Wigertz A, Lonn S, Schwartzbaum J**, et al. Allergic conditions and brain tumor risk. *Am J Epidemiol* **2007**;166(8):941–50.
27. **Wiemels JL, Wilson D, Patil C**, et al. IgE, allergy, and risk of glioma: update from the San Francisco Bay area adult glioma study in the temozolomide era. *Int J Cancer* **2009**;125(3):680–7.
28. **Khurana VG, Teo C, Kundi M**, et al. Cell phones and brain tumors: a review including the long-term epidemiologic data. *Surg Neurol* **2009**;72(3):205–14 [discussion: 214–5].
29. **Hardell L, Carlberg M, Soderqvist F**, et al. Meta-analysis of long-term mobile phone use and the association with brain tumours. *Int J Oncol* **2008**;32(5): 1097–103.

30. **Schuz J, Bohler E, Berg G**, et al. Cellular phones, cordless phones, and the risks of glioma and meningioma (Interphone Study Group, Germany). *Am J Epidemiol* **2006**;163(6):512–20.
31. **Karipidis K, Benke G, Sim MR**, et al. Occupational exposure to low frequency magnetic fields and risk of low grade and high grade glioma. *Cancer Causes Control* **2007**;18(3):305–13.
32. **Wessels PH, Weber WE, Raven G**, et al. Supratentorial grade II astrocytoma: biological features and clinical course. *Lancet Neurol* **2003**;2(7):395–403.
33. **Olson JD, Riedel E, DeAngelis LM**. Long-term outcome of low-grade oligodendroglioma and mixed glioma. *Neurology* 54(7), 1442–1448 (**2000**).
34. **Lebrun C, Fontaine D, Ramaioli A** et al. Long-term outcome of oligodendrogliomas. *Neurology* 62(10), 1783–1787 (**2004**).
35. **Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW**, et al. The WHO classification of tumors of the nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol*. **2002**;61: 215–225; discussion 226–229.
36. **Reifenberger G, Kros J, Burger P, Louis D, Collins VP**. Anaplastic oligodendroglioma. In: Kleihues P, Cavenee WK, eds. *Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System*. Lyon, France: IARC Press; **2000**: 62–64. World Health Organization Classification of Tumours.
37. **Giannini C, Scheithauer BW, Weaver AL**, et al. Oligodendrogliomas: reproducibility and prognostic value of histologic diagnosis and grading. *J Neuropathol Exp Neurol*. **2001**;60: 248–262.
38. **Toussaint CP, Brown HG, levitt M**, et al. Immunohistochemistry in the diagnosis of intracranial neoplasms: part I. *Contemp Neurosurg* **2009**;31(12):1–8.
39. **Benedict WJ, Primeau MJ, Blodgett-Dycus C**, et al. Cortical mapping in the resection of gliomas. *Contemp Neurosurg* **2006**;28(26):1–8.
40. **Scerrati M, Roselli R, Iacoangeli M**, et al. Prognostic factors in low grade (WHO grade II) gliomas of the cerebral hemispheres: the role of surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **1996**;61(3):291–6.
41. **Grier JT, Batchelor T**. Low-grade gliomas in adults. *Oncologist* **2006**;11(6): 681–93.
42. **Zlatescu MC, Tehrani Yazdi A, Sasaki H**, et al. Tumor location and growth pattern correlate with genetics signature in oligodendroglial neoplasms. *Cancer Res*. **2001**;18: 6713– 6715.
43. **Law M, Oh S, Johnson G** et al. Perfusion magnetic resonance imaging predicts patient outcome as an adjunct to histopathology: a second reference standard in the surgical and nonsurgical treatment of low-grade gliomas. *Neurosurgery* 58(6), 1099–1107 (**2006**).

44. **Lamont JM, McManamy CS, Pearson AD, Clifford SC, Ellison DW.** Combined histopathological and molecular cytogenetics stratification of medulloblastoma patients. *Clin Cancer Res* **2004**; **10**: 5482–93.
45. **Reifenberger J, Reifenberger G, Liu L, James CD, Wechsler W, Collins VP.** Molecular genetics analysis of oligodendroglial tumors shows preferential allelic deletions on 19q and 1p. *Am. J. Pathol.* 145(5), 1175–1190 (**1994**).
46. **Buckner JC, Ballman KV, Scheithauer BW et al.** NCCTG 94-72-53: diagnostic and prognostic significance of 1p and 19q deletions in patients (pts) with low-grade oligodendroglioma and astrocytoma. *J. Clin. Oncol.* 23(16 Suppl.), (**2005**) (Abstract 1502).
47. **Walker C, du Plessis DG, Fildes D et al.** Correlation of molecular genetics with molecular and morphological imaging in gliomas with an oligodendroglial component. *Clin. Cancer Res.* 10(21), 7182–7191 (**2004**).
48. **Chan R, Kocialkowski S, Pearson D, Collins VP, Ichimura K.** High resolution array-CGH reveals novel homozygous deletions at PTPRD in oligodendrogliomas. *AACR Meeting Abstracts* (**2008**) (Abstract 1684).
49. **Walker C, Haylock B, Husband D et al.** Molecular genetics and response to PCV chemotherapy in previously untreated oligodendroglial neoplasms. *AACR Meeting Abstracts* 2005(1), (**2005**) (Abstract 507).
50. **Bello MJ, Leone PE, Vaquero J, et al.** Allelic loss at 1p and 19q frequently occurs in association and may represent early oncogenic events in oligodendroglial tumours. *Int J Cancer* **1995**;64: 207–10.
51. **Bigner SH, Mathews MR, Rasheed BK, et al.** Molecular genetic aspects of oligodendrogliomas including analysis by comparative genomic hybridization. *Am J Pathol* **1999**;155:375–86.
52. **Fuller CE, Perry A.** Fluorescence in situ hybridisation (FISH) in diagnostic and investigative neuropathology. *Brain Pathol* **2002**;12: 67–86.
53. **Ambros PF, Ambros IM.** Pathology and biology guidelines for resectable and unresectable neuroblastic tumours and bone marrow examination guidelines. *Med Pediatr Oncol* **2001**;37: 492–504.
54. **Smith JS, Aldrete B, Minn Y, et al.** Localization of common deletion regions on 1p and 19q in human gliomas and their association with histological subtype. *Oncogene* **1999**;18: 4144–52.
55. **Smith JS, Perry A, Borell TJ, et al.** Alterations of chromosome arms 1p and 19q as predictors of survival in oligodendrogliomas, astrocytomas and mixed oligoastrocytomas. *J Clin Oncol* **2000**;18: 636–45.

56. **Ino Y, Zlatescu MC, Sasaki H**, et al. Long patient survival and therapeutic responses in histologically disparate high grade gliomas with chromosome 1p loss. *J Neurosurg* **2000**;92: 983–90.
57. **Bauman GS, Ino Y, Veki K**, et al. Allelic loss of chromosome 1p and radiotherapy plus chemotherapy in patients with oligodendrogliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2000**;48: 825–30.
58. **Gelpi E, Ambros IM, Birner P**, et al. Fluorescent in situ hybridization on isolated tumour cell nuclei: a sensitive method for 1p and 19q deletion analysis in paraffin-embedded oligodendroglial tumour specimens. *Mod Pathol* **2003**;16: 708–15.
59. **Buckner JD, Gesme Jr D, O'Fallon JR**, et al. Phase II trial of Procarbazine, Lomustine and Vincristine as initial therapy for patients with low grade oligodendroglioma or oligoastrocytoma: efficacy and association with chromosomal abnormalities. *J Clin Oncol* **2003**;21: 251–5.
60. **Gilbert MR, Lang FF**. Management of patients with low-grade gliomas. *Neurol Clin* **2007**;25(4):1073–88, ix.
61. **Pace A, Vidiri A, Galie E**, et al. Temozolomide chemotherapy for progressive low-grade glioma: clinical benefits and radiological response. *Ann Oncol* **2003**;14(12):1722–6.
62. **Chang EF, Smith JS, Chang SM**, et al. Preoperative prognostic classification system for hemispheric low-grade gliomas in adults. *J Neurosurg* **2008**; 109(5):817–24.
63. **Ahmadi R, Dictus C, Hartmann C**, et al. Long-term outcome and survival of surgically treated supratentorial low-grade glioma in adult patients. *Acta Neurochir (Wien)* **2009**;151(11):1359–65.
64. **Leighton C, Fisher B, Bauman G**, et al. Supratentorial low-grade glioma in adults: an analysis of prognostic factors and timing of radiation. *J Clin Oncol* **1997**;15(4):1294–301.
65. **Stieber VW**. Low-grade gliomas. *Curr Treat Options Oncol* **2001**;2(6): 495–506.
66. **Agrawal A, Timothy J, Kumar M**. Low grade gliomas: current concepts and controversies. *Nepal Journal of Neuroscience* **2006**;3: 19–27.
67. **Chang EF, Potts MB, Keles GE**, et al. Seizure characteristics and control following resection in 332 patients with low-grade gliomas. *J Neurosurg* **2008**; 108(2):227–35.
68. **Shaw EG, Scheithauer BW, O'Fallon JR**. Supratentorial gliomas: a comparative study by grade and histologic type. *J Neurooncol* **1997**;31(3):273–8.
69. **Nakamura M, Konishi N, Tsunoda S**, et al. Analysis of prognostic and survival factors related to treatment of low-grade astrocytomas in adults. *Oncology* **2000**;58(2):108–16.

70. **Hess KR.** Extent of resection as a prognostic variable in the treatment of gliomas. *J Neurooncol* **1999**;42(3):227–31.
71. **Baumert BG, Stupp R.** Is there a place for radiotherapy in low-grade gliomas? *Adv Tech Stand Neurosurg* **2010**;35: 159–82.
72. **Norden AD, Wen PY.** Glioma therapy in adults. *Neurologist* 12(6), 279–292 (**2006**).
73. **Stupp R, Baumert BG.** Promises and controversies in the management of lowgrade glioma. *Ann Oncol* **2003**;14(12):1695–6.
74. **Piepmeier JM.** Current concepts in the evaluation and management of WHO grade II gliomas. *J Neurooncol* **2009**;92(3):253–9.
75. **Ruiz J, Lesser G.** Low-grade gliomas. *Curr Treat Options Oncol* **2009**;10(3–4): 231–42.
76. **Dropcho EJ.** Low-grade gliomas in adults. *Curr Treat Options Neurol* **2004**;6(4): 265–71.
77. **Shaw E, Arusell R, Scheithauer B,** et al. Prospective randomized trial of lowversus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* **2002**;20(9):2267–76.
78. **Schiff D, Brown PD, Giannini C.** Outcome in adult low-grade glioma: the impact of prognostic factors and treatment. *Neurology* **2007**;69(13):1366–73.
79. **Massimino M, Spreafico F, Cefalo G,** et al. High response rate to cisplatin/etoposide regimen in childhood low-grade glioma. *J Clin Oncol* **2002**;20(20):4209–16.
80. **Bowers DC, Liu Y, Leisenring W,** et al. Late-occurring stroke among long-term survivors of childhood leukemia and brain tumors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* **2006**;24(33):5277–82.
81. **Stieber VW.** Low-grade gliomas. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2(6), 495–506 (**2001**).
82. **Lang FF, Gilbert MR.** Diffusely infiltrative low-grade gliomas in adults. *J. Clin. Oncol.* 24(8), 1236–1245 (**2006**).
83. **Van den Bent MJ.** Can chemotherapy replace radiotherapy in low-grade gliomas? Time for randomized studies. *Semin. Oncol.* 30(Suppl. 19), 39–44 (**2003**).
84. **Mason WP, Krol GS, DeAngelis LM.** Low-grade oligodendroglioma responds to chemotherapy. *Neurology* **1996**;46(1):203–7.

85. **Kurzwelly D, Herrlinger U, Simon M.** Seizures in patients with low-grade gliomas—incidence, pathogenesis, surgical management, and pharmacotherapy. *Adv Tech Stand Neurosurg* **2010**;35: 81–111.
86. **Gururangan S, Fisher MJ, Allen JC, et al.** Temozolomide in children with progressive low-grade glioma. *Neuro Oncol* **2007**;9(2):161–8.
87. **Wyss M, Hofer S, Bruehlmeier M, et al.** Early metabolic responses in temozolomide treated low-grade glioma patients. *J Neurooncol* **2009**;95(1):87–93.
88. **Levin N, Lavon I, Zelikovitsh B, et al.** Progressive low-grade oligodendrogliomas: response to temozolomide and correlation between genetic profile and O6-methylguanine DNA methyltransferase protein expression. *Cancer* **2006**; 106(8):1759–65.
89. **Shaw EG, Wisoff JH.** Prospective clinical trials of intracranial low-grade glioma in adults and children. *Neuro Oncol* **2003**;5(3):153–60.
90. **Kesari S, Schiff D, Drappatz J, et al.** Phase II study of protracted daily temozolomide for low-grade gliomas in adults. *Clin Cancer Res* **2009**;15(1):330–7.
91. **Quinn JA, Reardon DA, Friedman AH, et al.** Phase II trial of temozolomide in patients with progressive low-grade glioma. *J Clin Oncol* **2003**;21(4):646–51.
92. **Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al.** MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* **2005**;352(10):997–1003.
93. **Vlassenbroeck I, Califice S, Diserens AC, et al.** Validation of real-time methylation- specific PCR to determine O6-methylguanine-DNA methyltransferase gene promoter methylation in glioma. *J Mol Diagn* **2008**;10(4):332–7.
94. **Shaw EG, Wang M, Coons S et al.** Final report of radiation therapy oncology group (RTOG) protocol 9802: radiation therapy (RT) versus RT + procarbazine, CCNU, and vincristine (PCV) chemotherapy for adult low-grade glioma (LGG). *J. Clin. Oncol.* 26(15 Suppl.), **(2008)** (Abstract 2006).
95. **Behin A, Hoang-Xuan K, Carpentier AF, et al.** Primary brain tumours in adults. *Lancet* **2003**;361(9354):323–31.
96. **Chaichana KL, McGirt MJ, Lattera J, et al.** Recurrence and malignant degeneration after resection of adult hemispheric low-grade gliomas. *J Neurosurg* **2010**; 112(1):10–7.
97. **Keles GE, Lamborn KR, Berger MS.** Low-grade hemispheric gliomas in adults: a critical review of extent of resection as a factor influencing outcome. *J Neurosurg* **2001**;95(5):735–45.

98. Houillier C, Mokhtari K, Carpentier C, et al. Chromosome 9p and 10q losses predict unfavorable outcome in low-grade gliomas. *Neuro Oncol* **2010**;12(1):2–6.
99. Piepmeier J, Baehring JM. Surgical resection for patients with benign primary brain tumors and low grade gliomas. *J Neurooncol* **2004**;69(1–3):55–65.
100. Pignatti F, van den Bent M, Curran D, et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol* **2002**;20(8):2076–84.
101. Stupp R, Baumert BG. Promises and controversies in the management of lowgrade glioma. *Ann Oncol* **2003**;14(12):1695–6.
102. Kaloshi G, Psimaras D, Mokhtari K, et al. Supratentorial low-grade gliomas in older patients. *Neurology* **2009**;73(24):2093–8.
103. Piepmeier J, Christopher S, Spencer D, et al. Variations in the natural history and survival of patients with supratentorial low-grade astrocytomas. *Neurosurgery* **1996**;38(5):872–8 [discussion: 878–9].
104. Shaw EG, Berkey B, Coons SW, et al. Recurrence following neurosurgeon-determined gross-total resection of adult supratentorial low-grade glioma: results of a prospective clinical trial. *J Neurosurg* **2008**;109(5):835–41.
105. Jenkins RB, Blair H, Ballman KV *et al* A t(1;19)(q10;p10) mediates the combined deletions of 1p and 19q and predicts a better prognosis of patients with oligodendroglioma. *Cancer Res.* 66(20), 9852–9861 (2006).
106. Walker C, du Plessis DG, Joyce KA et al. Molecular pathology and clinical characteristics of oligodendroglial neoplasms. *Ann. Neurol.* 57(6), 855–865 (2005).
107. Iwamoto FM, Nicolardi L, Demopoulos A et al. Clinical relevance of 1p and 19q deletion for patients with WHO grade 2 and 3 gliomas. *J. Neurooncol.* 88(3), 293–298 (2008).
108. Ashby LS, Puschel JK, Scheck AC, Coons SW, Shapiro WR. Prognostic factors for patients with newly diagnosed low-grade oligodendroglial tumors: molecular genetics, histopathology, and neuroimaging. *J. Clin. Oncol.* 23(16 Suppl.), (2005) (Abstract 1501).
109. Ragnarsson G, Eiriksdottir G, Johannsdottir JT, et al. Loss of heterozygosity at chromosome 19 in different solid human tumours: association with survival. *Br J Cancer* **1999**;79: 1468–74.
110. Yang HW, Chen YZ, Takita J, et al. Genomic structure and mutational analysis of KIF1B gene which is homozygously deleted in neuroblastoma at chromosome 1p.2. *Oncogene* **2001**;20: 5075–83.

- 111. Walker C, Haylock B, Husband D, et al.** Clinical use of genotype to predict chemosensitivity in oligodendrogial tumors. *Neurology* **2006; 66:** 1661–67.
- 112. Engelhard HH, Stelea A, Cochran EJ.** Oligodendroglioma: pathology and molecular biology. *Surg Neurol* **2002;58(2):**111–7 [discussion: 117].
- 113. Fontaine D, Vandenbos F, Lebrun C, Paquis V, Frenay M.** Diagnostic and prognostic values of 1p and 19q deletions in adult gliomas: critical review of the literature and implications in daily clinical practice. *Rev Neurol (Paris)* 2008 Jun-Jul;164(6-7):595-604. Epub **2008** May 21
- 114. Parkinson JF, Afaghi V, Payne CA, Buckland ME, Brewer JM, Biggs MT, Little NS, Wheeler HR, Cook RJ, McDonald KL.** J Clin Neurosci. The impact of molecular and clinical factors on patient outcome in oligodendroglioma from 20 years' experience at a single centre. 2011 Mar;18(3):329-33. Epub **2011** Jan 17.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Mehmet OLPAK
Doğum Tarih ve Yeri : 18.02.1978 ADANA
Medeni Durumu : Evli-1 çocuk
Adres : Yurt Mah. 189 Sok. Uğur Apt. B Blok Kat: 3 No:
7 Çukurova/ADANA
Telefon : 0 533 518 96 78
E. posta : molpak@cu.edu.tr
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Görev Yerleri : Tunca Sağlık Ocağı-Ardeşen-Rize
Dernek Üyelikleri : Türk Nöroşirurji Derneği
Yabancı Dil(ler) : İngilizce (İyi Derece)