T.C.
YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANKARA ATATÜRK EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MALİGN GLİAL TÜMÖRLERİN KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ VE SAĞKALIM VERİLERİNİN İNCELENMESİ

Dr. Fatma Betül ASAN

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

ANKARA
2017

T.C.
YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANKARA ATATÜRK EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MALİGN GLİAL TÜMÖRLERİN KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ VE SAĞKALIM VERİLERİNİN İNCELENMESİ

Dr. Fatma Betül ASAN

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr. Didem ŞENER DEDE

ANKARA
2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, birlikte çalışmaktan onur duyduğum değerli hocalarım; Eğitim koordinatörümüz Prof. Dr. Osman Ersoy'a, Prof. Dr. Bülent Yalçın'a, yan dal rotasyonlarım süresince eğitimimimde katkısı bulunan Prof.Dr. İmdat Dilek'e, Prof.Dr. Bekir Çakır'a, Prof.Dr. Reyhan Ersoy'a, Doç.Dr. Şükran Erten'e,

Tezimin hazırlanmasında her aşamada desteğiyle yanımda olan, özverisi ve çalışma disipliniyle örnek aldığım değerli tez danışmanım Doç. Dr. Didem Şener Dede'ye,

Birlikte çalıştığımız için her an kendimi şanslı saydığım klinik uzmanlarımız Uz. Dr. Salih Başer'e, Uz. Dr.Nuray Yılmaz Çakmak'a, yan dal uzmanlarımıza, asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve tüm klinik çalışanlarına teşekkürü bir borç bilirim.

Bu yolu beraber katetmekten mutluluk duyduğum değerli eşim Ömer'e,

İlgi ve sevgileriyle hayatımın her aşamasında etkisi olan, bana hayatın inceliklerini öğreten değerli anne ve babama, şefkatiyle yanımda hissettiğim sevgili ablama

teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Fatma Betül ASAN
Ankara, 2017

ÖZET

Amaç: Malign glial tümörler diffüz infiltratif özellikte olup primer beyin tümörleri içinde en sık gözlenen ve en ölümcül seyreden gruptur. Malign glial tümörlerin prognozunda en önemli etkenler histolojik tanı, hasta yaşı ve performans skorudur.

Bu çalışmada malign glial tümör tanılı hastaların verilerinin geriye dönük olarak incelenerek histopatolojik evre ile tedaviye yanıt arasındaki ilişkinin ve sağkalım verilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: 1 Ocak 2006-1 Ocak 2017 tarihleri arasında Ankara Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Onkoloji Kliniğinde takip edilen 18 yaşın üzerindeki 155 hastanın dosyaları retrospektif taranarak incelenmiştir. Hastaların demografik, klinik, patolojik verileri, hastalara uygulanan tedavi modaliteleri, hastaların sağkalım süreleri geriye dönük olarak incelenmiştir.

Bulgular: Hastaların 98'i erkek, 57'si kadın olup; erkek/kadın oranı 1,7 / 1 saptanmıştır. Yaş ortalaması 51,2±12,5 idi. Glioblastoma multiforme tanısı %68,4'lük oranla en sık gözlenen alt tip olarak saptanmıştır. Olguların % 92,9'unda ailede kanser öyküsü mevcut değildir. Yüksek evreli glial tümörlerde daha düşük evreli olanlara göre nekroz belirgin olarak fazla saptanmıştır (p=0,001).

Ortanca Ki-67 değeri yüksek evreli glial tümörlerde diğer gruba göre, anlamlı derecede yüksek bulunmuştur [15 (min 0-maks 90) ve 7 (min 0-maks 80). Olguların %21,9'unda nüks, %16,7'sinde progresyon, tüm olgular değerlendirildiğinde nükse kadar geçen ortanca süre 11.4 ay olarak saptanmıştır. Yüksek evreli tümörler (ortanca 10.3 ay) ile diğer glial tümörler (ortanca 16.2 ay) arasında anlamlı sağkalım farkı saptanmıştır (p=0,012). 65 yaş ve üzeri grupta sağkalımın daha genç yaşa göre belirgin olarak düşük olduğu görülmüştür (ortanca 5,3ay vs ortanca 13,9ay).

Sonuç: Bu çalışma malign glial tümörlerin patolojik alt tiplerinin, histopatolojik özelliklerinin, hasta özelliklerinin, tedaviye yanıt oranlarının ve prognozun değerlendirildiği, görece hasta sayısının fazla olduğu bir çalışmadır. Çalışmamızda yüksek ve düşük evreli tümörler arasında rezidü varlığı, nüks durumu, ailede kanser öyküsü, alkol ve sigara kullanımı açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Malign glial tümörlerin alt tiplerine göre görülme sıklıkları ve sağkalım süreleri literatür ile uyumlu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: malign glial tümör, glioblastome multiforme, WHO evrelemesi, sağkalım

ABSTRACT

Objective: Malignant glial tumors are the most common and most lethal group in primary brain tumors. The most important prognostic factors of the malignant glial tumors are histological diagnosis, patient age and performance score.

In this study, we retrospectively analyzed the data of patients diagnosed with malignant glial tumor and investigated the relationship between histopathologic stage and treatment response and survival datas.

Materials and Methods: The data of 155 patients over the age of 18 who were followed in the Ankara Ataturk Education and Research Hospital Oncology Clinic between 1 January 2006 and 1 January 2017 were retrospectively assessed. Patients' demographic, pathological datas, treatment modalities and patient survival time were included to the study.

Findings: 98 of the patients were male and 57 were female. Male / female ratio was of 1.7 / 1. The mean age of the patients was 51.2 ± 12.5. Glioblastoma multiforme was the most common subtype with 68.4% ratio.

Ninety two percent of the cases had no familial history of cancer. In high grade glial tumors, necrosis was significantly higher than in those with lower stage (P = 0.001). The median Ki-67 value was found to be significantly higher in the high-grade glial tumors than in the other groups. [15 (min 0-max 90) and 7 (min 0-maks 80)].

Twenty one percent of the cases had recurrence and 16.7% had progression after surgery. The median time to the recurrence was 11.4 months. There was a significant difference in survival between high-grade tumors (median 10.3 months) and other glial tumors (median 16.2 months). (P = 0.012)

The survival time was found to be significantly lower in the group of patients above 65 year comparing with younger age group (Median 5,3 months vs. median 13,9 months).

Conclusion: This study compares the pathologic subtypes of malignant glial tumors with the histopathologic characteristics, patient characteristics, treatment response and prognosis. There was no significant difference between high and low

stage tumors in the presence of residual disease, relapse status, family history of cancer, alcohol and smoking. The incidence and survival rates of malignant glial tumors were found to be consistent with the literature.

Key words: malignant glial tumor, glioblastome multiforme, WHO grading system, survival

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR i
ÖZET ii
ABSTRACT iv
İÇİNDEKİLER vi
KISALTMALAR vii
ŞEKİLLER viii
TABLOLAR ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. Epidemiyoloji 2
2.2. Risk Faktörleri 5
2.3. Patoloji ve Evreleme 6
2.3.1. WHO 2016 Evrelemesindeki Değişiklikler 7
2.4. Genetik Mutasyonlar 13
2.5. Tedavi 21
2.5.1. Cerrahi Tedavi 21
2.5.2. Radyoterapi 21
2.5.3. Kemoterapi 22
2.6. Prognoz 25
3. MATERYAL VE METOD 27
3.1. İstatistiksel Analiz 27
4. BULGULAR 29
5. TARTIŞMA 35
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 38
7. KAYNAKLAR 39
8. EKLER 46
Ek-1: Etik Kurul onayı 46
ÖZGEÇMİŞ 47

KISALTMALAR

ABD	**:**	Amerika Birleşik Devletleri
ALT	**:**	Alanin amino transferaz
AST	**:**	Aspartat amino transferaz
ATRX	**:**	X'e bağlı alfa talasemi / mental retardasyon sendromu
GBM	**:**	Glioblastome multiforme
Gy	**:**	Gray
IDH	**:**	İzositrat Dehidrogenaz
KRT	**:**	Kemoradyoterapi
MGMT	**:**	Metil Guanin Metil Transferaz
MRS	**:**	Manyetik Rezonans Spektroskopi
MSS	**:**	Merkezi Sinir Sistemi
NOS	**:**	Not Otherwise Specified - Başka Türlü Sınıflandırılamayan
PCV	**:**	Procarbazine, Lomustine ve Vincristine
RT	**:**	Radyoterapi
RTK	**:**	Reseptör tirozin kinaz
TERTp	**:**	Telomeraz Revers Transkriptazın Promoter Bölgesi
WHO	**:**	The World Health Organization
2 HG	**:**	2 Hidroksiglutarat

ŞEKİLLER

Sayfa No:

Şekil 1. Primer beyin tümörlerinin histolojik tiplerine ve yaş gruplarına göre insidansları 3

Şekil 2. Beyin Kanserlerinin Yaşa Standardize İnsidanslarının Cinsiyete Göre 2010-2014 Yılları Arasındaki Dağılımı (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2010-2014) (Dünya Standart Nüfusu,100.000 Kişide) 3

Şekil 3. Gliomagenezisin moleküler yolakları 19

Şekil 4. Glial tümör evresine göre sağkalım eğrisi 33

Şekil 5. Tümörde nekroz durumuna göre sağkalım eğrisi..... 34

TABLOLAR

Sayfa No:

Tablo 1. Primer mss tümörlerinin dağılımı (CBTRUS Statistical Report: NPCR and SEER Data from 2008 to 2012.) 4
Tablo 2. WHO 2016 sınıflamasına göre glial tümörler 8
Tablo 3. WHO 2016 evrelemesine göre glial tümör evreleri 12
Tablo 4. Diffüz astrositik ve oligodendroglial tümörlerin World Health Organization (WHO) sınıflamasına göre moleküler özellikleri 20
Tablo 5. Hasta özellikleri 29
Tablo 6. Patolojik özellikler ve klinik bilgiler 30
Tablo 7. Laboratuar bulguları 32

1. GİRİŞ VE AMAÇ

"Glial tümör" terimi, normal glial hücrelere (ör. Astrositler, oligodendrositler ve ependimal hücreler) benzer histolojik özelliklere sahip tümörleri belirtir. Glial tümörler farklı klinik seyir ve prognoz ile seyreden birçok tümör grubunu kapsamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) I ve II sınıflarına karşılık gelen daha yavaş büyüyen lezyonlara düşük dereceli glioal tümör denilirken, daha hızlı ilerleyen tümörler yüksek dereceli glial tümörler olarak adlandırmıştır.

Yüksek dereceli glial tümörler, histopatolojik özelliklerine göre anaplastik glial tümör (anaplastik astrositom, anaplastik oligodendroglioma ve anaplastik oligoastrositom) ve glioblastome multiforme olarak ayrılmış hızlı ilerleyen ve tedavi seçenekleri oldukça kısıtlı olan beyin tümörleridir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda glial tümörlerin klinik seyir ve tedaviye yanıtını etkileyen bazı yeni moleküler faktörler belirlenmiştir. Ancak tedavi seçeneklerinin kısıtlı olduğu özellikle yüksek dereceli glial tümörlerde yeni ajanlara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda hastanemiz Tıbbi Onkoloji Bölümü'nde 2006-2017 tarihleri arasında takip edilmiş malign glial tümör tanılı hastaların demografik, klinik, patolojik verileri, hastalara uygulanan tedavi modaliteleri, hastaların sağkalım süreleri geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Bu veriler sonucunda, histopatolojik evre ile tedaviye yanıt arasındaki ilişkinin ve uygulanan tedavi modalitesine ek olarak sağkalıma etki eden diğer faktörlerin incelenmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

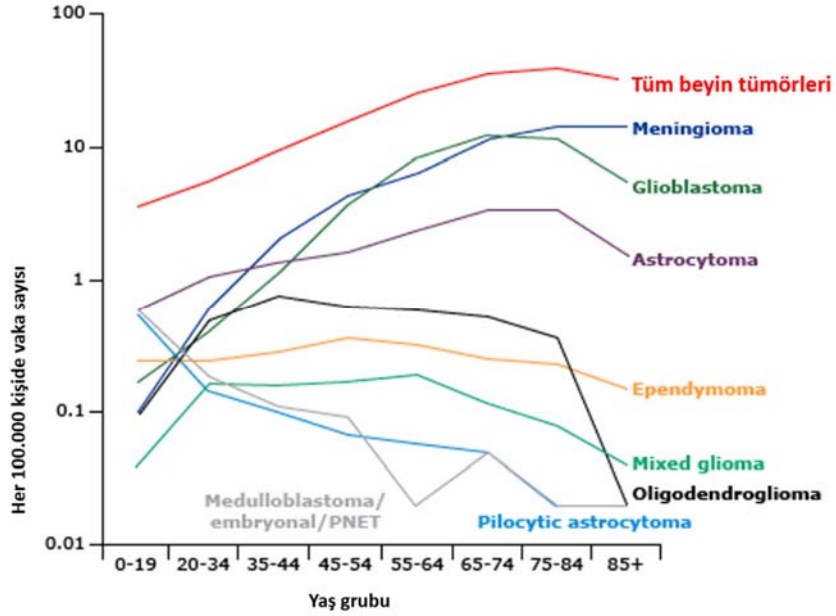
Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) erişkinlerde primer beyin ve sinir sistemi tümörlerinin insidansı, 100.000 kişi başına 28.57'dir ve her yıl yaklaşık 71.000 yeni vaka görülür (1). Türkiye kanser istatistiklerine bakıldığında MSS tümörlerinin yaşa standardize insidans hızlarında 2010-2014 yılları arasında belirgin farklılık gözlenmemiştir (şekil 1.1). Türkiye'de 2014 yılında tüm kanserlere göre merkezi sinir sistemi kanser oranı erkeklerde %9, vaka sayısı 8888; kadınlarda oran %8, vaka sayısı 5342 olarak saptanmıştır (2).

Adölesanlarda ve genç yetişkinlerde, primer beyin tümörleri metastatik beyin tümörlerinden daha yaygındır ve primer beyin tümörleri arasında düşük dereceli glial tümörler ön plandadır. 30-40 yaşın üzerindeki yetişkinlerde, metastatik beyin tümörleri giderek daha yaygın hale gelir ve tüm beyin tümörlerinin yarısından çoğunu oluşturur.

Düşük dereceli glial tümörler (who evre I ve II); pilositik, pilomiksoid, subependimal dev hücre, pleomorfik ksanthoastrositoma ve diffüz (fibriler, gemistositik, protoplazmik) astrositomlar, mikst gliomlar, oligodendrogliomlar, gangliogliomlar, desmoplastik infantil gangliogliomaları içerir. Yüksek dereceli glial tümörler (who evre III ve IV); anaplastik astrositom (III), anaplastik oligodendroglioma (III), oligoastrositom (III), Glioblastome multiforme (IV) ve gliosarkom (IV)'u içerir (3). Glial tümörler içinde en sık görülen ve en malign histolojik tip glioblastome multiformedir. Yüksek dereceli glial tümörlerin görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır (4).

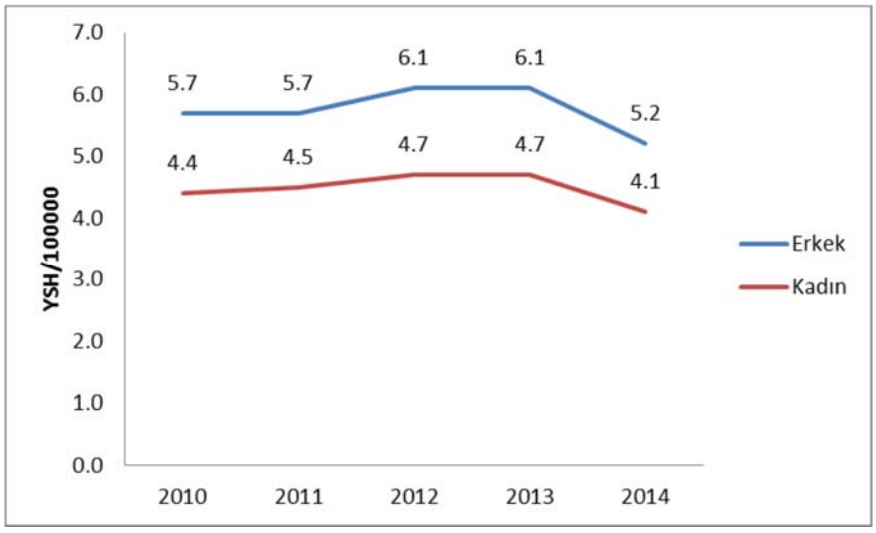
Menenjiomlar ve glial tümörler (örn., Glioblastome multiforme, astrositom, oligodendrogliom) erişkinlerde tüm primer beyin tümörlerinin yaklaşık üçte ikisini oluşturur. ABD'de 2008-2012 yılları istatistiklerine göre primer merkezi sinir sistem tümörlerinin % 15.1'ini Glioblastome multiforme, %1.7sini anaplastik astrositoma, %0.5'ini anaplastik oligodendroglioma, %0.9'unu oligoastrositoma oluşturmaktadır (1).

Glioblastome multiforme hastalarının % 3'ünden azı tanıdan 5 yıl sonra hayatta kalırlar, ileri yaş kötü prognozun en önemli belirteçlerindendir.



Şekil 1. Primer beyin tümörlerinin histolojik tiplerine ve yaş gruplarına göre insidansları

(Wrensch M, Minn Y, Chew T, et al. Epidemiology of primary brain tumors: Current concepts and review of the literature. Neuro-Oncology 2002; 4:278. Copyright © 2002 Margaret Wrensch, MD)



Şekil 2. Beyin Kanserlerinin Yaşa Standardize İnsidanslarının Cinsiyete Göre 2010-2014 Yılları Arasındaki Dağılımı (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2010-2014) (Dünya Standart Nüfusu,100.000 Kişide)

Tablo 1. Primer mss tümörlerinin dağılımı (CBTRUS Statistical Report: NPCR and SEER Data from 2008 to 2012.)

HİSTOLOJİ	**Yüzde**	**Yıllık insidans**
Nöroepitelyal doku tümörleri	**29.9**	**6.62**
Pilositik astrositom	1.4	0.34
Diffüz astrositom	2.3	0.53
Anaplastik astrositom	1.7	0.38
Astrositom varyantları	0.3	0.07
Glioblastome multiforme	15.1	3.20
Oligodendroglioma	1.1	0.25
Anaplastik oligodendroglioma	0.5	0.10
Oligoastrositik tumörler	0.9	0.20
Ependimal tümörler	1.9	0.43
Glioma malignant, sınıflandırılmamış	2.0	0.47
Koroid pleksus	0.2	0.05
Diğer nöroepitelyal tümörler	0.03	0.01
Nöronal ve mikst nöronal glial tümörler	1.2	0.28
Pineal bölge tümörleri	0.2	0.04
Embriyonal tumorler	1.1	0.26
Kranial ve spinal sinir tümörleri	**8.1**	**1.76**
Meninks tümörleri	**37.6**	**8.13**
Lenfomalar ve hematopetik neoplazmlar	**2.1**	**0.46**
Germ hücre tümörleri ve kistleri	**0.4**	**0.10**
Sellar bölge tümörleri	**16.3**	**3.68**
Hipofiz tümörleri	15.5	3.49
Kraniofarinjioma	0.8	0.18
Kordoma/kordosarkom	156	0.1
Sınıflandırılmamış tümörler	**5.6**	**1.23**
Hemanjiom	1.5	0.34
Neoplasm, sınıflandırılmamış	4.0	0.88
Diğerleri	0.03	0.01
TOPLAM	**100**	

2.2. Risk Faktörleri

Yüksek dereceli glial tümör tanılı hastaların büyük çoğunluğunda ailede beyin tümörü hikayesi veya glial tümör için tanımlanabilir risk faktörü yoktur.

Nadiren de olsa, glioblastome multiforme ve diğer yüksek dereceli glial tümörler, Li-Fraumeni sendromu, Lynch sendromu (kalıtsal nonpolipozis kolorektal kanser) veya mismatch tamir eksikliği sendromu gibi tümör predispozisyon sendromlarıyla birlikte gözlenebilir. Bondy ML ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada merkezi sinir sistemi tümörü tanılı 243 hastanın %4' ünde NF-1 ve Li-Fraumeni gibi bilinen genetik faktörlerin rol aldığı saptanmıştır (5).

Ailede iki veya daha fazla doğrulanmış glial tümör tanısı olan 376 aileyi içeren çok uluslu bir araştırmada ise, ailelerin çoğunluğunda (% 83) sadece 2 glial tümör vakası olup, bunların % 57' sinde birinci derece akrabalarında ve yüzde 32 sinde ikinci derece akrabalarında glial tümör tanısı mevcut olduğu görülmüştür. Ayrıca ailesel olgularda yaş, cinsiyet ve sınıf dağılımı literatürdeki sporadik olgularınkine benzer saptanmıştır. Ardışık kuşaklarda 2 glial tümör vakası olan ailelerin büyük çoğunluğunda düşük penetranslı otozomal dominant kalıtım olduğu düşünülmesine rağmen net bir kalıtım modeli tanımlanamamıştır (6).

Genetik faktörlerin yanı sıra, glioblastome multiforme ve diğer yüksek dereceli glial tümörler için tek belirlenmiş risk faktörü, çocukluk çağında terapötik radyoterapi nedeniyle iyonize radyasyon maruziyetidir. İyonize radyasyon maruziyeti ile glial tümör riski arasındaki pozitif ilişki, erken yaşta maruziyette geç yaşa göre daha güçlüdür (7). Işınlama ile glial tümör gelişimi arasındaki süre beş yıldan onyıllara kadar değişmektedir. Elektromanyetik radyasyon, cep telefonlarından radyofrekans radyasyonu ve kafa travması da dahil olmak üzere diğer çevresel etkilere ilişkin veriler yetersizdir. Bugün için bazı mesleklerin, çevresel kanserojenlerin ve diyetin (N-nitrozo bileşikleri) artmış glial tümör riski ile ilişkili olabileceği bildirilmesine rağmen, glial tümörler de dahil olmak üzere artmış beyin tümörü riski ile net bir şekilde ilişkili olan tek çevresel faktör terapötik X-ışınlaması olarak tespit edilmiştir (4).

2.3. Patoloji ve Evreleme

Astrositik tümörler, uzamış veya düzensiz hiperkromatik çekirdekleri ve eozinofilik, glial fibriler asidik protein (GFAP) pozitif sitoplazmı olan hücrelerden oluşur. Bunun tersine, oligodendrogliomlar, genellikle perinükleer halolu yuvarlak çekirdekler, kalsifikasyon ve dallanmış kan damarları içerir. Bu tümörlerin tümü önemli bölgesel heterojeniteye sahip olabilir ve tümörler en anaplastik görünümlü alanlarına göre histolojik olarak derecelendirilir. Tümörlerin histolojik derecesi arttıkça, ek malignite özellikleri kaydedilmiştir. Genelde nükleer atipi ve artmış mitotik aktivite, anaplastik grade III tümörleri karakterize ederken, mikrovasküler proliferasyon ve nekroz ise grade IV tümörleri tanımlar. Bununla birlikte, spesifik nöropatolojik derecelendirme kriterleri, astrositomlar ve oligodendroglial tümörler arasında değişir (8).

Yakın zaman kadar SSS tümörlerinin patolojik sınıflaması histopatolojik özelliklerine göre yapılmaktaydı. Histolojik özellikler incelenirken ışık mikroskobisinde hematoksilen eozin boyalı kesitlerde hücrelerin özellikleri, proteinlerin immunhistokimyasal özellikleri ve hücrelerin yapısal karakterleri göz önüne alınmaktaydı. Yüksek dereceli glial tümör tanısı için hipersellülarite, nükleer atipi ve mitotik aktiviteye bakılırken, GBM tanısı için bunlara ek olarak mikrovasküler proliferasyon ve/veya tümör nekrozu gerekli idi. Ancak bu sınıflamaya göre farklı klinik seyirli tümörler aynı grupta yer almaktaydı. Örneğin 2007 WHO sınıflamasına göre klinik olarak benzer seyir gösterip göstermediğine bakılmaksızın astrositik fenotipli bütün tümörler oligodendroglial tümörlerden ayrılarak ayrı grup altında sınıflandırılmıştır. Yeni çalışmalarda saptanan moleküler yolaklar ve genetik mutasyonların tümör prognozunda ve sağkalımda önemli değişkenlerolduğu ve bunların varlığının histolojik özelliklerle belirgin korelasyon göstermediği gözlenmiştir. Örneğin, GBM' de İzositrat dehidrogenaz (IDH) mutasyonlarının varlığı veya yokluğunun saf morfolojik görünümle ayırt edilememekte olduğu, histopatolojik olarak GBM tanısı konan tümörlerin aslında moleküler özelliklerine göre farklı olabileceği görülmüştür (8,9).

Ek olarak, IDH wild tip yüksek dereceli glial tümörler arasında anahtar moleküler kromozomal değişiklikler histolojik olarak grad III (anaplastik astrositom)

ve grad IV (GBM) tümörlerde gözlenir. Bunun gibi klinik ve biyolojik değişkenliğin her sınıf ve her tümör alt tipi için var olduğu düşünülmektedir (9).

Bu nedenlerle 2014 de yayınlanan Haarlem konsensus, merkezi sinir sistemi tümör klasifikasyon ve evreleme kılavuzundaki veriler göz önüne alınarak 2016 yılında SSS tümörleri için WHO tarafından yeni bir kılavuz yayınlanmıştır.

2.3.1. WHO 2016 Evrelemesindeki Değişiklikler

İlk defa bu kılavuzda tümör tiplerini belirlemek için histolojik kriterlere ek olarak moleküler parametreler kullanılmıştır. 2016 SSS WHO sınıflamasında diffüz glial tümör, medulloblastoma ve diğer embriyonel tümörlerin sınıflamasında belirgin değişiklikler yapılmıştır.

Glioblastoma–IDH wild tip, glioblastoma–IDH mutant tip ve Diffüz ortahat glioma, H3K27M-mutant örneklerinde olduğu gibi sınıflamada histolojik ve moleküler özellikler birleştirilmiştir.

Yeni sınıflamada genotipik ve fenotipik özelliklerin bir arada kullanılması sayesinde tümör sınıflamasında daha net ayrımlar yapılabileceği ve bu sayede hastaların prognoz ve tedaviye yanıtlarının daha doğru tespit edileceği düşünülmektedir.

Örneğin; laboratuvarlar arası uyumsuzluk nedeniyle tanı koymanın zor olduğu bir kategori olan oligoastrositom tanısı, bazı merkezlerde sıklıkla konulurken bazı merkezlerde oldukça nadir konulmaktadır. Hem genotipin (yani IDH mutasyonu ve 1p / 19q kodelesyon durumu) hem de fenotipin tanı koymak için kullanılması sonucunda bu tümörlerin çoğunun astrositom veya oligodendrogliom ile uyumlu olduğu; çok az bir kısmının histolojik ve genetik olarak astrositik (IDH mutant, ATRX (X'e bağlı alfa talasemi / mental retardasyon sendromu) mutant, 1p/19q normal) ve oligodendroglial (IDH mutant, ATRX mutant, 1p/19q delesyonlu) komponentler içeren gerçek oligoastrositoma olduğu saptanmıştır (10,11). Daha önceki kılavuzda oligoastrositoma ve anaplastik oligoastrositoma olarak yer alan gruplar 2016 sınıflamasında oligoastrositom, NOS (not otherwise specified-başka türlü sınıflandırılamayan) olarak adlandırılmıştır. Yeni sınıflamada bu tanı histolojik olarak oligoastrositer görünümde

olup diagnostik moleküler testlerin uygulanamadığı durumlarda veya gerçekten oligodendroglial ve astrositer genotipin bir arada olduğu tümörlerde geçerlidir.

Belirtilen genetik mutasyonun olmadığı tümörler 'wild tip' olarak adlandırılmıştır.

Glial tümör sınıflamasındaki majör değişiklikler:

Eklenen terminolojiler:

1. IDH-wild tip ve IDH-mutant glioblastoma

2. Diffüz ortahat glioma, H3 K27M–mutant

3. Epiteloid glioblastoma

Kaldırılan terminolojiler:

1. Gliomatosis serebri

2. Protoplasmik ve fibriller astrositom türleri

Tablo 2. WHO 2016 sınıflamasına göre glial tümörler

Düffüz astrositik ve oligodendroglial tümörler	**Diğer astrositik tümörler**	**Nöronal ve mikst nöronal glial tümörler**
Diffüz astrositoma, IDH mutant	Pilositik astrositoma	Disembriyoplastik nöroepitelyal tümör
- gemisitositik astrositoma, IDH mutant	-Pilomiksoid astrositoma	Gangliositoma
Diffüz astrositoma, IDH wild tip	Subependimal dev hücreli astrositoma	Ganglioglioma
Diffüz astrositoma, NOS	Pleomorfik ksantoastrositom	Anaplastik ganglioglioma
Anaplastik astrositoma, IDH mutant	Anaplastik pleomorfik ksantoastrositom	Serebellumun displastik gangliositomu (Lhermitte-Duclos)
Anaplastik astrositoma, IDH wild tip	**Ependimal tümörler**	Desmoplastik infantil astrositoma ve ganglioglioma
Anaplastik astrositoma, NOS	subependimoma	Papiller glionöronal tümör

Tablo 2. (Devam) WHO 2016 sınıflamasına göre glial tümörler

Düffüz astrositik ve oligodendroglial tümörler	**Diğer astrositik tümörler**	**Nöronal ve mikst nöronal glial tümörler**
Glioblastoma, IDH wild tip	Miksopapiller ependimoma	Rozet şekilli glionöronal tümör
-dev hücreli glioblastoma	Ependimoma	Diffüz leptomeningial glionöronal tümör
-gliosarkom	-papiller ependimoma	Santral nörositoma
-epiteloid glioblastom	-berrak hücreli ependimoma	Ekstraventriküler nörositoma
Glioblastoma, IDH mutant	-tanisitik ependimoma	Serebellar liponörositoma
Glioblastoma, NOS	Ependimoma, RELA füzyonu mevcut	Paraganglioma
Diffüz ortahat glioma, H3K27M mutant	Anaplastik ependimoma	
Oligodendroglioma, IDH mutant ve 1p/19q kodelesyonlu	**Diğer gliomalar**	
Oligodendroglioma, NOS	Anjiosentrik glioma	
Anaplastik oligodendroglioma, IDH mutant ve 1p/19q kodelesyonlu	3.ventrikülün koroid gliomu	
Anaplastik oligodendroglioma, NOS	Koroid pleksus karsinomu	
Oligoastrositoma, NOS		
Anaplastik oligoastrositoma, NOS		

1. IDH mutant astrositoma ve glioblastoma

IDH mutant astrositomalar, aynı grupta IDH wild tip olanlara göre daha iyi prognoza sahiptir.

- IDH mutant diffüz astrositoma, WHO evre II: Diffüz astrositomalar genellikle serebral hemisfer yerleşimli, infiltratif astrositik glial tümörlerdir. Hücresel atipi ve artmış sellülariteye rağmen, mitoz, endotelyal proliferasyon ve nekroz içermezler.

Evre II diffüz astrositomlar genç erişkinlerde sık olup yıllar içinde malign astrositomaya prgorese olabilir. Ortalama survi yaklaşık 11 yıldır (12).

- IDH-mutant anaplastik astrositoma, WHO evre III: Anaplastik astrositomalar artmış sellülarite ve nükleer atipi ile birlikte hiperkromazi ve mitoz içerir ancak endotelyal proliferasyon ve nekroz gözlenmez. Ortalama survi 10 yıla yakındır.

- IDH-mutant Glioblastoma, WHO grade IV: Tüm glioblastomaların yaklaşık %10'unu oluşturur. Histolojik olarak IDH wild tip glioblastomalara benzerler ancak palizat nekroz alanlar daha az olup diğerlerine göre daha fazla oligodendroglial morfolojide hücre içerebilirler. IDH mutant glioblastomalar IDH wild tip olanlara göre daha genç yaşta (ortalama 45) ortaya çıkarlar ve daha iyi prognoza sahiptirler.

2. IDH-wild tip astrositoma ve glioblastoma

- IDH-wild tip Diffüz astrositoma, WHO evre II: IDH wild tip diffüz astrositoma oldukça nadir olup WHO klasifikasyonunda bu tanı konulurken oldukça dikkatli olunması belirilmiştir. Histopatolojik görünümüyle diffüz astrositomaya benzeyen ancak IDH mutasyonu olmayan tümörlerin ek genetik analizler ile başka tümör grupları ile uyumlu olduğu (örn: IDH wild tip glioblastoma) saptanmıştır.

-Anaplastik astrositoma, IDH-wild tip, WHO evre III: IDH wild tip anaplastik astrositoma tüm anaplastik astrositomaların yaklaşık %20'sini oluşturur. Histopatolojik olarak IDH mutant anaplastik astrositomalarla aynı olmasına rağmen çoğu IDH wild tip veya H3K27M mutant glial tümörlerle benzer moleküler özelllikler gösterir ve klinik seyirleri IDH mutant evre III glial tümörlere göre daha agresifdir.

- Glioblastoma, IDH-wild tip, WHO grade IV: IDH wild tip glioblastoma erişkinlerde en sık primer malign beyin tümörüdür. Yoğun sellüler, artmış mitotik aktiviteye, mikrovasküler proliferasyona ve nekroza sahip pleomorfik tümörlerdir. Histolojik olarak glioblastoma, gliosarkoma, epiteloid glioblastoma varyantları mevcuttur. Tüm varyantlarında prognoz kötü olup survi genellikle 2 yıldan azdır.

- H3 K27M-mutant diffüz midline glioma: H3 K27M-mutant diffüz ortahat gliomalar, orta hat yerleşimli, genellikle astrositik morfolojiye sahip infiltratif tümörlerdir. Çoğu vakada yüksek evre özellikleri (mitoz, mikrovasküler proliferasyon,

nekroz gibi) mevcut olup histolojik olarak WHO evre IV ile uyumludur. Genç yaşlarda sıklığı daha fazladır.

3. Oligodendrogliomalar, IDH-mutant, 1p/19q-kodelesyonlu

Oligodendrogliomlar hem IDH-1/2 mutasyonlarını hem de 1p ve 19q kromozomal kolların kodelesyonunu barındıran histolojik ve moleküler olarak tanımlanmış tümörlerdir. İyi diferansiye, yavaş büyüyen tümörlerden hızlı gelişen malign tümörlere kadar değişen bir spektrumda bulunurlar.

- Oligodendroglioma, IDH-mutant, 1p/19q-kodelesyonlu, WHO grade II: Oligodendroglial tümörlerde ışık mikroskobunda perinükleer halolarla çevrili yuvarlak nukleuslar ve dallanan kapiller patern bulunur. Genellikle beyaz cevher ve serebral korteksi tutan, yaygın olarak frontal ve temporal lob yerleşimli diffüz infiltratif tümörlerdir.

- Anaplastik oligodendroglioma, IDH-mutant, 1p/19q-kodelesyonlu WHO grade III: Anaplastik oligodendrogliomalarda artmış sellülarite, pleomorfizm, yüksek mitotik hız ve mikrovasküler proliferasyon bulunur

NOS terimi: NOS (başka türlü sınıflandırılmamış) tabiri yukarıdaki tümör tiplerinin çoğunda mümkündür (Tablo-1). Bu terim, 2016 WHO sınıflandırma sisteminde yeni belirtilmiş olup, genetik test yapılmadığı veya sonuçsuz olduğu için eksiksiz, kesin bir histopatolojik ve moleküler tanı bulunmadığını belirtir. NOS teriminin ancak gerekirse, tümörün daha ileri tanısal incelemeye ihtiyacı olabileceğine dikkat çekici bir tanımlama olarak kullanılması önerilmiştir.

Oligoastrositoma, NOS — histolojik ve moleküler yollarla tam olarak değerlendirilen tümörlerde artık oligoastrositoma tanısı kullanılmamaktadır. Artık mikst histolojiye sahip olup moleküler olarak astrositoma özelliği taşıyan tümörler astrositoma olarak; moleküler olarak oligodendroglioma özelliği taşıyan tümörlerde oligodendendroglioma olarak tanı almaktadır. Bu terim artık genetik testlerin yapılamadığı veya yetersiz sonuçlandığı durumlarda histolojik olarak mikst görünüme sahip tümörler için kullanılmaktadır.

Tablo 3. WHO 2016 evrelemesine göre glial tümör evreleri (8)

Diffüz astrositik ve oligodendroglial tümörler		**Diğer astrositik tümörler**	
Diffüz astrositoma, IDH-mutant	**II**	Pilositik astrositoma	**I**
Anaplastik astrositoma, IDH-mutant	**III**	Subependimal dev hücreli astrositom	**I**
Glioblastoma, IDH wild tip	**IV**	Pleomorfik ksantoastrositom	**II**
Glioblastoma, IDH-mutant	**IV**	Anaplastik pleomorfik ksantoastrositom	**III**
Diffüz midline glioma, H3K27M-mutant	**IV**	**Diğer gliomalar**	
Oligodendroglioma, IDH mutant ve 1p/19q delesyonlu	**II**	Anjiosentrik glioma	**I**
Anaplastik oligodendroglioma, IDH-mutant ve 1p/19q delesyonlu	**III**	3.ventrikülün koroid gliomu	**II**
Ependimal tümörler		**Nöronal ve mikst nöronal glial tümörler**	
Subependimoma	**I**	Disembriyoplastik nöroepitelyal tümör	**I**
Miksopapiller ependimoma	**I**	Gangliositoma	**I**
Ependimoma	**II**	Ganglioglioma	**I**
Ependimoma, RELA füzyonu mevcut	**II veya III**	Anaplastik ganglioglioma	**III**
Anaplastik ependimoma	**III**	Serebellumun displastik gangliositomu (Lhermitte-Duclos)	**I**

2.4. Genetik Mutasyonlar

Diffüz glial ve yüksek evreli glial tümörlerin patogenezinde yer alan moleküler faktörler aşağıda belirtilmiştir.

1. IDH1/IDH2 mutasyonları: IDH1 ve daha nadir olmak üzere IDH2 mutasyonları diffüz astrositik ve oligodendroglial tümörleri belirleyen ana faktörlerdendir. IDH mutant tümörlerin prognozu IDH wild tip tümörlere göre belirgin olarak daha iyidir.

IDH1 ve IDH2 mutasyonları evre II ve III astrositik ve oligodendroglial tümörlerin ve sekonder glioblastomaların %50-80'inde; primer glioblastomaların % 5'inde mevcuttur. Hemen hemen tüm IDH1 mutasyonları CGT-CAT değişimi sonucu kodon 132'de arginin aminoasidinin histidine dönüşümü sonucu meydana gelmiştir (R132H).

Tüm diffüz glial tümör preparatlarında IDH1 mutasyonunun en yaygın şekli olan (R132H) için immünohistokimyasal boyama yapılmalıdır. Bu test beyin dokusunu infiltre eden astrositoma hücrelerini reaktif gliozisten ayırt etmeye de yardımcı olabilir (13).

IDH1-R132 dışındaki IDH1 ve IDH2 mutasyonları evre 2 ve 3 diffüz astrositik ve oligodendroglial tümörlerin yaklaşık %10 ila 20'sini oluşturmakta olup IDH1-R132 mutasyonu gibi genellikle 55 yaşın altındaki hastalarda saptanmaktadır (14).

IDH wild tip glioblastomalar (vakaların %90'ı) primer veya de novo glioblastoma olarak adlandırılır ve 55 yaşın üzerindeki hastalarda daha sıktır. IDH mutant glioblastomalar (vakaların %10'u) sekonder glioblastoma olarak adlandırılır, genellikle öncesinde düşük evreli diffüz glial tümör öyküsü vardır ve daha genç yaşlarda sıktır.

IDH'daki mutasyonlar, manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) ile tespit edilebilen ve glial tümör oluşumunda ve epigenetik disregülasyonda önemli rol aldığı düşünülen 2-hidroksiglutaratın (2HG) birikimine neden olur. 2HG'nin solunum zincirine verdiği hasar sonucu redoks stresi arttırdığını ve bu şekilde glial tümör gelişiminde rol alan mutasyonları tetiklediğini berliten görüşler vardır (15,16).

IDH 1 ve IDH2 mutasyonlu glial tümörlerde progresyonsuz sağkalım ve total sağkalım IDH mutasyonu olmayan glial tümörlere göre belirgin olarak artmıştır (17).

2. 1p/19q kodelesyonu: Kromozom 1 ve 19 arasındaki dengesiz translokasyona bağlı olarak 1p ve 19q'nun tam delesyonu, oligodendroglial tümörlerin tanımlayıcı bir özelliğidir ve diffüz glial tümörlü hastalar arasında olumlu terapötik yanıt ve sağkalım için önemli bir göstergedir (18). Aynı zamanda hastanın prokarbazin, lomustin ve vinkristin (PCV) kombinasyonlu kemoterapiye yanıtının iyi bir göstergesidir (15). Oligodendroglial diferansiasyon mevcut glial tümörlerde 1p19q delesyon durumuna bakılmalıdır.

Birçok laboratuarda 1p/19q kodelesyonuna FISH yöntemiyle bakılmaktadır ancak bu yöntemle 1p/19q'nun kısmi delesyonlarında yanlış pozitif sonuç gözlenebilmektedir.

1p/19q'nun total delesyonu IDH1/2 mutasyonuyla ilişkili olup IDH mutasyonu saptanmayan durumlarda FISH yöntemiyle 1p/19 q delesyonunun pozitif saptanması durumunda yanlış pozitiflik (kısmi delesyon) ihtimali göz önüne alınmalıdır (8). Bu tümörlerin IDH wild tip ileri evre astrositoma olma riski yüksek olup daha agresif klinik seyir gösterirler.

3. CIC ve FUBP1 mutasyonları: CIC ve FUBP1 mutasyonları oligodendrogliomaların sırasıyla %46–53 ve %15–24'ünde bulunur.

FUBP1, kromozom 1p31.1 üzerindedir. FUBP1 mutasyonu FUBP1 proteinin fonksiyonunda bozulmaya yol açar. Bu protein RNA bağlayıcı olarak rol alır ve normal fonksiyonunda bozulma tümör tipine göre değişmek üzere protoonkogen veya tümör süpresör gen olarak davranmasına rol açar. FUBP1, C-myc yolağı aracılığıyla hücreleri apoptozdan korur.

Kromozom 19q13.2 üzerindeki CIC geni, RTK yol aktivasyonu ile indüklenen genleri baskılamaktadır. İnsan CIC proteininin fonksiyonu bilinmemekle birlikte, kültür hücrelerinde yapılan yeni bir çalışma, CIC'nin sitoplazmadaki sitrat seviyelerini düzenlemek için IDH1 ile birlikte hareket ettiğini göstermiştir. CIC mutasyonları, IDH mutasyonu varlığında 2HG birikimini arttırır ve klonojenisiteyi azaltır (15).

4. ATRX mutasyonu: Kromatin düzenleyici gende mutasyonlar, X'e bağlı alfa talasemi / mental retardasyon sendromu (ATRX) mutasyonları diffüz astrositik glial tümörlerde yaygın olarak bulunur. ATRX mutasyonları, IDH1/2 ve TP53 mutasyonları ile yakından ilişkilidir ve 1p/19q kodelesyonu ile birlikteliği nadirdir. ATRX ekspresyonu için immünohistokimyasal boyama, diffüz astrositik tümörler için tanısal öneme sahiptir ve ATRX için nükleer boyanma kaybı ATRX mutasyonunu gösterir. ATRX mutasyonu ve ATRX'in azalmış ekspresyonu, IDH mutant glial tümörlerde dahil olmak üzere evre 2 ve 3 astrositik tümörlerin %86'sında ve IDH mutant GBM lerin %85'inde mevcuttur (15).

5. TP53 mutasyonu: TP53, nükleer bir protein olan p53'ü kodlayan tümör süpresör gendir. Mutant TP53 ve artmış anormal p53 proteini, Li- fraumeni sendromu ve herediter glial tümörler dahil olmak üzere birçok tümör türünde saptanır. TP53 genindeki missense mutasyonlar, IDH mutant astrositomlarının büyük çoğunluğunda bulunur ve bu tümörlerde mutant p53 için güçlü nükleer boyama sıklıkla görülür. Ancak mutant p53 için immünopozitiflik TP53 mutasyonu için tamamen duyarlı ve özgül değildir, bu nedenle ATRX ekspresyonu kaybı, astrositik diferansiyasyonun daha güvenilir bir belirteci olabilir.

6. H3 K27M mutasyonu— H3K27M mutasyonları özellikle pediatrik diffüz glial tümörlerde saptanır, pons ve diğer ortahat yerleşimli diffüz glial tümörlerin çoğunda bulunur (örn. talamus, omurilik) (Diffüz midline glioma)

H3F3A lokuslu H3K27M mutasyonları daha yaygındır ve histopatolojik grada bakılmaksızın kötü prognoza sahiptir.

7. BRAF gen değişiklikleri:

BRAF'daki değişiklikler, glial tümörlerin spesifik alt gruplarını karakterize eder:

- KIAA1549-BRAF füzyonu - Sporadik pilositik astrositomların % 60 -% 80'inde BRAF ve KIAA1549 genlerinin füzyonuna neden olan kromozom 7q34'ün duplikasyonu görülür (14).

-BRAF V600E mutasyonu - BRAF genindeki V600E nokta mutasyonları, pleomorfik ksantoastrositomların yaklaşık üçte ikisi, gangliogliomların yüzde 20'si ve

pilositik astrositomların yüzde 10'u dahil olmak üzere çeşitli glial tümör alt kümelerinde bulunur (17,18).

8. CDKN2A/2B delesyonları

CDKN2A/2B siklin bağımlı kinaz p16'yı kodlayan bir tümör süpresör gendir. RB yolağında hücre döngüsü regülatörü olarak rol alır.

GBM'lerin %60'ında ve düşük evreli glial tümörlerin %11'inde CDKN2A/2B mutasyonunna bağlı p16 fonksiyon kaybı gözlenir. Astrositomalarda CDKN2A mutasyonu daha kötü survi ile ilişkilidir ancak oligodendrogliomalarda sürvi ile kesinleşmiş ilişkisi saptanmamıştır.

9. TERTp mutasyonları:

Telomeraz, kromozom uçlarındaki telomerik DNA uzunluğunu ayarlayan bir ribonükleoproteindir. TERTp mutasyonları glial tümörlerin ayırıcı özelliklerindendir. IDH wild tip GBM'lerin ve oligodendrogliomaların %86-96'sında, evre II ve III astrositomaların %35'inde mevcuttur (15).

TERTp mutasyonlarının prognoz üzerine etkisi tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda TERTp mutasyonunun temozolamide azalmış yanıt ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (19,20). TERTp mutasyonu IDH wild tip glial tümörlerde kötü prognoz, IDH mutant glial tümörlerde ise iyi prognozla ilişkili bulunmuştur (21).

11. EGFR amplifikasyonu/mutasyonu:

EGFR (Erb1 veya HER1) amplifikasyonu transmembran bir tirozin kinaz reseptörü olan EGFR'nin aşırı üretimine yol açar.

EGFRvIII mutasyonu, EGFR geninin exon 2'den 7'ye kadar olan kısmında delesyon ile oluşur. EGFR amplifikasyonu ve antikor tedavisine cevabın yanı sıra zayıf prognoz ile ilişkilidir. In vitro olarak EGFRvIII-pozitif GBM hücreleri, birinci nesil EGFR inhibitörleri (erlotinib, gefitinib, vandetanib) ve ikinci nesil EGFR inhibitörleri (NT113) tarafından, PTEN tümör baskılayıcı gen kaybının bulunduğu GBM hücrelerine göre daha iyi suprese edilir.

12. RELA füzyonu:

C11orf95 ve RELA genleri arasındaki füzyon, tüm çocukluk çağı supratentorial ependimomalarının yaklaşık yüzde 70'inde mevcuttur ve RELA-füzyon pozitif ependimom terimi ayrı bir antite olarak 2016 WHO kılavuzuna girmiştir.

İmmunohistokimya analizinde L1CAM ekspresyonu, supratentorial ependimomalarda bir RELA füzyonunun varlığı ile yakından ilişkilidir.

13. PTEN inaktivasyonu:

Düşük evreli glial tümördemn GBM'e progresyonla ilişkili faktörlerden biri de kromozom 10 yerleşimli PTEN (fosfataz ve tensin homolog) tümör süpresör genin inaktivasyonudur. Kromozom 10 kaybı GBM'lerin %60-80'inde mevcut olup vakaların taklaşık%25'inde PTEN mutasyonları mevcuttur (22).

14. Retinoblastom geni mutasyonu ve CDK-4 amplifikasyonu:

Retinoblastoma (RB) genini içeren kromozom 13q kaybı, yüksek evreli astrositik tümörlerin yaklaşık üçte birinde görülür (23).

Hücre döngüsünde G1-S fazını kontrol eden başlıca yolaklardan biri, p16, siklin bağımlı kinaz (CDK)-4, siklin D ve pRB (retinoblastoma) proteinlerini içerir. Bu yolağın en az bir bileşeninin değişimleri birçok anaplastik astrositomda ve glioblastomaların büyük çoğunluğunda görülür. pRB, RB geni tarafından kodlanan protein olup hücre döngüsünün duraklatılmasında önemlidir; glial tümörlerde pRB fonksiyonunun kaybı, hücre döngüsünde önemli bir freni ortadan kaldırır.

Kontrol noktası değişiklikleri - Retinoblastoma (RB) genini içeren kromozom 13q kaybı, yüksek dereceli astrositik tümörlerin yaklaşık üçte birinde görülür (23).

Hücre döngüsünde G1-S fazını kontrol eden başlıca yolaklardan biri, p16, siklin bağımlı kinaz (CDK)-4, siklin D ve pRB (retinoblastoma) proteinlerini içerir (23). Bu yolağın en az bir bileşeninin değişimleri birçok anaplastik astrositomda ve glioblastomaların büyük çoğunluğunda görülür. pRB, RB geni tarafından kodlanan protein, hücre döngüsünün duraklatılmasında önemlidir; glial tümörlerde pRB fonksiyonunun kaybı, hücre döngüsünde önemli bir freni ortadan kaldırır.

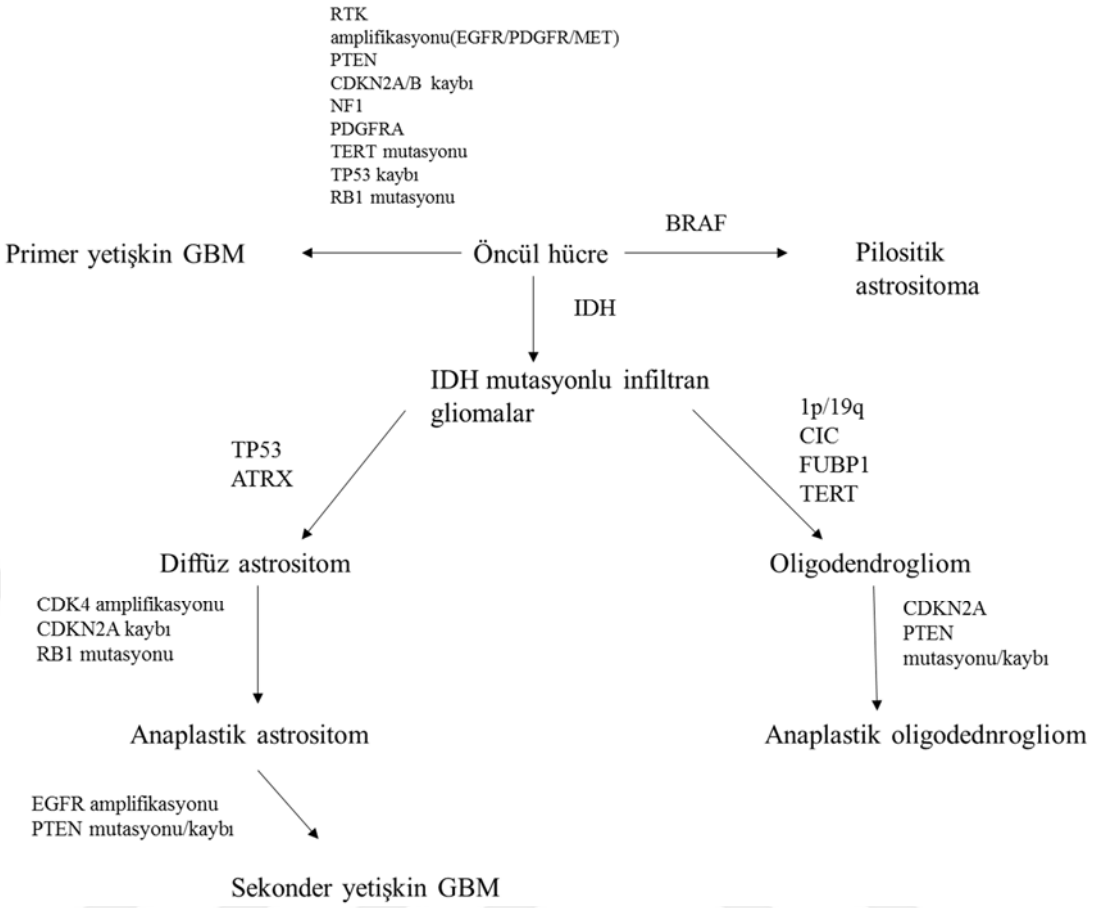
pRB fonksiyonunun düzenleyici bir mediatörü, birçok tümör türünde inaktive olmuş bir tümör supresörü olan kromozom 9p üzerindeki CDKN2A (p16INK4A) geninin p16 ürünüdür. p16, pRB'yi düzenleyen siklin-siklin bağımlı kinaz kompleksini inhibe eder. Glial tümör hücre dizilerinin büyük çoğunluğu ve yüksek dereceli astrositik glial tümörlerin üçte ikisinde, bu geni içeren homozigot kromozom 9p delesyonu mevcuttur. Bu delesyon, hücre döngüsü kontrol noktalarının kaybolmasına ve proliferasyonun artmasına neden olmaktadır.

Siklin bağımlı kinaz 4 (CDK4) geni, yüksek evreli glial tümörlerin yüzde 10 ila 15'inde aşırı eksprese edilir. CDK4'ün kendisi p16 tarafından düzenlenir ve fosforilasyon yoluyla pRB'yi inaktif hale getirir. Böylece, neredeyse tüm yüksek evreli tümörler, bu tek kritik hücre döngüsü kontrol yolağında bozukluklara sahiptir.

Genel olarak, RB, CDKN2A ve CDK4 genindeki değişiklikler glioblastomaya özeldir (24).

14. MGMT promoter hipermetilasyonu:

GBM'lerde klinik olarak önemli DNA metilasyon belirteçlerinden biri, temozolomid gibi alkilleyici kemoterapi etkilerini ortadan kaldırabilen bir DNA tamir enzimi olan MGMT'nin promotörüdür. Oligodendrogliomların %50'den fazlasında ve yetişkinlerde yüksek dereceli glial tümörlerin % 30-40'ında (IDH-wild-type GBM'lerin yaklaşık % 40'ı) MGMT metilasyonunu bulunmaktadır. MGMT promoter hipermetilasyonu kombine temozolomid ve radyasyon terapisine duyarlılığı indükler. MGMT geninin promotör metilasyonu ile oligodendroglioma vakalarında PCV kemoterapisinin avantajlı olup olmadığı tartışmalıdır (25).



Şekil 3. Gliomagenezisin moleküler yolakları

Astrositoma ve IDH mutasyonlu (sekonder) glioblastomalar IDH, TP53 ve ATRX mutasyonu ile karakterize iken; oligodendrogliomlarda 1p/q19 kodelesyonu, IDH, TP53, CIC, FUBP1 ve TERT promoter bölge mutasyonu mevcuttur. IDH wild tip (primer) glioblastomalarda ise IDH mutasyonu ve 1p/q19 kodelesyonu olmaksızın EGFR, PTEN, CDKN2A/B, PGFRA, MET, NF1 de kopya sayısı farklılıkları ve TERTp mutasyonları mevcuttur (15).

Tablo 4. Diffüz astrositik ve oligodendroglial tümörlerin World Health Organization (WHO) sınıflamasına göre moleküler özellikleri

Tümör sınıfı	Tumor evre	Moleküler /genetik özellikler
Astrositik tümörler		
Diffüz astrositoma, IDH-mutant	II	*IDH1/2* mutasyonu, *TP53* mutasyonu, *ATRX* mutasyonu var
Diffüz astrositoma, IDH-wild tip	II	*IDH1/2* mutasyonu yok
Anaplastik astrositoma, IDH-mutant	III	*IDH1/2* mutasyonu, *TP53* mutasyonu, *ATRX* mutasyonu var
Anaplastik astrositoma, IDH-wild tip	III	*IDH1/2* mutasyonu yok
Glioblastoma, IDH-mutant	IV	*IDH1/2* mutasyonu, *TP53* mutasyonu, *ATRX* mutasyonu var
Glioblastoma, IDH-wild tip	IV	*IDH1/2* mutasyonu yok, *TERT* promoter mutasyonu var
Glioblastoma, NOS	IV	Genetik test yapılmamış veya yetersiz
Orta hat diffuz glioma, H3 K27M-mutant	IV	H3 K27M mutasyonu var
Oligodendroglial tümörler		
Oligodendroglioma, IDH-mutant ve 1p/19q-kodelesyonlu	II	*IDH1/2* mutasyonu var, 1p/19q-kodelesyonu var, *ATRX* mutasyonu yok, *TERT* promoter mutasyonu var
Oligodendroglioma, NOS	II	Genetik test yapılmamış veya yetersiz
Oligoastrositoma, NOS	II	Genetik test yapılmamış veya yetersiz
Anaplastik oligodendroglioma, IDH-mutant ve 1p/19q-kodelesyonlu	III	*IDH1/2* mutasyonu, 1p/19q-kodelesyonu var, *ATRX* mutasyonu yok, *TERT* promoter mutasyonu var
Anaplastik oligodendroglioma, NOS	III	Genetik test yapılmamış veya yetersiz
Anaplastik oligoastrositoma, NOS	III	Genetik test yapılmamış veya yetersiz

2.5. Tedavi

Düşük evreli glial tümörlerde sadece tümörün cerrahi rezeksiyonu yeterli olabilirken, yüksek evreli glial tümörlerde maksimal cerrahi rezeksiyona ek olarak radyoterapi ve kemoterapi uygulanmaktadır. Son yıllarda moleküler yolakların tanımlanmasıyla immun modülatör ajanlarda kullanılmaya başlanmıştır.

Yüksek evreli glial tümörlerin tedavisinde cerrahi ve postoperatif radyoterapi ve kemoterapi altın standart tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir (30).

2.5.1. Cerrahi Tedavi

Tümör boyutunun belirlenmesi, tümör tarafından etkilenen beyin alanlarının tanımlanması, cerrahi sırasında konuşma ve motor alanlar gibi yüksek fonksiyonel alanların hasarlanma riskini azaltmak için operasyon öncesi fonksiyonel MR veya difüzyon MR çekilebilir.

Erişilebilen alanlarda bulunan ileri evre gliomların tedavisi rezeksiyondur. Maksimal cerrahi rezeksiyonun, subtotal rezeksiyon veya sadece biyopsiye göre sağkalımda üstünlüğü gözlenmiştir (31). Operasyon esnasında amaç nörolojik fonksiyonun korunabileceği maksimal tümör rezeksiyonudur. Bu nedenle stereotaktik yöntemler, intraoperatif kortikal stimulasyon, intraoperatif MR gibi çeşitli yöntemlerden yararlanılabilmektedir. Bu tekniklere rağmen geniş total eksizyondan sonra bile yüksek evreli glial tümörlü hastalarda lokal rekürrens riski yüksektir, bu nedenle postoperatif radyoterapi ve kemoterapi protokolleri uygulanmaktadır.

2.5.2. Radyoterapi

Yüksek dereceli gliomalar, beyin dokusuna mikroskopik uzantılar gösteren invazif tümörlerdir. Rezidüel tümör dokusuna yönelik olarak uygulanan postoperatif radyoterapinin lokal kontrol ve sağkalım üzerine olumlu etkisi olduğu bilinmektedir (32).

Yüksek dereceli gliomalarda lokal nüks oranının yüksek olması nedeniyle adjuvan radyoterapi, etkilenen alana yönelik olarak yapılır (33). İnfiltre eden tümör

hücrelerini de kapsamak amacıyla RT, tümör yatağı ve 2-3 cm çevreleyen beyin dokusunu kapsayacak şekilde yapılır (34).

Radyoterapi dozu ile ilgili farklı görüşler olmasına rağmen en sık uygulanan şema günlük 2 Gy (Gray) doz ile 6 hafta içinde toplamda 60 Gy uygulanmasıdır. Evre III glial tümörlerde 59 Gy verilmesini öneren görüşler vardır ki burada amaç %10 doz azaltımıyla daha uzun sağklaım beklenen hastalarda normal beyin dokusu fonksiyonunu RT yan etkilerinden mümkün olduğunca korumaktır (34).

Yüksek evreli gliomalarda seçilmiş vakalarda tüm beyin ışınlama veya brakiterapi yöntemleri de kullanılabilmektedir.

Radyoterapi sonrası halsizlik, baş dönmesi, baş ağrısı, kusma, radyasyon dermatiti, alopesi gibi akut yan etkiler ve endokrinopatiler, nörokognitif yan etkiler, RT ilişkili lökoensefalopati gibi geç dönem yan etkiler gözlenebilmektedir.

2.5.3. Kemoterapi

Randomize çalışmalardan elde edilen kanıtlar, anaplastik gliomalı hastalarda ameliyattan sonraki dönemde RT ve kemoterapi uygulanmasının tek başına radyoterapi (RT)'ye göre sağkalıma anlamlı katkısı olduğunu göstermiştir (35).

Hastanın performans durumu, tümörün alt tipi ve genetik özelliklerine göre farklı kemoterapi planları seçilebilir. Yüksek evreli glial tümör tedavisinde sıklıkla kullanılan kematerapötik ajanlar temazolamid ve procarbazin, lomustin, vinkristin (PCV protokolü)dir.

1p/19q kodelesyonu, MGMT promoter hipermetilasyonu, IDH mutasyonu kemoterapiye yanıtı etkileyen genetik faktörlerdir.

MGMT promoter hipermetilasyonu mevcut tümörlerin temozolamid kemoterapisine yanıtı daha iyidir. MGMT promoter bölgesinin hipermetilasyonu sonucu temozolamid tarafından hasar verilen hücrelilerin onarılması için gerekli olan MGMT geninin ekspresyonu azalır, dolayısıyla bu tümörler temozolamid etkilerine daha duyarlıdır (36).

1p/19q kodelesyonu olan tümörler genellikle oligodendroglial tümörler olup PCV (procarbazine, lomustine ve vincristine) veya temozolamid kemoterapisi uygulanabilir (37). Temozolamid tedavisi uygulama kolaylığı ve daha az toksik yan etkisi olması nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedir. 1p/19q kodelesyonu olmayan tümörlerin ise PCV kemoterapisine yanıtı temozolamide göre daha azdır.

IDH mutasyonu mevcut tümörlerin kemoterapi yanıtı IDH wild tip olanlara göre daha iyidir.

Temozolamid: Temozolamid alkilleyici bir kematerapötik olup imidazotetrazinonlar veya triazin bileşikleri olarak adlandırılan grupta yer almaktadır. TMZ, oral yoldan alındığında tamamen aktif olan bir ilaçtır. Plazma tepe konsantrasyonuna ulaşma süresi (tmax) 30 ile 90 dakika arasındadır. Serebrospinal sıvıda plazma konsantrasyonun %30-40'ına ulaşabilir (38).

Temozolamidin etki mekanizması, reaktif bir türevi olan metildiazonyumun aracılık ettiği O (6)-guanin'in metilasyonudur. Bu ilaçların sitotoksik / mutajenik etkileri, sitozin ve timin ile baz eşleşme uyumsuzlukları oluşturan DNA O (6) - metilguanin ürünlerinin varlığına dayanır. Bu şekilde hücre ölümüne ve eğer hücre ölümü gerçekleşmemişse DNA da nokta mutasyonların oluşmasına yol açar.

Temozolamidin en sık ve en önemli yan etkisi trombositopeni olup radyoterapi ile eş zamanlı temozolamid tedavisi alan hastalar haftalık tam kan sayımı ile takip edilmelidir. Temozolamide bağlı lenfopeni ve nörtopeni de sık yan etkiler arasında olup hastaların yaklaşık %15'inde görülebilir (39).

Bulantı, kusma, halsizlik, hepatotoksisite, alerjik reaksiyonlar gibi hematolojik olmayan yan etkiler de görülebilir.

Rekürren veya progresif ileri evre gliomalarda temozolamid tedavisi tekrar uygulanabileceği gibi, bevacizumab veya nitrözüreler de denenebilir. Rekürren/progresif glioblastomalarda bu üç ilaç gurubunun sağ kalımda birbirine üstünlüğü saptanmamış olup hastanın önceki tedavi öyküsü, performans durumu, tümör boyutu ve tümör etrafındaki ödem durumuna, steroid hitiyacı olup olmadığına göre tedavi tercihi yapılabilir.

TMZ tedavinden sonra progresyonsuz bir dönemin gözlendiği hastalarda tekrar TMZ tedavisi veya bevacizumab tedavisi, temozolamid tedavisi altında progresyon gözlenen veya bevacizumab için uygun olmayan hastalarda nitrözüreler denenebilir.

Nitrözüreler: Yeni tanı ileri evre gliomalarda kematerapötik olarak verilebileceği gibi nüks/progrese gliomalarda da kullanılabilirler. Gerek tek ajan olarak (örn: carmustin) gerekse kombinasyon tedavisi (örn: prokarbazin, lomustin ve vinkristin) (PCV protokolü) halinde verilebilirler (42,43). PCV kemoterapisi özellikle daha önce aynı protokolün uygulanmadığı ve 1p/19q kodelesyonu mevcut anaplastik oligodendroglial tümörlerde tercih edilebilecek bir seçenektir.

Bevacizumab: İleri evre glial tümörler belirgin vaskülarizasyon göstermekte olup bir VEGF (vasküler endotelyal büyüme faktörü) monoklonal antikoru olan Bevacizumab özellikle nüks/progrese glial tümörlerin tedavisinde kullanılmaktadır.

Bevacizumab tedavisi ile hipertansiyon, tromboemboli, sol ventikül disfonksiyonu, yara iyileşmesinde gecikme, intrakranial kanama, proteinüri gibi yan etkiler görülebilmektedir.

Bu bilgilerle ışığında glial tümörlerin en önemli kısmını oluşturan glioblastoma multiformede tedavi, yapılabilecek maksimal cerrahi eksizyon sonrasında 70 yaş altı hasta grubunda farksiyone radyoterapi ile konkomitant temozolamide ek olarak adjuvant temozolamid olarak özetlenebilir. 70 yaş üzeri hasta grubunda performans skoru dikkate alınarak yalnız hiperfraksiyone radyoterapi veya yalnız kemoterapi gibi seçenekler tercih edilebilir. Rekürren hastalıkta yapılabiliyorsa recerrahi ve sistemik kemoterapi tedavi seçeneklerindendir (29).

Yeni immünoterapötik ajanlar:

Malign melanom, küçük hücre dışı akciğer kanseri gibi kanser türlerinin tedavisinde olumlu etkisinin saptaması ve tedavi yöntemi olarak FDA tarafından onaylanması üzerine ileri evre glial tümörlerde de anti-PD1 monoklonal antikorların umut vadeden yeni bir tedavi yöntemi olabilceği düşünülmüştür.

Programlanmış ölüm-ligandı 1 (PD-L1) ağırlıklı olarak tümör hücreleri tarafından eksprese edilen inhibitör bir liganddır. PD-L1'in PD-1 reseptörüne bağlanmasının bir immüniteden kaçış mekanizması oluşturduğu ve tümörün oluşması

ve geliştirilmesinde kritik bir rol oynadığı gösterilmiştir. PD-1 / PD-L1 yolağının blokajı ile elde edilen sonuçlar, kanser immünoterapisi için PD-L1 veya PD-1'in hedef olarak kullanılabileceğini göstermiştir (44).

Glial tümörlerde PD-1/PD-L1 üzerine yapılan çalışmalarda glioma hücrelerinde artmış PD-L1 ekspresyonu saptanmış olup PD-1 / PD-L1 yolağının glioma progresyonunda anahtar rol oynadığı düşünülmektedir (45,46). 2016 yılında yayınlanan bir çalışmada kalıtımsal MMR gen defekti mevcut nüks GBM tanılı 32 hastada yapılan çalımada pembrolizumab tedavisi sonrası 2 hastanın tedaviye yanıt verdiği gözlenmiştir (47). Bununla birlikte pembrolizumab ve nivolumab ile yapılan iki retrospektif çalışmada bevacizumab tedavisine yanıtsız nüks GBM'li hastaların sağkalımında anlamlı farklılık saptanmamıştır (48,49). GBM hastalarında nivolumabın bevacizumaba göre etkinliğini karşılaştıran bir faz 3 çalışması halen devam etmektedir (CheckMate 143, NCT02017717).

Glial tümör tedavisinde ipilimumab (anti CTLA-4 antikoru), Interlökin-2, dendritik hücre aşılaması gibi immunoterapötik tedavi yöntemleri üzerinde çalışmalar devam etmektedir (50).

2.6. Prognoz

Glial tümörlerin IDH mutasyonu ve 1p/19q kodelesyon durumuna göre moleküler olarak sınıflandırılması, sadece histolojik özellikler dikkate alınarak yapılan sınıflamaya göre daha kesin prognoz tahmini yapılmasını sağlamıştır.

Genel olarak astrositik tümörler oligodendrglial tümörlerden daha agresif seyir gösterir ancak aynı sınıf içinde IDH mutasyonu ve 1p/19q kodelesyonu varlığı daha uzun sağkalım göstergesidir.

Glial tümörün rezeksiyon boyutu, hasta performans durumu, hasta yaşı prognozu etkileyen faktörlerdendir. KPS (Karnofsky performance skoru) na göre KPS>90 olan, genç yaş, total rezeksiyon yaplmış hastalarda beklenen prognoz daha iyi iken, KPS<80, 65 yaş üstü, subtotal rezeksiyon/sadece biyopsi yapılmış hastalarda prognoz daha kötüdür.

Evre III Anaplastik glial tümörlerin sağkalım süresi 2 yıl ile 20 yıl aradında değişmektedir. IDH wild tip anaplastik astrositoma için tahmini sağkalım süresi 2-3 yıl iken, IDH mutant anaplastik astrositoma için 8-10 yıldır. IDHmutant, 1p/19q kodelesyonlu anaplastik oligodendrogliomada tahmini sağkalım süresi 15-20 yıldır (1,12,51).

Evre IV glioblastomalarda ise ortalama sağkalım süresi 10-12 aydır (52).

Glioblastomalarda IDH mutasyonu, MGMT hipremetilasyonu ve TERT promoter mutasyonu glioblastomalarda sağkalımı etkileyen başlıca moleküler faktörlerdendir.

MGMT promoter metilasyonu, progresyonsuz sağkalım ve ortalama sağkalımda artışla ilişkilidir (53).

IDH1/2 mutasyon varlığı sağkalım süresinde ortalama 2 kat artış ile ilişkilidir. 404 glioma hastasının değerlendirildiği bir çalışmada IDH1 mutasyonu olan hastaların ortalama sağkalım süresi mutasyon saptanmayan hastalarla kıyaslandığında evre III glioma tanısı için mutant olanlarda 82 ay; mutant olmayanlarda 19 ay, evre IV GBM tanısı için mutant olanlarda 27 ay, mutant olmayanlarda 14 ay saptanmıştır (54).

TERT promoter mutasyonu GBM tanılı hastalarda daha agresif tedavi ihtiyacı ve kötü ptognoz ile ilişkili olduğu belirten çalışmalar mevcuttur (55,56).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışma 1 Ocak 2006- 1 Ocak 2017 tarihleri arasında Ankara Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Onkoloji Kliniğinde yapılmıştır. Onkoloji kiliniğinde takip edilen 18 yaşın üzerindeki yaklaşık 170 hastanın dosyaları retrospektif taranarak incelenmiştir.

Olguların tanı yaşı, cinsiyeti, tanı tarihi, tümör lokalizasyonu, büyüklüğü, kitle sayısı, glial tümör alt tipi ve evresi, histolojisi, operasyon tarihi, operasyon sonrası rezidü ve nüks varlığı, uygulanan kemoterapi ve radyoterapi rejimleri, başlangıç-bitiş süreleri ve tarihleri, kür sayıları patoloji raporlarından ve hasta dosyasından elde edilerek kayıt altına alınmıştır. Bu hastalardan yeterli veri bulunmayan/ takipten çıkan/ ölüm tarihine ulaşılamayan 15 hasta çalışmadan çıkarılarak 155 hastanın verileri değerlendirilmiştir.

Hastaların laboratuvar sonuçları değerlendirilirken kemoradyoterapi veya radyoterapi alan hastalarda ilk tedavisinden önceki hemogram ve biyokimya değerleri; KRT/ RT almayan hastalarda tanı sonrası bakılan ilk laboratuar sonuçları değerlendirilmiştir.

Çalışmamıza Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Ankara Atatürk Eğitim Araştırma hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'dan 22.03.2017 tarih ve 26379996/66 kayıt numarasıyla izin alınmıştır.

3.1. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanıldı. Analizler yapılırken sürekli sayısal değişkenlerden normal dağılım gösterenler ortalama± SD; normal dağılmayanlar ise ortanca, minimum-maximum değerler olarak gösterilmiştir. Nominal veriler (%) oran olarak ifade edildi. Sayısal verilerin karşılaştırmaları bağımsız örneklerde MannWhitney U-testi ile, nominal verilerin karşılaştırılması Ki-kare testi ile yapıldı. Sağkalım analizleri

için Kaplan Meier sağkalım testi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Hastaların 98'i erkek, 57'si kadın olup; erkek/kadın oranı 1,7 / 1 saptandı. Yaş ortalaması 51,2±12,5 idi. Glioblastoma multiforme tanısı %68,4'lük oranla en sık gözlenen alt tip olarak saptanmıştır.

Olguların % 92,9'unda ailede kanser öyküsü yoktu. Olguların % 69'unda sigara öyküsünün, %95,5'inde alkol kullanım öyküsünün olmadığı gözlenmiştir.

Yüksek ve düşük evreli tümörlerde rezidü varlığı, nüks durumu, ailede kanser öyküsü, alkol ve sigara kullanımı, dvt varlığı, antiepileptik kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 5. Hasta özellikleri

Tanı yaşı (ortalama± SD)	51.2± 12.5
Cinsiyet n (%)	
Erkek	98 (%63,2)
Kadın	57 (%36,8)
Tanı	
Astrositom/Anaplastik Astrositom	22 (%14,2)
Oligodendrogliom /Anaplastik Oligodendrogliom	19 (%12,3)
Glioblastoma Multiforme	106 (%68,4)
Gliosarkom	5 (%3,2)
Diğer	3 (%1,9)
Komorbid hastalık n (%)	
Var	70 (%45,2)
Yok	85 (%54,8)
Ailede kanser öyküsü n (%)	
Var	10 (%6,5)
Yok	144 (%92,9)
Alkol öyküsü n (%)	
Var	7 (%4,5)
Yok	148 (%95,5)
Sigara öyküsü n (%)	
Var	48 (%31)
Yok	107 (%69)
Derin ven trombozu n (%)	
Var	11 (%7,1)
Yok	144 (%92,9)

Olguların %92,3'ünde tek kitle gözlenmiş olup ortanca kitle boyutu 35 mm saptanmıştır.

Tüm olguların %71'inde nekroz saptanırken, ortanca ki-67 değeri 15 saptanmıştır.

Yüksek evreli glial tümörlerde daha düşük evreli olanlara göre nekroz belirgin olarak fazla saptanmıştır (p=0,001).

Ortanca Ki-67 değeri yüksek evreli glial tümörlerde diğer gruba göre, anlamlı derecede yüksek bulunmuştur [15 (min 0-maks 90) ve7 (min 0-mask 80)].

Cerrahi rezeksiyon sonrası radyoterapi veya kemoradyoterapi alan hasta oranı %91 saptanmıştır. Kemoradyoterapi sonrası temozolamid kemoterapisi alan hasta oranı % 61,9 olup, ortanca temozolamid doz sayısı 2 olarak saptanmıştır.

Olguların %21,9'unda nüks, %16,7'sinde progresyon saptanmış olup, nüks/progresyon durumunda en çok tercih edilen kemoterapi protokolünün %14,2 oranıyla bevacizumab-irinotekan olduğu gözlenmiştir.

Tüm olgular değerlendirildiğinde nükse kadar geçen ortanca süre 11.4 ay saptanmıştır (en az 1 ay- en çok 64 ay).

Tablo 6. Patolojik özellikler ve klinik bilgiler

Nekroz n (%)	
Var	110 (%71)
Yok	43 (%27,7)
değerlendirilmemiş	2 (%1,3)
Ki-67 ortanca (min-maks.)	15 (0-80)
Kitle sayısı n (%)	
Tek	143 (%92,3)
Birden çok	12 (%7,7)
Kitle boyut ortanca (min-maks.)	35 (1-95)
Hemisferik yerleşim n (%)	
Tek	153 (%98,7)
Bilateral	1 (%0,6)
Vertebral	1 (%0,6)

Tablo 6. (Devam) Patolojik özellikler ve klinik bilgiler

Rezidü n (%)	
Var	54 (%34,8)
Yok	7 (%4,5)
Bilinmiyor	94 (%60,6)
RT veya KRT n (%)	
Evet	141 (%91)
Hayır	14 (%9)
Post KRT temozolamid n (%)	
Var	96 (%61.9)
Yok	59 (%38.1)
Post KRT temozolamid doz sayı ortanca (min-maks.)	2 (0-15)
Nüks n (%)	
Var	34 (%21,9)
Yok	121 (%78,1)
Progresyon n (%)	
Var	26 (%16,7)
Yok	129 (%83,3)
Nüks-progresste verilen KT n (%)	
Temozolamid	10 (%6,5)
Bevacizumab+İrinotekan	22 (%14,2)
Vinkristin	1 (%0,6)
Nüks-Progress Kt Yok	122 (%78,7)
Reoperasyon n (%)	
Var	27 (%17,4)
Yok	128 (%82,6)
Nükse kadar geçen süre ortanca (min-maks.)	11.4 ay (1-64)
Antiepileptik kullanımı	
Var	82 (%52,9)
Yok	73 (%47,1)

Yüksek ve düşük evreli tümörler arasında ortanca nötrofil, platelet, üre, kreatin, ast, alt değerleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Ortanca glikoz değeri, yüksek evreli tümörlerde ve düşük evreli glial tümör gruplarında anlamlı olarak farklı bulunmuştur. [Sırasıyla 113 mg/dl (min 90-maks 466) ve 95 mg/dl (min 85-maks 326) p=0.002]

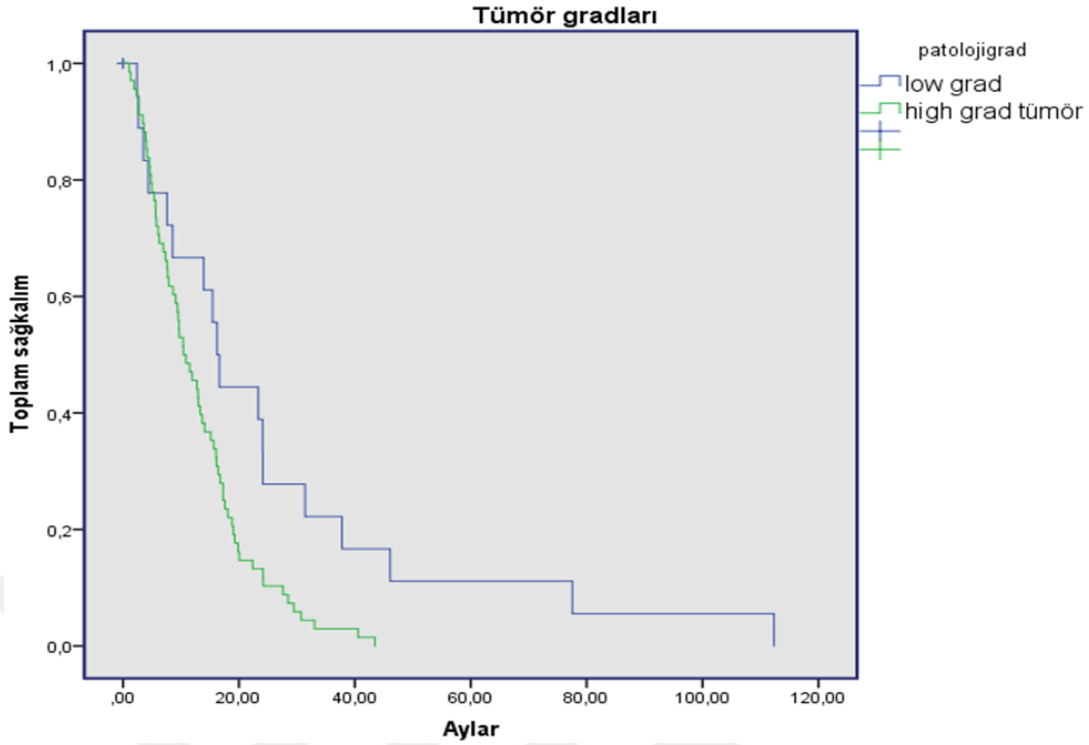
Tablo 7. Laboratuar bulguları

Lökosit (ortalama ±SD)	10462 ± 4995
Nötrofil (ortanca,min-maks)	7160 (2430-31160)
Hemoglobin (ortalama ±SD)	13,7 ± 2,7
Platelet (ortanca,min-maks)	229 bin (111-600)
Rdw (ortalama ±SD)	13,4 ± 2,4
Glikoz (ortanca,min-maks)	110 (16- 466)
Üre (ortanca,min-maks)	34 (9-79)
Kreatinin (ortanca,min-maks)	0,8 (0,3-1,2)
Albumin (ortalama ±SD)	4,2 ± 0,4
Protein (ortalama ±SD)	6,9 ± 0,6
AST (ortanca,min-maks)	19 (7-184)
ALT (ortanca,min-maks)	25 (4-421)
LDH (ortanca,min-maks)	217 (128- 507)

Sağkalım analizi

Yüksek evreli tümörler [ortanca 10.3 ay (%95 CI: 7- 13,6)] ile diğer glial tümörler [ortanca 16.2 ay (%95 CI: 13.7-. 18,7)] arasında anlamlı sağkalım farkı saptanmıştır. (p=0,012)

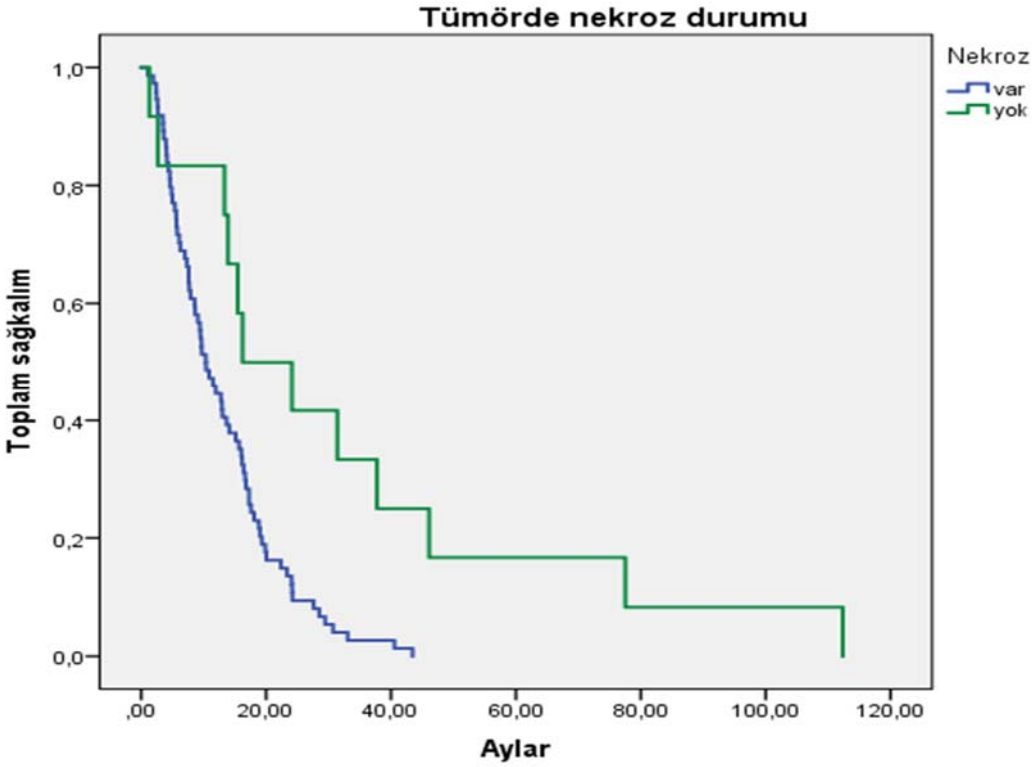
65 yaş ve üzeri grupta sağkalımın daha genç yaşa göre belirgin olarak düşük olduğu görülmüştür.[ortanca 5,3ay (%95 CI:4-6,7) vs ortanca 13,9ay (%95 CI: 10,1-17,1)]



Şekil 4. Glial tümör evresine göre sağkalım eğrisi

Glial tümörler nekroz durumuna göre değerlendirildiğinde nekroz olan ve olmayan grup arasında sağkalım farkı bulunmuştur (p=0,002). Nekroz olan grup ortanca 10,3 ay (%95 CI: 7,6-13), nekroz gözlenmeyen grup ortanca 16,2 ay (%95 CI:1,5-30,9) olarak saptanmıştır.

Rezidü durumu ve postKRT temozolamid tedavisinin sağkalım üzerine anlamlı etkisi saptanmazken; ameliyat sonrası KT veya RT almış hastalarda almayanlara göre sağkalım uzun saptanmıştır (12 ay vs 4,9 ay).



Şekil 5. Tümörde nekroz durumuna göre sağkalım eğrisi

5. TARTIŞMA

Glial tümörler primer beyin tümörlerinin yaklaşık %80'ini oluştururlar. Yüksek evreli malign glial tümörlerde total cerrahi rezeksiyon ve kemoradyoterapiye rağmen küratif tedavi başarısı oldukça düşüktür. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2010-2014 yılları arasında MSS tümörü tanılı vakaların değerlendirildiği analizde malign glial tümörlerin görülme sıklığı en çok görülenden en az görülene doğru glioblastome multiforme, malign glioma (NOS), anaplastik astrositom, anaplastik oligodendrogliom olarak saptanmıştır (58). Çalışmamızın sonuçları da bu verilerle uyumludur.

Glioblastome multiforme, malign MSS tümörleri içinde %47'lik oranla en sık görülenidir (58). Glial tümörler içinde GBM oranı %56.1 olup çalışmamızda bu oran %68,4 saptanmıştır. Glial tümörler içinde ikinci sıklıkta diffüz astrositom (%7.7) görülmekte olup bunları sırasıyla malign glioma-NOS (%7.2), anaplastik astrositoma (%6.5) ve oligodendroglioma-anaplastik oligodendroglioma grubu (%5,4) izlemektedir (58).

Glial tümörlerin çoğunluğu serebral hemisfer yerleşimlidir. Çok az bir kısmı beyin dokusu dışında gözlenebilir. Çalışmamızda da literatürdeki bu veriyle uyumlu olarak vakaların %98,7'si tek hemisfer, %0,6'sı bilateral hemisfer, %0,6 sı vertebral yerleşimli saptanmıştır.

Literatürde malign glial tümör insidansının erkeklerde kadınlara göre 1.58 kat daha fazla olduğu belirtilmektedir (58). Çalışmamızda benzer şekilde vakaların % 63,2'sinin erkek, %36,8'sinin kadın cinsiyette olduğu erkek/kadın oranı değerinin 1,7 olduğu gözlenmiştir.

Malign glial tümör grubu içinde en sık gözlenen alt tip olan GBM insidansı 35 yaşından sonra artmaktadır (57). Malign glial tümörlerin ortalama tanı yaşı alt tiplerine göre 36 ile 64 arasında değişmektedir Çalışmamızda malign glial tümörlerin ortalama tanı yaşı 51,2 ± 12,5 saptanmıştır.

Çalışmamızda yüksek ve düşük evreli tümörler arasında rezidü varlığı, nüks durumu, ailede kanser öyküsü, alkol ve sigara kullanımı açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Ailede kanser hikayesinin olmaması literatürde glial tümörlerle ilgili

tanımlanmış risk faktörleriyle uyumlu bulunmuştur. Bu iki grup arasında hemogram ve ast,alt,üre,kreatinin değerleri arasında fark bulunamazken glikoz değerleri arasında anlamlı fark saptanmıştır (p 0,002). Yüksek evreli glial tümörlerde ortanca glukoz değeri daha düşük evreli glial tümörlere göre yüksek bulunmuştur. Yüksek evreli glial tümörlerin agresif özellikleri nedeniyle hızlı büyüme potansiyelleri, tümör çevresinde ödem miktarını artıran bir faktördür. Bu grup hastada tanı anında varolan radyolojik ödem veya klinik kafa içi basınç artışı tablosu çoğunlukla erken dönemde anti ödem amaçlı kortikosteroid tedavisinin başlanmasına neden olur. Sonuçta düşük dereceli glial tümörlere göre daha yüksek miktarlarda verilen kortikosteroid tedavisinin iki grup arasındaki plazma glukoz seviyeleri arasında farkı ortaya çıkardığı düşünülmüştür.

Glioblastome multiforme tanılı hastaların yalnızca %5,5'inin tanıdan sonra 5 yıllık yaşam süresine sahip olduğu bilinmektedir. Diğer glial tümörlerde ki 5 yıllık sağkalım oranları; diffüz astrositomada %50,1, anaplastik astrositomda %29,8, oligodendrogliomada %81,3, anaplastik oligodendrogliomada %56,6, malign glioma-NOS grubunda %49,6 dır (58).

Evre 4 glial tümörlerde ortalama sağkalım süresi 10-12 ay olup çalışmamızda yüksek evreli glial tümörlerde ortanca sağkalım süresi 10,3 ay saptanmış ve bu sürenin literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Glial tümörlerin evrelendirilmesinde kullanılan klasik histopatolojik yöntemler olan nekroz durumu ve ki-67 oranı ile sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanması literatür bulguları ile uyumludur. Histopatolojik nekroz ve artmış ki 67 indeksi yüksek evreli glial tümörlerin bir göstergesidir. Çalışmamızda nekroz olan grupta daha kısa olmak üzere her iki grup arasında anlamlı fark bulunmuştur [Nekroz olan grup ortanca 10,3 ay (%95 CI: 7,6-13), nekroz gözlenmeyen grup ortanca 16,2 ay (%95 CI:1,5-30,9) (p=0,002)].

Çalışmamızda, yüksek evreli glial tümörlerde sık gözlenen nüks ve rezidü varlığının sağkalım üzerine anlamlı etkisi saptanamamıştır. Bu duruma çalışmanın retrospektif olarak yapılması ve dosya kayıtlarından kaynaklanan hatalar neden olmuş olabilir. Ayrıca son yıllarda glial tümörlerin sınıflandırılmasında, prognozunda ve

tedavi yanıtında giderek artan öneme sahip olan bazı moleküler faktörlerin bu duruma katkı sağladığı speküle edilebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma ülkemizde malign glial tümörlerin patolojik alt tiplerinin, histopatolojik özelliklerinin, hasta özelliklerinin, tedaviye yanıt oranlarının ve prognozun değerlendirildiği görece hasta sayısının fazla olduğu bir çalışmadır.

Sonuç olarak bu çalışmanın, yukarıda da bahsedilen, glial tümörlerin tedaviye yanıtını etkileyen MGMT hipermetilasyonu, 1p/19q kodelesyonu, TERT promoter bölge mutasyonu, IDH mutasyonu, PDL-1 ekspresyonu gibi moleküler faktörlerin değerlendirilmeye alınarak genişletilmesi; hasta prognozu ve sağkalım üzerine daha faydalı sonuçlar elde edilmesini sağlayacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Ostrom QT et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012. Neuro Oncol. 2015 Oct;17 Suppl 4:iv1-iv62. Epub 2015 Oct 27.

2. Türkiye Kanser İstatistikleri,2017, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, www.kanser.gov.tr.

3. Diwanji TP, Engelman A, Snider JW, Mohindra P. Epidemiology, diagnosis, and optimal management of glioma in adolescents and young adults, Adolesc Health Med Ther. 2017 Sep 22;8:99-113.

4. Hiroko Ohgaki, Paul Kleihues. Epidemiology and etiology of gliomas, Acta Neuropathol (2005) 109: 93. https://doi.org/10.1007/s00401-005-0991-y.

5. Bondy ML, Lustbader ED, Buffler PA, et al. Genetic epidemiology of childhood brain tumors. Genet Epidemiol 1991; 8:253.

6. Sadetzki S, Bruchim R, Oberman B, et al. Description of selected characteristics of familial glioma patients - results from the Gliogene Consortium. Eur J Cancer 2013; 49:1335.

7. Braganza MZ, Kitahara CM, Berrington de González A, et al. Ionizing radiation and the risk of brain and central nervous system tumors: a systematic review. Neuro Oncol 2012; 14:1316..

8. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Louis, D.N., Perry, A., Reifenberger, G. et al. Acta Neuropathol (2016) 131: 803.

9. Aldape, K., Zadeh, G., Mansouri, S. et al. Glioblastoma: pathology, molecular mechanisms and markers. Acta Neuropathol (2015) 129: 829.

10. Sahm F., Reuss D., et al. Farewell to oligoastrocytoma: in situ molecular genetics favor classification as either oligodendroglioma or astrocytoma. Acta Neuropathol (2014) 128:551–559.

11. Cancer Genome Atlas Research Network, Brat DJ, Verhaak RG, Aldape KD, et al. Comprehensive, integrative genomic analysis of diffuse lower-grade gliomas. N Engl J Med (2015)372:2481–2498.

12. Reuss DE et al., IDH mutant diffuse and anaplastic astrocytomas have similar age at presentation and little difference in survival: a grading problem for WHO. Acta Neuropathol. 2015 Jun;129 (6):867-73. Epub 2015 May 12.

13. Camelo-Piragua S. et al., Mutant IDH1-specific immunohistochemistry distinguishes diffuse astrocytoma from astrocytosis.Acta Neuropathol. 2010 Apr;119 (4):509-11.

14. Visani M. et al, Non-canonical IDH1 and IDH2 mutations: a clonal and relevant event in an Italian cohort of gliomas classified according to the 2016 World Health Organization (WHO) criteria., J Neurooncol. 2017;135 (2):245. Epub 2017 Jul 26.

15. Sung-Hye Park et al., Molecular Testing of Brain Tumor,. Journal of Pathology and Translational Medicine 2017; 51: 205-223.

16. Dang L. et al, Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. Nature. 2010 Jun 17; 465 (7300):966.

17. Yan H, et al., IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. N Engl J Med. 2009;360 (8):765.

18. Cairncross JG,et al., Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. J Natl Cancer Inst. 1998;90 (19):1473.

19. Heidenreich B. et al., TERT promoter mutations and telomere length in adult malignant gliomas and recurrences. Oncotarget. 2015 Apr 30; 6 (12):10617-33

20. Chen C et al., TERT promoter mutations lead to high transcriptional activity under hypoxia and temozolomide treatment and predict poor prognosis in gliomas. PLoS One. 2014; 9 (6):e100297.

21. Yang P et al., Classification based on mutations of TERT promoter and IDH characterizes subtypes in grade II/III gliomas. Neuro Oncol. 2016 Aug; 18 (8):1099-108.

22. Li J, et al., PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer.Science. 1997;275 (5308):1943.

23. Louis DN et al., Pathology and genetics of tumours of the nervous system. In: World Health Organization Classification of Tumours of the Nervous System, Editorial and Consensus Conference Working Group, IARC Press, Lyon, France 2007.

24. Ueki K et al., CDKN2/p16 or RB alterations occur in the majority of glioblastomas and are inversely correlated.Cancer Res. 1996;56 (1):150.

25. van den Bent MJ et al., MGMT promoter methylation is prognostic but not predictive for outcome to adjuvant PCV chemotherapy in anaplastic oligodendroglial tumors: a report from EORTC Brain Tumor Group Study 26951. J Clin Oncol. 2009;27:5881–6.

26. Louis, D. N., et al., (2014) International Society of Neuropathology-Haarlem Consensus Guidelines for Nervous System Tumor Classification and Grading. Brain Pathology, 24: 429–435.

27. Sahm F, Capper D, Jeibmann A, Habel A, Paulus W, Troost D, von Deimling A., Addressing diffuse glioma as a systemic brain disease with single-cell analysis. Arch Neurol (2012) 69:523–526.

28. Kloosterhof NK,et al., Isocitrate dehydrogenase-1 mutations: a fundamentally new understanding of diffuse glioma?Lancet Oncol. 2011;12 (1):83. Epub 2010 Jul 7.

29. NCCN clinical practice guidelines in oncology, Central nervous system cancers, version 1.2017, NCCN.org

30. Mersiha Hadziahmetovic et al. Recent advancements in multimodality treatment of gliomas, Future Oncol. 2011 October; 7 (10): 1169–1183.

31. Trifiletti DM. et al. Prognostic Implications of Extent of Resection in Glioblastoma: Analysis from a Large Database. World Neurosurg. 2017 Jul;103:330-340.

32. Andersen AP, Postoperative irradiation of glioblastomas. Results in a randomized series. Acta Radiol Oncol Radiat Phys Biol. 1978;17 (6):475.

33. Hochberg FH, Pruitt A, Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma. Neurology. 1980;30 (9):907.

34. Frederic Dhermain, Radiotherapy of high-grade gliomas: current standards and new concepts, innovations in imaging and radiotherapy, and new therapeutic approaches. Chin J Cancer. 2014 Jan; 33 (1): 16–24.

35. Van den Bent MJ, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study. Clin Oncol. 2013;31 (3):344.

36. Hegi ME et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. N Engl J Med. 352, 997 – 1003 (2005).

37. Wick W et al. NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. J Clin Oncol. 2009;27 (35):5874.

38. Marchesı, F.et al. Triazene compounds: mechanism of action and related DNA repair systems. Pharmacological research (2007) 56 (4):275-87.

39. Grossman SA. et al, Immunosuppression in patients with high-grade gliomas treated with radiation and temozolomide. Clin Cancer Res. 2011;17 (16):5473. Epub 2011 Jul 7.

40. Friedman HS, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. J Clin Oncol. 2009;27 (28):4733.

41. Taal W, 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. Lancet Oncol. 2014 Aug;15 (9):943-53. Epub 2014 Jul 15.

42. Schmidt F, et al. PCV chemotherapy for recurrent glioblastoma. Neurology. 2006;66 (4):587.

43. Brandes AA, et al. How effective is BCNU in recurrent glioblastoma in the modern era? A phase II trial. Neurology. 2004;63 (7):1281.

44. Song Xue et al. Blocking the PD-1/PD-L1 pathway in glioma: a potential new treatment strategy. J Hematol Oncol. 2017; 10: 81.

45. Wintterle S et al. Expression of the B7-related molecule B7-H1 by glioma cells: a potential mechanism of immune paralysis. Cancer Res. 2003 Nov 1; 63 (21):7462-7.

46. Wilmotte R et al. B7-homolog 1 expression by human glioma: a new mechanism of immune evasion. Neuroreport. 2005 Jul 13; 16 (10):1081-5.

47. Bouffet E, et al. Immune Checkpoint Inhibition for Hypermutant Glioblastoma Multiforme Resulting From Germline Biallelic Mismatch Repair Deficiency. J Clin Oncol. 2016 Jul;34 (19):2206-11. Epub 2016 Mar 21.

48. Blumenthal DT et al. Pembrolizumab: first experience with recurrent primary central nervous system (CNS) tumors. J Neurooncol. 2016;129 (3):453. Epub 2016 Jul 4.

49. Chamberlain MC, Kim BT. Nivolumab for patients with recurrent glioblastoma progressing on bevacizumab: a retrospective case series. J Neurooncol. 2017;133 (3):561. Epub 2017 May 12.

50. Tresa McGranahan et al, History and current state of immunotherapy in glioma and brain metastasis, Ther Adv Med Oncol. 2017 May; 9 (5): 347–368.

51. Van den Bent MJ, et al. A clinical perspective on the 2016 WHO brain tumor classification and routine molecular diagnostics. Neuro Oncol. 2017;19 (5):614.

52. Ostrom QT et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2009-2013. Neuro Oncol. 2016;18 (suppl_5):v1.

53. Zhao H,et al. The prognostic value of MGMT promoter status by pyrosequencing assay for glioblastoma patients' survival: a meta-analysis. World J Surg Oncol. 2016;14 (1):261

54. Sanson M, et al. Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas. J Clin Oncol. 2009;27 (25):4150. Epub 2009 Jul 27.

55. Simon M, et al. TERT promoter mutations: a novel independent prognostic factor in primary glioblastomas. Neuro Oncol. 2015 Jan;17 (1):45-52.

56. Nonoguchi N, et al. TERT promoter mutations in primary and secondary glioblastomas. Acta Neuropathol. 2013 Dec;126 (6):931-7.

57. Kathleen R. Lamborn et al. Prognostic factors for survival of patients with glioblastoma: Recursive partitioning analysis. Neuro-oncol. 2004 Jul; 6 (3): 227–235.

58. Quinn T Ostrom et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2010–2014. Neuro-Oncology, Volume 19, Issue suppl_5, 6 November 2017, Pages v1–v88,

59. Stupp R et al, Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med. 2005;352 (10):987.

60. Stupp R 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. Lancet Oncol. 2009;10 (5):459. Epub 2009 Mar 9.

ÖZGEÇMİŞ

Fatma Betül ASAN, 1988 yılında İstanbul'da doğdu. İlköğrenimini Çapa Atatürk İlköğretim okulunda; lise dönemini Çapa Anadolu Öğretmen Lisesi'nde tamamladı. 2005- 2011 yılları arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimini tamamladı. 2013 yılında Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Atatürk Eğitim Araştırma hastanesinde İç Hastalıkları ihtisasına başlamış olup asistan doktor olarak görevine devam etmektedir.