

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**ERİŞKİN GLİAL TÜMÖR HASTALARINDA PROGNOZU ETKİLEYEN  
EPİDEMİYOLOJİK VE MOLEKÜLER BELİRTEÇLERİN İZLENMESİ:  
PROSPEKTİF-RETROSPEKTİF TEZ ÇALIŞMASI**

**Dr. Eyüp BAYATLI**

**NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA  
2020**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**ERİŞKİN GLİAL TÜMÖR HASTALARINDA PROGNOZU ETKİLEYEN  
EPİDEMİYOLOJİK VE MOLEKÜLER BELİRTEÇLERİN İZLENMESİ:  
PROSPEKTİF-RETROSPEKTİF TEZ ÇALIŞMASI**

**Dr. Eyüp BAYATLI**

**NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Hasan Çağlar UĞUR**

**ANKARA  
2020**

## KABUL ve ONAY

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

### ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: EYÜP BAYATLI	Sınav tarihi: 13. / 05 / 2020
Anabilim/Bilim Dalı	: BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ABD	
Tez Danışmanı	: PROF.DR.HASAN ÇAĞLAR UĞUR	


II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER		
Tezin Başlığı: ERİŞKİN GLİAL TÜMÖR HASTALARINDA PROGNOZU ETKİLEYEN EPİDEMİYOLOJİK VE MOLEKÜLER BELİRTEÇLERİN İZLENMESİ: PROSPEKTİF-RETROSPEKTİF TEZ ÇALIŞMASI		
Tezin Niteliği:	<input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi	<input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	<input checked="" type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3

III. KARAR		
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak		
<input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne		
<input type="checkbox"/> Reddine		
<input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine		
<input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği	<input type="checkbox"/> Oy çokluğu	ile karar verilmiştir.


IV. AÇIKLAMALAR		
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız		

  
PROF.DR.ŞÜKRÜ ÇAĞLAR  
Jüri Başkanı

Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı

  
PROF.DR.HASAN ÇAĞLAR UĞUR  
Jüri Üyesi

Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı

  
PROF.DR.HAKAN EMMEZ  
Jüri Üyesi

Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, beceri ve deneyimleriyle bana yol gösteren başta bölüm başkanımız Prof. Dr. Şükrü Çağlar olmak üzere, tez danışmanım Prof. Dr. Hasan Çağlar Uğur'a ve tüm Nöroşirürji kliniğimiz öğretim üyelerine,

Asistanlık sürecimin öncesinden başlayarak cerrahi bilgi ve yeteneklerimin gelişmesine eşsiz katkıları olan çok değerli ağabeylerim Doç. Dr. Gökmen Kahiloğulları, Doç. Dr. Melih Bozkurt, Doç. Dr. İhsan Doğan ve Doç. Dr. Ümit Eroğlu'na,

Ameliyathanenin yanısıra dışarıda da "Ağabey" olmanın ne olduğunu O'nda görerek öğrenmeye çalıştığım ağabeyim Doç. Dr. Onur Özgür'al'a

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, hepsinden bir şeyler öğrendiğim değerli asistan arkadaşlarım, hemşirelerimiz ve kliniğimizin tüm çalışanlarına,

İstatistiksel analizlerin yapılmasında büyük emek veren Nazmiye Kurşun'a,

Bu çalışmanın tamamlanmasında büyük katkıları olan Hem. Sabriye Tosunoğlu ve Dr. Nurhan Tokdemir'e,

Hayatımın her anında sevgi ve desteklerini yanımda hissettiğim, emekleriyle bu günlere gelmemi sağlayan özellikle fedakâr annem ve ikizim Mehmet olmak üzere aileme,

Hayatıma girdiği andan itibaren varlığı ile renk katan, en yakınım, hayat arkadaşım Merve'ye,

Akıl ışığında sorgulayarak yaşamamı öğütleyen ve Nöroşirürjien olmama neden olan Prof. Dr. Yücel Kanpolat'ı rahmet ve minnet ile anarak teşekkür ederim.

Dr. Eyüp BAYATLI  
Mayıs 2020, Ankara

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
KABUL ve ONAY .....	i
TEŞEKKÜR .....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	vii
TABLolar DİZİNİ .....	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. GLİOMLARDA GENETİK RİSK FAKTÖRLERİ .....	3
2.2. GLİOMLARDA GENETİK DIŞI BİLİNEN ve OLASI RİSK FAKTÖRLERİ .....	3
2.3. DSÖ SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TÜMÖRLERİ SINIFLAMASI .....	5
2.3.1. DSÖ SSS Tümörleri 2016 Sınıflamasında Yenilikler .....	6
2.4. TEMEL MOLEKÜLER BELİRTEÇLER.....	7
2.4.1. IDH Mutasyonu.....	7
2.4.2. 1p/19q Delesyonu .....	8
2.4.3. TERT ve ATRX Mutasyonları .....	8
2.4.4. TP53 Mutasyonları .....	9
2.4.5. Moleküler Tanı Testleri.....	10
2.5. YENİ DSÖ SSS TÜMÖRLERİ SINIFLAMASINDA GLİAL TÜMÖRLER .....	10
2.5.1. Difüz Düşük Dereceli Glial Tümörler.....	10
2.5.1.1. IDH Mutant Astrositomlar ve Oligodendrogliomlar .....	11
2.5.2. Glioblastoma Multiforme.....	11
2.5.2.1. IDH Mutant Glioblastoma Multiforme .....	12
2.5.2.2. IDH Wild Tip Glioblastoma Multiforme .....	12
2.6. O <sup>6</sup> -METİLGUANİN-DNA METİLTRANSFERAZ (MGMT).....	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	15
3.1. ÇALIŞMANIN YAPILDIĞI YER .....	15

3.2. OLGULARIN SEÇİLME ve DIŞLANMA KRİTERLERİ .....	15
3.3. ÇALIŞMA PLANI .....	15
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	17
4. BULGULAR.....	19
4.1. GENEL BULGULAR .....	19
4.2. DEMOGRAFİK VERİLER .....	19
4.3. ÖZGEÇMİŞ VERİLERİ.....	20
4.4. PATOLOJİ SONUÇLARI .....	24
4.5. OLASI RİSK FAKTÖRLERİ İLE İLGİLİ VERİLER .....	26
4.6. SAĞKALIM İLİŞKİLİ SONUÇLAR.....	28
5. TARTIŞMA .....	34
6. SONUÇLAR .....	48
ÖZET .....	49
SUMMARY .....	50
KAYNAKLAR .....	51
EKLER.....	71
EK-1: Hasta Bilgi Formu .....	71

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b><math>\alpha</math>-KG</b>	: Alfa Ketoglutarat
<b>ALT</b>	: “Alternative lengthening of telomeres”
<b>ATRX</b>	: Alfa Talasemi/Mental Retardasyon Sendrom X-Linked
<b>CCDC26</b>	: Coiled-coil domain containing 26
<b>CDKN2A</b>	: Siklin-bağımlı Kinaz Inhibitör 2A
<b>CDKN2B</b>	: Siklin-bağımlı Kinaz Inhibitör 2B
<b>cIMPACT-NOW</b>	: Santral sinir sistemi tümörleri taksonomisine moleküler ve pratik yaklaşım bilgilendirme konsorsiyumu
<b>D-2-HG</b>	: D-2-Hidroksiglutarat
<b>DDDG</b>	: Difüz Düşük Dereceli Gliom
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>EGFR</b>	: Endotelyal büyüme faktörü reseptörü
<b>EPIC</b>	: Prospektif Avrupa Kanser ve Beslenme Araştırması
<b>FISH</b>	: Floresan in Situ Hibridizasyon
<b>FUBP1</b>	: Far Upstream Element-Binding protein 1
<b>GBM</b>	: Glioblastoma Multiforme
<b>GFAP</b>	: Glial Fibriler Asidik Protein
<b>GTR</b>	: Gross total rezeksiyon
<b>GWAS</b>	: Genom-Wide Association Çalışması
<b>IDH</b>	: İzositrat Dehidrogenaz
<b>IDHm</b>	: İzositrat Dehidrogenaz Mutant tümör
<b>IDHwt</b>	: İzositrat Dehidrogenaz-Wild-Tip Tümör
<b>IARC</b>	: Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı
<b>ISN</b>	: Uluslararası Nöropatoloji Topluluğu
<b>KT</b>	: Kemoterapi
<b>MGMT</b>	: O <sup>6</sup> -Metilguanin DNA Metiltransferaz
<b>MLPA</b>	: Multipleks Ligasyon-bağımlı Prob Amplifikasyonu
<b>MS-PCR</b>	: Metilasyon spesifik polimeraz zincir reaksiyonu

<b>NEC</b>	: Not Elsewhere Classified; başka yerde sınıflandırılmamış
<b>NOS</b>	: “Not Otherwise Specified”; başka türlü özelleştirilememiş
<b>NSAİ</b>	: Steroid olmayan anti-enflamatuvar ilaç
<b>OS</b>	: Genel sağkalım; “Overall survival”
<b>P53</b>	: Tümör Baskılayıcı Protein 53
<b>PFS</b>	: Progresyonsuz sağkalım; “Progression free survival”
<b>PCV</b>	: Procarbazine, Carmustine, Vincristine
<b>PHLDB1</b>	: Plekstrin homoloji-benzeri domain, familya B, üye 1
<b>psPD</b>	: Psödoprogresyon
<b>PTEN</b>	: Fosfataz ve Tensin Homolog
<b>RF-EMF</b>	: Radyofrekans elektromanyetik alan
<b>RT</b>	: Radyoterapi
<b>RTEL1</b>	: Telomer uzama helikazı düzenleyicisi
<b>SNPs</b>	: Tek nükleotid polimorfizm
<b>SSS</b>	: Santral Sinir Sistemi
<b>TCA</b>	: Trikarboksilik Asit Döngü
<b>TCGA</b>	: Kanser Genom Atlası
<b>TERT</b>	: Telomeraz Revers Transkriptaz
<b>TMZ</b>	: Temozolamid
<b>TP53</b>	: Tümör protein p53
<b>VKİ</b>	: Vücut kitle indeksi
<b>VZV</b>	: Varisella Zoster Virüs
<b>WHO</b>	: World Health Organisation, Dünya Sağlık Örgütü

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Şekil 1.</b> Gliom vakalarında tümör lokalizasyonunda sağ / sol taraf seçiminin progresyonsuz sağkalım üzerine etkisi; Kaplan-Meier eğrileri.....	29
<b>Şekil 2.</b> Gliom vakalarında tümör lokalizasyonunda sağ / sol taraf seçiminin genel sağkalım üzerine etkisi; Kaplan-Meier eğrileri .....	29
<b>Şekil 3.</b> DSÖ 2016 Moleküler/Genetik verilerine göre sınıflanmış gliom tanı gruplarının Kaplan-Meier progresyonsuz sağkalım eğirileri.....	31
<b>Şekil 4.</b> DSÖ 2016 Moleküler/Genetik verilerine göre sınıflanmış gliom tanı gruplarının Kaplan-Meier genel sağkalım eğirileri .....	31
<b>Şekil 5.</b> DSÖ 2016 tümör derecesi verilerine göre sınıflanmış gliom vakalarının Kaplan-Meier progresyonsuz sağkalım eğirileri.....	32
<b>Şekil 6.</b> DSÖ 2016 tümör derecesi verilerine göre sınıflanmış gliom vakalarının Kaplan-Meier genel sağkalım eğirileri.....	33

## TABLolar DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 1:</b> Tanı ve Derece Gruplarına göre Yaş-Cinsiyet Dağılımı .....	20
<b>Tablo 2:</b> Gliom Vakalarında Hastaneye Başvuru Semptomları .....	20
<b>Tablo 3:</b> Gliom Vakalarında Kan Grubu Dağılımı .....	21
<b>Tablo 4:</b> Gliom Vakalarında Aile Öyküsü .....	22
<b>Tablo 5:</b> Gliom Vakalarında Eğitim Durumu .....	22
<b>Tablo 6:</b> Gliom Vakalarında Gelir Durumu .....	22
<b>Tablo 7:</b> Gliom Vakalarında Kronik Hastalık Dağılımı .....	23
<b>Tablo 8:</b> Gliom Vakalarında Spor Yapma Alışkanlığı .....	24
<b>Tablo 9:</b> Gliom Vakalarında Tümör Lokalizasyonu .....	24
<b>Tablo 10:</b> DSÖ 2016 Moleküler/Genetik Verilerine göre Sınıflanmış Gliom Tanı Grupları ve Moleküler/Genetik Parametrelerin Dağılımı .....	25
<b>Tablo 11:</b> DSÖ 2016 Verilerine göre Sınıflanmış Tümör Dereceleri ve Moleküler/Genetik Parametrelerin Dağılımı .....	25
<b>Tablo 12:</b> Gliom Vakalarında Antropometrik Ölçümler .....	27
<b>Tablo 13:</b> DSÖ 2016 Sınıflaması Tanı Grupları ve Derecelere göre Progresyonsuz (PFS) ve Genel Sağkalım (OS) Verileri .....	30

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Primer santral sinir sistemi (SSS) tümörleri yüksek mortalite ve morbidite oranları ile ciddi bir sağlık sorunu olma durumunu korumaktadır. Primer SSS tümörleri tüm neoplazilerin %1-2'sini, kanserden ölümlerin %2.7'sini oluşturur (99,143). Primer malign beyin ve sinir sistemi tümörlerinin tüm yaşları kapsayan genel insidansı 7.27/100.000 olarak bildirilmiştir (112). Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) 2015 yayın verilerine göre dünyada 256.213 beyin ve sinir sistemi kanseri vakası olup bu da tüm kanser olgularının %1.8'i; 189.394 ölüm sayısı ile kansere bağlı ölümlerin %2.3'ünü oluşturur (45).

Türkiye'deki istatistiksel veriler ancak son 10 yıl içerisinde göreceli olarak güvenilir olabilecek düzeye ulaşabilmiştir. Sağlık Bakanlığı verilerine göre beyinden kaynaklanan kanserler erkeklerde en sık rastlanan 8., kadınlarda ise 10. kanser türüdür (42). Sinir sistemi kanserlerine bağlı ölüm oranı da 3.3/100.000 olarak bildirilmiştir (151).

Gliomlar en sık primer SSS tümörleri olup yıllık insidansı Amerika Birleşik Devletleri'nde 6.6/100.000 olarak bilinmektedir (112). Bu tümörler tüm primer SSS tümörlerinin %27'sini oluştururken primer SSS malign tümörlerinin de %80'ini oluşturur. Tüm gliomların %70'i astrositomalardan oluşurken bunların en yaygın olanı Glioblastoma Multiforme (GBM)'dir (112). Yeni tanı almış gliom vakalarının yaklaşık yarısı GBM olup ortalama sağkalımı 12-17 ay ile en malign beyin kanseri türüdür (112). Malign beyin tümörü tanısı konduktan sonra 5 yıllık sağkalım oranı %34.4'dır.

Son yıllarda bu tümörlerin moleküler ve genetik profillerinin anlaşılmasına yönelik veriler artsa da etiyoloji hususu bilinmezliğini korumaktadır. Moleküler/genetik risk yükünün yanında iyonize/non-iyonize radyasyon, kimyasal maruziyeti (pestisit, ağır metal vb.), alkol/tütün kullanımı, diyet, ilaç kullanımı, fiziksel faktörler, enfeksiyonlar ve hastalıklar gibi birçok faktörün SSS tümörleri veya özellikle gliom ile ilişkileri araştırılmıştır.

Bu çalışmanın amacı düşük insidansına rağmen yüksek mortalite ile seyreden heterojen bir tümör grubunu temsil eden gliom vakalarının erişkin hasta popülasyonunda etiyolojik açıdan araştırılması ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2016 SSS Tümörleri sınıflamasının prognostik değerinin araştırılmasıdır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. GLİOMLARDA GENETİK RİSK FAKTÖRLERİ

Gliom vakalarında %5-10 oranında aile öyküsü bildirilmiş olup Nörofibromatozis, Li-Fraumeni, Turcot's sendromu gibi bazı kalıtsal sendromlarla ilişkili olabilecekleri bildirilmiştir. Ancak bunun genetik temellerine yönelik araştırmalar bazı sonuçlara ulaşmışsa da henüz bilinmeyen yönleri ağırlığını korumaktadır.

Gen ilişkili çalışmalar onkogenез ile ilgili temelde 4 yolak üzerinde durmuştur. Bunlar DNA tamiri, hücre döngüsü, enflamasyon ve metabolizmadır. Genom-Wide Association Çalışması (GWAS) protokolü ile yapılan 5 farklı analiz sonucunda gliom riskini artırdığı saptanan 7 farklı genomik değişken tespit edilmiştir. Bunlar Telomeraz Revers Transkriptaz (TERT), epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), coiled-coil domain containing 26 (CCDC26), siklin bağımlı kinaz inhibitör 2B (CDKN2B), Plekstrin homoloji-benzeri domain, familya B, üye 1 (PHLDB1), tümör protein p53 (TP53) ve Telomer uzama helikazı düzenleyicisi (RTEL1) (111).

Söz konusu değişkenlerden TERT, EGFR, TP53 ve RTEL1'in tüm gliom tiplerinde artışa neden olduğu; CCDC26, CDKN2B ve PHLDB1'in ise belirli tip tümörlerin veya tümör derecelerinin oluşmasını artırdığı saptanmıştır. CCDC26 ve PHLDB1'in her ikisi de İzositrat Dehidrogenaz (IDH) mutant tümörler ile ilişkili; CDKN2B ise genel astrositik tümörlerle bağlantılı bulunmuştur (100,111).

### 2.2. GLİOMLARDA GENETİK DIŞI BİLİNEN ve OLASI RİSK FAKTÖRLERİ

Gliomların çevresel faktörler (coğrafi, cinsiyet, yaşam tarzı vb.) bağlamında heterojen dağılımı bu konuda farklılıkların nedeninin araştırılmasını gerekli kılmıştır. Literatürde radyasyon, pestisit maruziyeti, maternal Nitröz-bileşenlerinin tüketimi,

gebelik süresince folik asit desteği, fetal gelişim, enfeksiyon belirteçleri ve immünolojik faktörler gibi olası risk faktörleri incelenmiştir.

Beyin malignite insidansı Avrupa'da (yıllık 5.5/100.000 kişi) ve genel olarak gelişmiş ülkelerde daha sık görülürken Hindistan, Filipinler gibi bölgelerde daha seyrek görülür (137). Malign beyin tümörleri beyaz ırkta ve erkeklerde daha sık; cinsiyet farkı düşük dereceli vakalarda daha az belirgindir.

İyonize radyasyon nöroonkogenezi ile ilişkisi kanıtlanmış tek risk faktörüdür. Başka bir malignite nedeniyle kraniyal radyoterapi (RT) alan çocuklarda 7 kat artmış ikincil SSS malignite riski bildirilmiştir (108,140). Bu popülasyonda menenjiom ve gliom vakaları daha çok görülürken 5 yaşından önce RT almış hastalarda ve genellikle tanı sonrası 7-9. yılda (ortanca) ortaya çıkmaktadır (108). Benzer şekilde non-iyonize radyasyon ve elektromanyetik alan ile ilgili çalışmalar da farklı sonuçlar vermiştir.

Non-iyonize radyasyon ise iyonize radyasyona göre çok daha küçük enerji ile, yüklü iyonlar oluşturmak yerine molekül ve atomların döngüsel, titreşimsel, veya elektronik değerliğini değiştirme prensibi üzerine kurulu bir enerji çeşitidir. Elektromanyetik alan oluşturan dalgalara örnek olarak radyo dalgaları, mikro dalgalar, kızıl ötesi, görülebilir ışık ve mor ötesi (kısmen) verilebilir. Elektromanyetik alan maruziyeti ve cep telefonu kullanımının gliom riskini artırdığı yönünde sonuçlar bildirilmiş olsa da bu konuda da kesin sonuçlara varılamamıştır.

Yüksek doğum tartısı, baba mesleğinin tarım veya elektrik/elektronik sektörü ile ilişkili oluşu, uzun boy gibi faktörlerin gliom riskini artırdığı; insülin direncini kıran aktivite ve alışkanlıkların bu riski azalttığı bildirilmiştir (104,162). Yine işlenmiş kırmızı etin gliom riskini artırırken antioksidan beslenmenin bu riski azalttığı saptanmıştır (32,59,160). Çay ve kahve tüketimi ile ilgili her iki yönde farklı sonuçlar bildiren çalışmalar mevcuttur (48).

### 2.3. DSÖ SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TÜMÖRLERİ SINIFLAMASI

Günümüzde gliom sınıflandırmasında en sık kullanılan kriterler WHO (World Health Organisation) - DSÖ tarafından önerilmiştir. İlk sistematik sınıflamaya yönelik kabul görmüş çalışma 1926 yılında Cushing ve Bailey'e aittir. Daha sonra 1979'da ortaya konulan ilk DSÖ SSS tümörleri sınıflaması 1993, 2000, 2007 ve son olarak 2016 yılında revize edilmiştir (89). Revizyon öncesi kullanılan sınıflama temelde ışık mikroskobu ile elde edilen anaplazi, nükleer atipi, hücresel pleomorfizm ve mitoz gibi histolojik bulgulara dayanmakta idi (25,46,70). Anaplazi ölçüsü başta olmak üzere bazı kriterler de kullanılarak prognozla ilişkili olduğu varsayılan; en iyi prognoz Derece I, en kötü prognoz Derece IV'de olmak üzere 4 tümör derecesi tanımlanmıştır. Ancak bu sistem özellikle difüz infiltratif gliomlarda "gözlemcilerarası farklılıklar" ile ilişkili bulunmuştur (153). Bu nedenle sonraki çalışmalarda gliom sınıflamasında moleküler belirteçlerin eklenmesinin prognozu daha iyi yansıtabileceğini göstermiştir (12,149).

DSÖ tümör sınıflamasının 2000 yılında yayınlanmış 3. revizyonunda genetik biyo-belirteç profillerinin sınıflamada yardımcı olabileceğine işaret edilmiştir. Genom kanser atlasında (TCGA) elde edilen geniş serili veriler ve özellikle DSÖ derece II-IV tümörlerde tekrarları tespit edilen genetik ve epigenetik farklılıklar bu tümörlerde moleküler ve prognostik alt sınıfların tanımlanmasına yardımcı olmuştur (17,110,157). TCGA analizlerinde DNA metilasyon, DNA kopya sayısı değişkenleri ve DNA tek nükleotid değişkenlerinden elde edilen çokboyutlu ölçeklendirme verilerine göre bazı tümör gruplarının 2 boyutlu düzlemde beraber kümelenmeleri fark edilmiştir (10). Söz konusu kümelenmeyi etkileyen genomik faktörlerin IDH mutasyon durumu, CpG ada metilatör fenotip (CIMP), Kromozom 7 polizomisi, Kromozom 10 monozomisi ve Kromozom 1p ve 19q kodelesyonu olduğu belirlenmiştir (10). Son sınıflama bu değişkenler üzerinden şekillenmiştir.

### 2.3.1. DSÖ SSS Tümörleri 2016 Sınıflamasında Yenilikler

Moleküler farklılıklar ilk olarak İzositrat Dehidrogenaz (IDH 1 ve 2) genlerinde (sırasıyla kodon 132 ve 172), 1p ve 19q kromozomlarında ve O<sup>6</sup>-Metilguanin DNA Metiltransferaz (MGMT) enzimini kodlayan genlerde saptanmıştır. DSÖ 2016 sınıflaması geleneksel histopatolojik bulguları ve moleküler verileri bir araya getiren “entegre edilmiş” tanı kavramını gündeme taşımıştır (86,89,122). Örnek olarak 2016 sınıflaması öncesi histopatolojik olarak Oligodendrogliom tanısı alan bir vaka moleküler/genetik olarak IDH mutant (IDHm), 1p/19q intakt; ATRX ve TP53 mutant saptanması üzerine artık astrositom olarak kabul edilmektedir. Genetik moleküler profilin prognozu tahmin etme ve tedavi planında histopatolojiden daha belirleyici olacağı bildirilmiştir.

DSÖ 2016 sınıflamasındaki en büyük değişikliklerden biri tüm difüz gliomların genel “difüz astrositik ve oligodendroglial tümörler” çatısı altında birleştirilmesidir. Bu başlık altında moleküler değişkenler DSÖ Derece II ve III tanılarını yönlendirmekte; IDHm veya IDH-Wild tip (IDHwt) difüz astrositom, IDHm veya IDHwt anaplastik astrositom, IDHm ve 1p/19q kodelesyonlu Oligodendrogliom ve IDHm ve 1p/19q kodelesyonlu anaplastik oligodendrogliom tanılarını ayırmıştır (89). Bir diğer husus da moleküler verilere göre astrositom veya oligodendrogliom olarak ayrılabilen oligoastrositoma tanısının artık kullanılmamasıdır. Ayrıca protoplazmik astrositom ve fibriler astrositom tanıları son sınıflandırmadan kaldırılmıştır.

Son sınıflandırmada ek olarak 3 yeni gliom antitesi gündeme getirilmiş olup bunlar Difüz orta hat gliomu- H3-K27M mutant; Anaplastik pleomorfik astrositom ve ependimom-RELA-füzyon pozitif olarak belirlenmiştir (86). Epiteloid glioblastoma da IDHwt Glioblastoma'nın provizyonel yeni bir varyantı olarak önerilmiştir. Difüz orta hat gliomu- H3-K27M mutant; lizin-metiyonin mutasyonu sonucu etkilenen H3F3A, HIST1H3B veya HIST1H3C genlerinde kodon 27 varlığı olarak tanımlanmıştır (86). Anaplastik pleomorfik astrositom ise her mikroskopik 10 büyük büyütmede 5 ve üstü mitozaya sahip pleomorfik ksantoastrositom görünümü olarak kabul edilmiştir (86,87). RELA-füzyon pozitif ependimomlar da çocuklarda supratentorial

ependimomların çoğunu oluşturup histopatolojiden bağımsız olarak kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (114).

Gliomatozis serebri son sınıflandırmada farklı bir antite olarak değerlendirilmekten çıkarılmış, IDHm veya IDHwt gliom vakalarında görülebilecek nadir bir “büyüme paterni” olarak kabul edilmiştir.

## **2.4. TEMEL MOLEKÜLER BELİRTEÇLER**

Son DSÖ sınıflamasına göre SSS tümörleri IDH, 1p/19q, TP53, TERT, Alfa Talasemi/Mental Retardasyon Sendrom X-Linked (ATRX), EGFA biyo-belirteçlerinde mutasyon, delesyon ve upregülasyon gibi açılardan değerlendirilerek histopatolojinin yanısıra moleküler olarak da gruplanmıştır. Öte yandan “not otherwise specified” yani önerilen sınıflama dâhilinde, hiçbir şekilde özelleştirilemeyen tümörler NOS (tanımlanmamış), bir başka deyişle tanının sadece histolojik bulgulara dayandığı grup olarak ayrılmıştır.

### **2.4.1. IDH Mutasyonu**

İzositrat Dehidrogenaz hücrenin Krebs / Trikarboksilik Asit (TCA) döngüsünde geridönüşümsüz bazı basamakları kontrol eden enzimlerdendir. Bu enzimlerin IDH1 (kodon 132; sitoplazmik) ve IDH2 (kodon 172; mitokondrial) mutasyonları bu proteinlerin substrat olan İzositrat’a bağlanma kapasitelerini ve alfa-Ketoglutarat’a ( $\alpha$ -KG) çevrimini azaltır. Mutant IDH proteinleri ayrıca yeni bir enzimatik aktivite kazanarak  $\alpha$ -Ketoglutarat’ın “onkometabolit” olarak adlandırılan D-2-Hidroksiglutarat’a (D-2-HG) çevrilmesini; bunun hücrelerde yaklaşık 50 kat artarak birikmesine neden olur. Bu da  $\alpha$ -KG-bağımlı deoksijenazların inhibisyonuna (Kanonikal mutasyon) neden olarak atipik DNA ve Histon metilasyonuna, “Gliom CpG-ada metilator fenotip” (G-CIMP) olarak bilinen CpG adalarının geniş çapta hipermetilasyonu fenomenine neden olur (109).

IDHm astrositik tümörlerde bu mutasyonlar muhtemel en erken genetik oluşumlardan biridir. Ancak fare deneylerinin sonuçları bu mutasyonların tümörögenesis için tek başına yeterli olamayacağı yönündedir (132). Bu tümörler TP53 ve ATRX gibi çoklu “vuruş” a gereksinim duyarlar. IDH1 mutasyonlarının difüz gliyal tümör dereceleri ile ters ilişkili olarak derece II’de %71, derece III’de %64, derece IV’de ise %6 oranında görülebildiği bildirilmiştir (158). IDH1 mutasyonlarına çok daha sık rastlanması ve daha yaygın test edilmesi nedeniyle bu çalışmanın bundan sonraki kısmında kısaca IDH ile kastedilen enzim sitoplazmik olan IDH1 varyantı anlamında kullanılacaktır.

#### **2.4.2. 1p/19q Delesyonu**

Genetik materyalin kromozom 1p ve 19q’de kombine kaybı sıklıkla oligodendrogliyal tümörlerde görülür ve iyi prognozla ilişkilidir. Bu kombine delesyonun anaplastik oligodendrogliyal tümörlerin %23-46’sında; anaplastik astrositomların ise %10-15’inde saptandığı bildirilmiştir (128). Bu genetik materyal kaybının ayrı ayrı oluşunun prognoz üzerinde etkisi olmadığı bilinirken kodelesyonu olan vakaların neredeyse tamamının aynı zamanda IDH1/2 mutasyonunu barındırdığı saptanmıştır (128).

1p/19q durumunun değerlendirilebileceği floresan in-situ hibridizasyon (FISH), mütipleks ligasyon-bağımlı prob amplifikasyonu (MLPA), karşılaştırmalı genomik hibridizasyon, kromojenik in situ hibridizasyon, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) temelli mikrosatellit analiz, sonraki jenerasyon sekanslama ve kromozomal mikroarray gibi farklı metotlar kullanılabilir (36,165,168). Sonuçların sorgulanabileceği durumlarda farklı yöntemlerle değerler karşılaştırılabilir.

#### **2.4.3. TERT ve ATRX Mutasyonları**

Gliom sınıflandırması ve prognozu ile ilgili olduğu düşünülen diğer önemli genler TERT ve ATRX genleridir. TERT promotor mutasyonları artmış telomeraz

aktivitesi ile sonuçlanıp birçok tümörde varlıkları bildirilmiştir (69). TERT promotör mutasyonları primer GBM’de saptanan en sık genetik mutasyon olarak glioblastomların %70-83’ünde, Oligodendrogliomların %74-78’inde; astrositomların ise %10-25’inde bulunur (40,69). TERT mutasyonları IDHm gliom olgularında iyi prognozla; Wild tip gliom veya unmetile MGMT’li GBM olgularında kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (115).

ATRX geni derece II-III astrositomların ve ikincil GBM’lerin yaklaşık %75’inde saptanırken pür oligodendrogliom ve primer GBM’lerde nadirdir (116). ATRX mutasyonları yüksek oranda IDH ve TP53 mutasyonları ile ilişkili olup bu hastalar daha genç olma ve anlamlı olarak daha uzun sağkalım gösterme eğilimindedirler (144). IDHm astrositik gliomların çoğunda ATRX kaybı mevcutken, Oligodendrogliomlarda ATRX ekspresyonu korunur.

ATRX mutasyonları ile “alternative lengthening of telomeres” (ALT) mekanizmaları aktive duruma geçtiğinden çoğu astrositom vakasında ATRX mutasyonları TERT mutasyonları ile birliktelik göstermez (53). Derece II-III astrositomların ve GBM’lerin yaklaşık %75’inde telomerazdan bağımsız olan bu telomer devamlılığı yoluyla aktive olur (163).

#### **2.4.4. TP53 Mutasyonları**

TP53 bir tümör baskılayıcı gen olup 17p13.1 lokusunda bulunur ve p53 nükleer proteinini kodlar. p53 proteini “genom gardiyanı” olarak bilinen bir tümör baskılayıcıdır. Olası TP53 mutasyonlarının büyük çoğunluğu (%75) “yanlış anlama; missense” mutasyonudur. Astrositomlarda çok daha yüksek oranda olmak üzere hem astrositom hem de oligodendrogliom vakalarında görülür.

Derece II ve III astrositik tümörler yüksek oranda TP53 mutasyonu ve/veya p53 over ekspresyonu (%94) gösterirken bu mutasyonlar oligodendrogliom ve derece I tümörlerde oldukça nadirdir (115).

### 2.4.5 Moleküler Tanı Testleri

Gliomların mikroskopik değerlendirilmesinde geleneksel olarak kullanılan immünohistokimyasal belirteçler fibriler asidik protein (GFAP), oligodendrosit lineage transkripsiyon faktör 2 (OLIG2), mikrotübül-ilişkili protein 2 (MAP2) ve epitelyal membran antijen (EMA)'dır (86). Ki-67 (MIB-1) de proliferasyon aktivitesini gösteren bir belirteç olup immün boyama ile saptanır.

Moleküler belirteçler formalin ile tespit edilmiş parafine gömülü materyaller üzerinde immünohistokimya, FISH ve DNA sekanslama gibi farklı teknikler kullanılarak çalışılabilir. IDH R132H immünohistokimya tetknikleri ile; 1p/19q delesyonu ise genellikle in situ hibridizasyon veya PCR bazlı analizlerle tespit edilir.

DSÖ 2016 sınıflaması tanıya yardımcı immün boyama spektrumunu genişletmiştir. Bu yöntemle %90 vakada IDH mutasyonu varlığı saptanabilirken geri kalan %10'luk grupta moleküler analizlere gereksinim olur.

ATRX ve p53'ün nükleer ekspresyonuna yönelik immünohistokimyasal boyama yine kullanılabilen tekniklerdendir.

## 2.5. YENİ DSÖ SSS TÜMÖRLERİ SINIFLAMASINDA GLİAL TÜMÖRLER

### 2.5.1. Difüz Düşük Dereceli Glial Tümörler

DSÖ derece II ve III gliomları son sınıflama revizyonunda "düşük dereceli gliomlar" başlığı altında birleştirmiş olup bu tümörler moleküler-genetik profillerine göre IDHm ve 1p/19q kodelesyonlu, IDHm ve 1p/19q kodelesyonu olmayan; IDHwt şeklinde tiplendirilmiştir.

Difüz düşük dereceli gliomlar (DDDG) daha çok genç yaştaki erişkinleri etkileyip yüksek dereceli gliomlara göre daha iyi seyirlidir. Ortalama 5 yıllık sağkalım %59.9; 10 yıllık sağkalım %42.6 ve 20 yıllık sağkalım %26'dır (23). Ortanca sağkalım 1p/19q kodelesyonu olan Oligodendrogliom hastalarında 5-15 yıl arasındadır (75,155). 1p/19q kodelesyonu ve IDH mutasyonu iyi tedavi yanıtı ve uzun sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (24). 1p/19q kodelesyonu özellikle anaplastik gliomlarda

Procarbazine, Carmustine, Vincristine (PCV) kemoterapisinin eklenmesinden duyulacak faydayı tahmin etmeye yönelik bağımsız bir biyo-belirteç olarak bildirilmiştir (16,154).

Derece II'den III'e veya IDHm GBM'e progresyonda rol oynayan genetik etkileşimler çeşitlilik göstermekte olup CDKN2A ve CDKN2B'yi kapsayan Kromozomal 9p21 delesyonlarını; 19q delesyonu gibi değişiklikleri içerir. Bu süreçte ayrıca bir proto-onkogen olan MYC ve reseptör tirozin kinaz (RTK)/RAS/PI3K yollarının aktivasyonu gibi mekanizmalar da rol oynar.

#### **2.5.1.1. IDH Mutant Astroitomer ve Oligodendrogliomer**

Oligodendrogliomer IDH mutasyonlu ve 1p/19q kodelesyonlu difüz gliomer olarak tanımlanmıştır (86). Bu vakalarda söz konusu olan kodelesyon tam 1p/19q kromozom kolu kaybıdır ve iyi prognoz ile ilişkilidir (97). 1p ve/veya 19q kromozom kollarındaki "kısmi" delesyon ise astroitik tümörlerde yaygın olup kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (103).

1p/19q kodelesyonu Oligodendrogliomer için karakteristik olarak kabul edilse de bu kodelesyonun pozitif olduğu GBM ve difüz leptomeningeal nöroepitelyal tümör vakaları bildirilmiştir (22,106). Dolayısıyla spesifik olmadığı için tek başına tanı koymada yetersiz olabilir. Yine de Oligodendrogliomer tanısı için daha önceden kabul edilen yuvarlak çekirdekli, şiş şeffaf sitoplazma ve belirgin hücre kenarları ile "petek hücre" morfolojisi artık tanı için ne gerekli ne de yeterlidir (86,87). Oligodendrogliomerlarda TERT promoter mutasyonları olguların >%95'inde bulunur. MYC regülasyonunda rol alan Far Upstream Element-Binding protein 1 (FUBP1) mutasyonları ise olguların üçte birinde bulunur.

#### **2.5.2. Glioblastoma Multiforme**

Glioblastoma Multiforme tüm glial tümörlerin %90'ını oluşturan, yıllık insidansı 3-4/100.000 olup ortanca yaşın 62 olduğu ve erkeklerde daha sık görülen

kötü huylu tümörlerdir. Önceki sınıflamalarda “primer” ya da “de-Novo” GBM olarak sınıflanmıştır. Alt tipleri arasında küçük hücreli GBM, primitif nöronal bileşenli GBM, granüler hücreli GBM ve lipid içeren hücreli (Lipidize) GBM bulunur. GBM’de tanı anındaki yaş en önemli prognostik faktör olarak yerini korumaktadır.

Epiteloid glioblastom 2016’da tanımlanan yeni bir varyant olup çocuklarda ve genç erişkinlerde rastlanan, serebrum ve diensefalonda görülebilen GBM tipidir. BRAF-V600E-spesifik antikorlu pleomorfik ksantroastrositom ve epiteloid glioblastoma sınıflandırmasında yardımcı olabilir (71).

Glioblastoma vakalarında özellikle yaşlı popülasyonda IDH mutasyonuna rastlanmaz. IDHwt glioblastomaların %40’ı EGFR gen amplifikasyonu ve bunların da yaklaşık yarısı EGFRvIII delesyon varyantını bulundurur (44). Orta hat yapılarına infiltre gliomlarda immünohistokimyasal yöntemle H3-K27M analizinin yapılması gereklidir.

#### **2.5.2.1. IDH Mutant Glioblastoma Multiforme**

IDHm Glioblastomlar glial ortak kök hücrelerinden IDH1 veya IDH2 genlerinin mutasyonu ile başlayan yolda önceki sınıflandırmada “ikincil” glioblastom olarak tanımlanan patolojilerdir. Bu popülasyon tüm GBM olgularının <%10’unu oluşturur (86). Sıklıkla frontal bölgeyi tutan, ortanca yaşın 45 olduğu, kadın erkek insidansının eşit olduğu patolojilerdir. Bu olgularda genellikle ATRX mutasyonu veya ATRX kaybı, TP53 mutasyonu ve hipermetilasyon (IDH mutasyonuna bağlı) görülür.

#### **2.5.2.2. IDH Wild Tip Glioblastoma Multiforme**

IDH mutant olmayan ve IDHwt olarak sınıflandırılan GBM vakalarında sıklıkla saptanan kromozom 7 kazanımı, kromozom 10 monozomisi, PTEN mutasyonu veya homozigot delesyonu, CDK2A ve CDKN2B homozigot delesyonu, TERT promotor mutasyonları; daha az sıklıkta ise TP53, PIK3CA, PIK3R1 ve NF1 gen mutasyonlarıdır. Bu gruplarda EGFR, PDGFRA, CDK4 ve CDK6, MDM2 ve MDM4 gen amplifikasyonları

da sık görülür (2). EGFR amplifikasyonu IDHwt GBM vakalarının %40'ında saptanabilir olup bunlarda aktif varyant III ekspresyonu artmıştır. Bu gruptaki GBM vakaları Dev hücreli glioblastom (iyi prognoz; ortalama sağkalım 13 ay; TP53 mutasyonu; PTEN), Gliosarkom (PTEN; TP53; glial ve mezenkimal bileşenlerin genetik yapıları aynı), epiteloid glioblastom (BRAF; EGFR; PTEN; daha genç ve kötü prognoz; ortalama sağkalım 6 ay) ve difüz ortahat gliomu (H3 K27M mutant) olarak ayrılmıştır. IDH-1 mutasyonu olmayan, ATRX eksprese eden, 55 yaş ve üstü, histolojik olarak klasik Glioblastoma olgusu sekanslama olmadan IDHwt olarak kabul edilebilir (20). TERT mutasyonları birincil GBM'lere özgü olup IDH mutasyonları ile birlikte görülmez.

Primitif nöroektodermal komponentli glioblastom herhangi bir derece gliomda iyi sınırla ayrılan nöronal farklılaşma komponenti paterni olarak sınıflamaya eklenmiştir. Bunların %25'i düşük dereceli gliomlardan (IDHm) gelişir.

## **2.6. O<sup>6</sup>-METİLGUANİN-DNA METİLTRANSFERAZ (MGMT)**

O<sup>6</sup>-metilguanin-DNA metiltransferaz, Guanin'in O<sup>6</sup> pozisyonuna eklenen alkil eklentileri yok eden bir DNA tamir proteindir. Bu proteini kodlayan gen 10q26 kromozomunda lokalizedir. İnsan dokularında bulunan bu enzim genellikle çekirdekte yer alır. İrreversible etkiyle tamir edilen her anomali için 1 molekül MGMT harcanır.

Bazı tümörler promoter CpG hipermetilasyonu aracılığıyla MGMT gen sessizliği nedeniyle bu enzimin düşük aktivitesi ile birliktelik gösterirler (43). Bu epigenetik değişiklik MGMT promoter metilasyonu olarak bilinir. MGMT inaktivasyonu ile kemoduyarlılık arasında bağlantı olabileceği farklı çalışmalarda değerlendirilmiştir (55,67). Daha kemoduyarlı olan Oligodendrogliomlarda MGMT promoter metilasyonunun daha yüksek olduğu ve bunun azalmış MGMT ekspresyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (14,98). In-vitro çalışılan Wild-tip p53'nin MGMT inhibitörü gibi davranabildiği (145); mutant p53'lerin azalmış MGMT

ekspresyonu ve/veya metilasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (107,127,167).

IDHm tümörlerde MGMT metilasyon oranı yüksektir; 1p/19q kodelesyonlu vakalarda %100, kodelesyon olmayan vakalarda %90'un üzeri oranda görülür. Yüksek dereceli gliomlarda MGMT metilasyonu %35-45; düşük dereceli gliomlarda ise %80 oranında görülür (144). IDHwt GBM'lerin %40'ında hipermetile MGMT bildirilmiş olup bu da azalmış MGMT ekspresyonu anlamına gelir (12).

MGMT promoter metilasyonu tanıda değil ancak Temozolomid adjuvan kemoterapisine alınabilecek yanıtın belirlenmesinde yardımcı olabilir. IDHwt GBM tanısı konan ve standart radyokemoterapiyi tolere edemeyecek 65 yaş üstü hastalarda metilasyon profili RT (unmetile tümör) veya TMZ ile kemoterapi (metile tümör) seçimi yönünde rehberlik edebilir (94). MGMT promoter metilasyonunun bir alkilleyici ajan olan Temozolamid (TMZ) yanıtına yönelik prediktif rolü IDHwt gliomlar ile sınırlandırılabilir. Çünkü IDHm ve G-CIMP-pozitif gliomlarda iyi prognozla ilişkili olarak sıklıkla bulunsalar da TMZ veya RT yönünde bağlantılı bulunmamışlardır (161). MGMT promoter metilasyonu genellikle bir gliomda homojen ancak farklı bölgelerde oluşur. Bu da tanıya yönelik testleri güçleştirir. Bu metilasyona rağmen ikincil TMZ direnci de gelişebilir (17).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. ÇALIŞMANIN YAPILDIĞI YER**

Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Nöroonkoloji laboratuvarında yapılmıştır. Çalışmada 01.2017 - 01.2020 tarihleri arasında glial tümör öntanısı/tanısı ile opere edilen veya takibi süren hastalar dâhil edilmiş olup 07.2017 öncesi opere edilmiş hastalar retrospektif, bu tarihten sonra opere edilen hastalar prospektif olarak izlenmiştir.

#### **3.2. OLGULARIN SEÇİLME ve DIŞLANMA KRİTERLERİ**

Çalışmaya 18 yaşını doldurmuş, glial tümör öntanısı ile opere edilen/takibi süren ve patoloji sonucu gliom (Derece II-IV) ile uyumlu olarak sonuçlanmış hastalar dâhil edilmiştir. Çalışma protokolü ile ilgili olarak Ankara Üniversitesi Etik Kurulundan onay (Karar No: İ6-301-19) alınmış olup her hastadan mevcut çalışma ile ilgili verilerin kullanımına yönelik ayrı onam alınmıştır. Her hasta için Helsinki İyi Klinik Araştırma Etik Kuralları'na uyulmuştur.

Çalışma formunda belirtilen bilgilere ulaşılamayan, patoloji sonucu daha sonradan derece II-IV gliom ile uyumlu olmayan ya da standart moleküler/genetik tümör profili çıkarılamayan hastalar çalışma dışında tutulmuştur. Ayrıca DSÖ sınıflamasına göre tanımlanamamış (NOS) moleküler patoloji sonucu olan vakalar çalışmaya dâhil edilmemiştir.

#### **3.3. ÇALIŞMA PLANI**

Bu tez çalışması nöroonkogeneze ile ilgili olarak epidemiyolojik verilere ulaşmaya yönelik ulusal ölçekte bir çalışmanın prototipi mahiyetinde hazırlanmıştır. Buna yönelik literatürde bilinen risk faktörlerinin yanısıra olası faktörler de taranarak olabildiğince geniş çapta değerlendirmeyi mümkün kılacak şekilde bir bilgi formu hazırlanmıştır (Ek 1). Bu form çalışmanın retrospektif kısmına (01.2017 –

06.2017) dahil edilmiş hastaların tıbbi kayıtları ve telefon görüşmeleri/kontrol vizitlerinden yararlanılarak; prospektif hasta grubunda (07.2017 – 01.2020) ise yatış sürecinde birebir görüşme şeklinde hep aynı kişi tarafından doldurulmuştur.

Rutin pratikte çalışılan histopatolojik ve moleküler/genetik patoloji sonuçları Formalin ile tespit edilmiş Parafine gömülü materyaller üzerinden elde edilmiştir. Çalışmanın yapıldığı hastanede 1p/19q delesyon varlığı SIOP 2001 ve Euro-CNS 2011 rehberlerine göre FISH kullanılarak değerlendirilmekte ve yorumlanmaktadır. IDH, ATRX, GFAP, p53, Ki-67 araştırmalarında İmmünohistokimyasal yöntemler kullanılmaktadır. Mevcut veriler son DSÖ sınıflamasına uyumun ve hastaların moleküler profillerini değerlendirmeye yönelik rutin uygulamadan çıkılmadan elde edilmiş ve işlenmiştir. Çalışmanın yapıldığı laboratuarda immünohistokimyasal yöntemler ile IDH1 ve ATRX mutasyonu lehine veri elde edilememesi durumunda olabildiğince real time PCR yöntem kullanılmış ve kullanılan sisteme göre raporlanabilir varyant frekansı minimum %5 olarak tanımlanmıştır.

Hastalar demografik veriler açısından yaş, cinsiyet, doğum yeri, kan grubu, eğitim düzeyi, aylık gelir açısından; özgeçmiş bilgilerinden ailede malignite öyküsü, kronik hastalık varlığı (hipertansiyon, diyabet, aterosklerotik kalp hastalığı, astım, romatoid artrit); gliom tanısı öncesi yüksek kan şekeri öyküsü; kadın hastalar için menopozda olup olmama durumu, sürekli ilaç kullanımı (Aspirin, antienflamatuvar ilaç, oral antidiyabetik, statin vb.); sık ilaç kullanıp kullanmama durumu; stres yükü (1-10 arası visual analog skala ölçeği) ve günlük uyku saati açısından sorgulanmıştır.

Antropometrik parametreler ve beslenme-spor alışkanlıkları ile ilgili olarak kişinin boy ve kilosu (vücut kitle indeksi); ağırlıklı beslenme tanımı (karbonhidrat/yağ/protein); tatlandırıcı kullanımı; balık ve deniz ürünü tüketim sıklığı; içme suyu tüketimi (çeşmeden/hazır su); alkol ve sigara tüketimi; çay ve kahve tüketim sıklığı ile spor yapma sıklığı sorgulanmıştır.

Cep telefonu kullanımı ile ilgili olarak günlük konuşma süresi ve yıl bazında toplam kullanım süresi araştırılmıştır.

Cerrahi öncesi başvuru semptomu, kitlenin radyolojik olarak lokalizasyonu (sağ/sol; frontal/paryetal/temporal/oksipital) sorgulanmıştır.

Patoloji sonucu bağlamında histopatolojik tanı ve derecelendirmenin (II-IV) yanısıra moleküler/genetik veriler edinilmiştir. Biyo-belirteçlerden IDH (mutant/wild-tip), 1p/19q kodelesyonu, ATRX, TERT ve p53 mutasyonları değerlendirilebilmiştir. Hastanemizde MGMT profili rutin çalışılmadığından değerlendirmeye alınamamıştır. Moleküler tanılar literatür destekli olarak istatistiksel değerlendirme için gruplanmıştır (IDHm, 1p/19q Kodelesyonlu, Oligodendrogliom; IDHm, 1p/19q intakt, Astrositom; IDHm GBM; IDHwt GBM; IDHwt Astrositom). Takip süresi içerisinde malign transformasyon, varsa ilk tanı arasındaki süre değerlendirilmiştir.

Cerrahi sonrası hastalar rezeksiyon oranları açısından değerlendirilmiş ayrıca hastalar periyodik olarak telefonla aynı kişi tarafından aranarak kontrol edilmiş; tedavi süreci ve genel sağlık durumu ile ilgili bilgi edinilerek takip süresi sonunda genel (OS) ve progresyonsuz sağkalım (PFS) süreleri belirlenmiştir. Süreç içerisinde vefat eden hastalarda vefat tarihine kadar olan süre; hayatta olanlarda ise çalışmanın sonuna kadar olan süre takip süresi olarak kabul edilmiştir.

### **3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde Ortalama, Standart Sapma, Ortanca, Minimum, Maksimum değerleri; kesikli verilerde ise yüzde değerleri verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Shapiro Wilk testinden yararlanılmıştır.

Normal dağılan sürekli verilerin bağımsız iki grupta karşılaştırılmasında T test, İki den fazla grup karşılaştırılmasında Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) kullanılmış; farklılığın hangi grup ya da gruplardan kaynaklandığı Tukey testi ile incelenmiştir.

Normal dağılıma uymayan verilerin bağımsız iki grupta karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, İki den fazla grup karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Varyans

kullanılmış; farklılığın hangi grup ya da gruplardan kaynaklandığı Kruskal Wallis Çoklu karşılaştırma testi ile incelenmiştir.

Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki kare ve Fisher's Exact test; bağımsız gruplara göre (tanı, derece vb) sağkalım süreleri Kaplan-Meier Analizi ve Long Rank test ile incelenmiştir.

Değerlendirmelerde IBM SPSS Statistics 20 programı kullanılmış ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak  $p < 0,05$  kabul edilmiştir.



## 4. BULGULAR

### 4.1. GENEL BULGULAR

Çalışma için planlanan sürenin sonunda toplam 259 hastanın verileri değerlendirilmiş; bunlardan 8 hastanın patolojisi gliom ile uymadığı için; 27 hastanın moleküler patolojik incelemesi NOS olarak sonuçlandığı için değerlendirme dışı bırakılmıştır.

Tanımlayıcı ve karşılaştırmaya dayalı istatistiksel analizler 224 hasta üzerinde yapılmıştır. Karşılaştırmaya dayalı verilerin istatistiksel işlenmesine yardımcı olabilmek için nihai tanılar derece II-IV'leri kapsamak üzere 5 grupta (**Oligo**: IDHm, 1p/19q Kodelesyonlu, Oligodendrogliom; **Ast**: IDHm, 1p/19q intakt, Astrositom; **AW**: IDHwt Astrositom; **Gbm**: IDHm GBM ve **GbmW**: IDHwt GBM; IDHwt Astrositom) toplanmıştır. Karşılaştırmalar derece (II-IV) parametresi temel alınarak ayrıca yapılmıştır.

### 4.2. DEMOGRAFİK VERİLER

Ortalama yaşın 49,38 ( $\pm 15,67$ ; ortanca 50,5 (18-84)) olduğu çalışma popülasyonunda 84 (%37,5) kadın ve 140 (%62,5) erkek hasta yer almıştır. Tanı grupları arasında karşılaştırıldığında GbmW tanısındaki hastaların yaşları Oligo ( $p < 0,001$ ), Ast ( $p < 0,001$ ) ve Gbm ( $p < 0,05$ ) gruplarına göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Tanı grupları arasında cinsiyet ( $p = 0,383$ ) açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Tanı ve derece gruplarına göre yaş-cinsiyet dağılımı Tablo-1'de gösterilmiştir.

Derece-yaş karşılaştırmasında derece II-III arasında fark bulunmazken ( $p = 0,771$ ); derece II ve III ile derece IV arasında ( $p = 0,000$ ) derece IV'de daha yüksek olmak üzere anlamlı farklılık izlenmiştir.

**Tablo 1:** Tanı ve Derece Gruplarına göre Yaş-Cinsiyet Dağılımı

	n	Ortalama Yaş±Stand.Sapma	Ortanca Yaş (Min-Maks)	Erkek (%)	Kadın (%)
IDHm, 1p/19q Kodelesyonlu, Oligodendrogliom	40	40,9±12,47	40 (22-68)	21 (52,5)	19 (47,5)
IDHm, 1p/19q intakt, Astrositom	42	37,38±11,41	37 (16-67)	31 (73,8)	11 (26,2)
IDHwt Astrositom	11	47,64±20,47	51 (18-75)	7 (63,6)	4 (36,4)
IDHm GBM	19	45,21±10,81	44 (31-76)	11 (57,9)	8 (42,1)
IDHwt GBM	112	57,78±13,39	61 (18-84)	70 (62,5)	42 (37,5)
II. Derece	64	39,45±13,59	37 (18-72)	36 (56,2)	28 (43,8)
III. Derece	29	41,55±13,14	40 (18-75)	23 (79,3)	6 (20,7)
IV. Derece	131	55,95±13,75	58 (18-84)	81 (61,8)	50 (38,2)

#### 4.3. ÖZGEÇMİŞ VERİLERİ

Hastaneye başvuru semptomları olan baş ağrısı, epileptik nöbet, motor defisit ve kraniyal sinir arazı arasında benzer oranlar dikkati çekmiş olup tanı grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=0,120$ ) (Tablo-2).

**Tablo 2:** Gliom Vakalarında Hastaneye Başvuru Semptomları

	n	%
Baş Ağrısı	78	34,8
Epileptik Nöbet	78	34,8
Motor Defisit	52	23,2
Kraniyal Sinir Arazı	16	7,1
	224	100

Kan grubu dağılımı Tablo-3'de gösterilmiş olup gliom popülasyonunda sayısal olarak en fazla A RH+ ve O RH+; en az AB RH- grupları saptanmıştır. Genel dağılımda

sayıların heterojen ve yetersiz olması nedeniyle istatistiksel analiz yapılamamıştır. Ancak kan gruplarının ABO sistemi ve RH sistemi olarak ayrı ayrı sınıflandırılması istatistiksel olarak karşılaştırmayı olanaklı hale getirmiştir. Buna göre RH (-) 25 (%11,2) ve RH (+) 199 (%88,8) hasta saptanmıştır. Ne ABO sistemi (p=0,718) ne de RH sistemi (p=0,966) açısından tanı grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

**Tablo 3:** Gliom Vakalarında Kan Grubu Dağılımı

	Genel		ABO Sistemi	
	n	%	n	%
<b>O RH -</b>	10	4,5	85	37,9
<b>O RH +</b>	75	33,5		
<b>A RH -</b>	7	3,1	85	37,9
<b>A RH +</b>	78	34,8		
<b>B RH -</b>	6	2,7	35	15,6
<b>B RH +</b>	29	12,9		
<b>AB RH -</b>	2	0,9	19	8,5
<b>AB RH +</b>	17	7,6		

Çalışma popülasyonunda 127 (%56,7) hasta çalıştığını; 97 (%43,3) kişi çalışmadığını belirtmiştir. Evli oranı %84,8 iken bekâr hasta oranı %15,2 olarak tespit edilmiştir. Ailede malignite öyküsü, eğitim durumu ve gelir düzeyi ile ilgili veriler Tablo 4-5-6'da gösterilmiştir. Tanı grupları arasında aile öyküsü açısından fark saptanmamıştır (p=0,105). Eğitim durumu, gelir düzeyi ile tanı grupları arasında da anlamlı ilişki saptanmamıştır.

**Tablo 4:** Gliom Vakalarında Aile Öyküsü

	n	%
<b>Yok</b>	135	60,3
<b>1. Derece</b>	62	27,7
<b>2. Derece</b>	24	10,7
<b>3. Derece</b>	3	1,3
	224	100

**Tablo 5:** Gliom Vakalarında Eğitim Durumu

	n	%
<b>Okumamış</b>	15	6,7
<b>İlkokul</b>	108	48,2
<b>Lise</b>	50	22,3
<b>Yüksekokul/Lisans</b>	51	22,8
	224	100

**Tablo 6:** Gliom Vakalarında Gelir Durumu

	n	%
<b>Düşük</b>	113	50,4
<b>Orta</b>	109	48,7
<b>Yüksek</b>	2	0,9
	224	100

Kronik hastalık araştırmasında hastalar diyabet, tansiyon ve her ikisinin de bulunduğu (Metabolik) grubunun yanısıra alerjik hastalıklar (saman nezlesi, atopi, astım, ürtiker vb.) ile enflamatuvar hastalıklar (romatizmal hastalık, sedef, guatr vb.) açısından gruplanmıştır. Bu açıdan tanı grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Tanı grupları arasında kronik hastalık dağılımı Tablo-7’de gösterilmiştir. Ayrı bir sorgulama ile tanı öncesi %16,1 hastada yüksek kan şekeri

tespit edildiği öğrenilmiştir. Tanı öncesi kan şekeri yüksekliği açısından Oligo-GbmW arasında ( $p=0,001$ ) ve Ast-GbmW arasında ( $p=0,011$ ) GbmW lehine anlamlı farklılık saptanmıştır. Benzer şekilde derece 4 tanılı tümörlerde derece 2 ve 3'e göre tanı öncesi kan şekeri anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır.

**Tablo 7:** Gliom Vakalarında Kronik Hastalık Dağılımı

	Yok (%)	Diyabet (%)	HT (%)	Alerjik Hastalık (%)	Enflamatuvar Hastalık (%)	Metabolik (%)	Toplam
<b>IDHm, 1p/19q Kodelesyonlu, Oligodendrogliom</b>	33 (82,5)	2 (5)	1 (2,5)	1 (2,5)	3 (7,5)	0	40 (100)
<b>IDHm, 1p/19q intakt, Astroisitom</b>	34 (81)	2 (4,8)	2 (4,8)	1 (2,4)	3 (7,1)	0	42 (100)
<b>IDHwt Astroisitom</b>	4 (36,4)	0	3 (27,3)	0	1 (9,1)	3 (27,3)	11 (100)
<b>IDHm GBM</b>	14 (73,7)	2 (10,5)	3 (15,8)	0	0	0	19 (100)
<b>IDHwt GBM</b>	68 (60,7)	8 (7,1)	16 (14,3)	5 (4,5)	1 (0,9)	14 (12,5)	112 (100)
<b>Toplam</b>	153 (68,3)	14 (6,3)	25 (11,2)	7 (3,1)	8 (3,6)	17 (7,6)	224 (100)

(HT: Hiper Tansiyon)

Kadın hasta popülasyonunun tanı anında %56 oranında menopozda olduğu tespit edilmiştir. Sayı yetersizliği nedeniyle tanı grupları arasında bu yönde karşılaştırma yapılamamıştır.

İlaç kullanım sıklığı ile ilgili olarak 19 (%8,5) hasta sık, 91 (%40,6) hasta aralıklı ve 114 (%50,9) hasta nadiren ilaç kullandığını bildirmiş ancak tanı grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=0,156$ ).

Hastaların spor yapma alışkanlıkları sorgulanmıştır. Diğer tanı grupları arasında fark saptanmazken; Gbm ve GbmW hastalarının Ast ve Oligo grubuna göre anlamlı ölçüde daha az spor yaptıkları tespit edilmiştir ( $p<0,01$ ). Derece grupları arasında spor yapma sıklığı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Spor yapma alışkanlığı Tablo-8'de gösterilmiştir.

**Tablo 8:** Gliom Vakalarında Spor Yapma Alışkanlığı

	n	%
<b>Nadir</b>	142	63,4
<b>Aralıklı</b>	67	29,9
<b>Sık</b>	15	6,7
	224	100

#### 4.4. PATOLOJİ SONUÇLARI

Vakaların taraf dağılımında tümörler %47,3 hastada sağ; %52,7 hastada sol tarafta izlenmiştir. Bölge olarak tümör lokalizasyonları Tablo-9'da gösterilmiştir. Tanı grupları ( $p=0,150$ ) ve derece grupları ( $p=0,848$ ) arasında tümörün taraf seçimi ile lokalizasyonu açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Tümörün taraf seçimi ile IDH ( $p=0,956$ ) ve p53 mutasyonu ( $p=0,291$ ) arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ancak sol taraflı tümörlerde ATRX mutasyonu ( $p=0,016$ ) ve sağ taraflı tümörlerde 1p/19q kodelasyonu ( $p=0,034$ ) anlamlı olarak daha yüksek oranda izlenmiştir.

**Tablo 9:** Gliom Vakalarında Tümör Lokalizasyonu

	n	%
<b>Frontal</b>	80	35,7
<b>Fronto-paryetal</b>	21	9,4
<b>Fronto-temporal</b>	10	4,5
<b>Oksipital</b>	2	0,9
<b>Paryetal</b>	35	15,6
<b>Paryeto-oksipital</b>	13	5,8
<b>Tempolra</b>	50	22,3
<b>Temporo-paryetal</b>	9	4
<b>Orta Hat</b>	4	1,8
	224	100

Son sınıflamaya göre ve istatistiksel karşılaştırmaları mümkün kılacak şekilde tanılar literatür destekli veriler ışığında 5 grupta toplanmıştır (Tablo-10). DSÖ 2016 sınıflaması tümör derecelendirilmesine göre vakaların dağılımında %58,2 ile GBM vakaları ilk sırayı almıştır (Tablo-11).

**Tablo 10:** DSÖ 2016 Moleküler/Genetik Verilerine göre Sınıflanmış Gliom Tanı Grupları ve Moleküler/Genetik Parametrelerin Dağılımı

	n	%	IDH Mutasyonu (%)	ATRX Mutasyonu (%)	1p/19q Kodelesyonu (%)	p53 Mutasyonu (%)
IDHm, 1p/19q Kodelesyonlu, Oligodendrogliom	40	17,9	40 (100)	5 (12,5)	40 (100)	12 (30)
IDHm, 1p/19q intakt, Astrositom	42	18,8	42 (100)	24 (57,1)	0 (0)	30 (71,4)
IDHwt Astrositom	11	4,9	0 (0)	5 (45,5)	0 (0)	7 (63,6)
IDHm GBM	19	8,5	19 (100)	12 (63,2)	0 (0)	13 (68,4)
IDHwt GBM	112	50	0 (0)	13 (11,6)	0 (0)	52 (46,4)
	224	100	101 (45,1)	59 (26,3)	40 (17,9)	114 (50,9)

**Tablo 11:** DSÖ 2016 Verilerine göre Sınıflanmış Tümör Dereceleri ve Moleküler/Genetik Parametrelerin Dağılımı

	n	%	IDH Mutasyonu (%)	ATRX Mutasyonu (%)	1p/19q Kodelesyonu (%)	p53 Mutasyonu (%)
Derece II	64	28,6	58 (90,6)	27 (42,2)	27 (42,2)	33 (51,6)
Derece III	29	12,9	24 (82,8)	7 (24,1)	13 (44,8)	16 (55,2)
Derece IV	131	58,5	19 (14,5)	25 (19,1)	0 (0)	65 (49,6)

IDH mutasyonları açısından Kruskal Wallis çoklu karşılaştırma analizi sonucunda Oligo, Ast ve Gbm grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır

( $p > 0,05$ ). Dereceler arasında bakıldığında ise IDH mutasyonu açısından derece II-IV arasında ( $p = 0,000$ ) ve derece III-IV arasında ( $p = 0,000$ ) derece II ve III lehine anlamlı farklılık saptanmıştır. IDH mutasyonu varlığı yaş ile karşılaştırılmış ve IDHm olguların daha genç olduğu yönünde anlamlı farklılık izlenmiştir ( $p = 0,000$ ).

1p/19q kodelesyonu açısından derece II ve III tümörler karşılaştırılmış ancak anlamlı farklılık izlenmemiştir ( $p = 0,812$ ).

ATRX mutasyonunun görülme sıklığında Oligo-Ast arasında Ast lehine ( $p = 0,000$ ); Oligo-Gbm arasında Gbm lehine ( $p = 0,000$ ); Oligo-AW arasında AW lehine ( $p = 0,027$ ); Ast-Gbm arasında Ast lehine ( $p = 0,000$ ); Gbm-GbmW arasında Gbm lehine ( $p = 0,000$ ) ve GbmW-AW arasında AW lehine ( $p = 0,010$ ) anlamlı farklılık izlenmiştir. Derece gruplarında ise sadece derece II ve derece IV arasında derece II lehine anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p = 0,001$ ).

P53 mutasyonu açısından Oligo-Ast arasında ( $p = 0,000$ ) Ast lehine; Oligo-Gbm arasında Gbm lehine ( $p = 0,005$ ) ve Ast-GbmW arasında Ast lehine ( $p = 0,006$ ) anlamlı farklılık saptanmıştır. Dereceler arası p53 mutasyonu açısından farklılık saptanmamıştır ( $p = 0,257$ ). Derece grupları arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir ( $p = 0,857$ ).

Takip süresince hastaların %8,2'sinde malign transformasyon geliştiği saptanmıştır. Altgruplara bakıldığında Ast grubunun %19,2'sinde; Oligo grubunun ise %17,5'sinde malign transformasyon meydana gelmiştir. Ancak her iki grup arasında bu açıdan anlamlı farklılığa rastlanmamıştır ( $p = 0,832$ ).

#### **4.5. OLASI RİSK FAKTÖRLERİ İLE İLGİLİ VERİLER**

Görsel analog skala ile sorgulanan stres skoru ortalama 6,30 ( $\pm 1,42$ ; ortanca 6 (1-10)); günlük uyku saati ise ortalama 6,96 ( $\pm 1,48$ ; ortanca 7 (2-15)) saat olarak saptanmıştır. Her iki faktör açısından da tanılar arası anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla  $p = 0,846$ ;  $p = 0,580$ ). Dereceler arasında da söz konusu olası risk faktörleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Antropometrik parametreler incelendiğinde boy, kilo ve vücut kitle indeksi (VKİ) verileri değerlendirilmiştir (Tablo-12). Tanı grupları arasında VKİ açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,166). Ancak derece gruplarında derece II ve IV arasında derece IV lehine anlamlı farklılık izlenmiştir (p=0,037). Ast-Gbm grupları arasında Ast lehine anlamlı (p=0,003) uzun boy oranı tespit edilmiş olup diğer gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir.

**Tablo 12:** Gliom Vakalarında Antropometrik Ölçümler

	Boy (m)	Kilo (kg)	VKi*
<b>Ortalama</b>	1,69	76,5	26,9
<b>Stand. Sapma</b>	0,08	13,99	4,84
<b>Ortanca</b>	1,7	75	26
<b>Minimum</b>	1,5	40	15
<b>Maksimum</b>	1,9	120	46

\* Vücut Kitle İndeksi: Kilo(kg)/Boy(m)<sup>2</sup>

Hastaların beslenme alışkanlıkları sorgulandığında %82,3 oranında dengeli beslenme bildirilmiştir; istatistiksel karşılaştırma yapılamamıştır. Yarıya yakın hastanın (%49,1) günlük tatlandırıcı kullandığı saptanmış ancak tanı grupları (p=0,866) ve derece grupları (p=0,093) arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Deniz ürünü ve alkol tüketimi sırasıyla ayda ortalama 1,50 (±1,28) ve ortalama 0,26 (±0,73)'dir. Gıda temininin büyük çoğunlukla (%95,1) marketten yapıldığı; içme suyunun %57,6 hazır su, %33,5 çeşme suyu ve %8,9 oranında arıtma yoluyla karşılandığı tespit edilmiştir. Bu faktörler açısından tanı grupları ve derece grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Sigara kullanımı ile ilgili olarak hastaların %67'si sigara kullanmıyorken, %33 kullanım oranı saptanmıştır. Tanı grupları arasında sigara (p=0,134) ve alkol (p=0,191) kullanım oranında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Günlük çay ve kahve

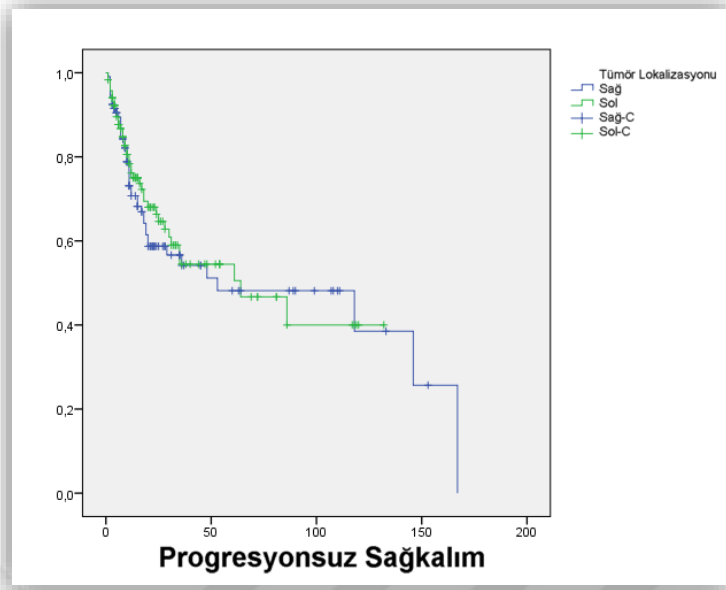
tüketimi fincan bazında sırasıyla ortalama 4,59 ( $\pm 2,04$ ) ve 1,49 ( $\pm 1,02$ ) olarak bildirilmiştir. Tanı grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Cep telefonu kullanımı kümülatif yıl ve günlük dakika olarak ayrı sorgulanmıştır. Hastaların ortalama 11,47 ( $\pm 6,16$ ; ortanca 10 (0-25)) yıl ve günlük ortalama 64,89 ( $\pm 80,18$ ; ortanca 30 (0-600)) dakika cep telefonu kullandığı bilgisine ulaşılmıştır. Tanı grupları karşılaştırıldığında kullanım yıl süresi açısından Oligo ve Ast grupları ile karşılaştırıldığında GbmW grubunda daha düşük oranda cep telefonu kümülatif kullanımı saptandı. Günlük kullanım süresi açısından tanı grupları arasında anlamlı farklılık izlenmedi ( $p=0,058$ ). Derece grupları karşılaştırıldığında ise derece II ve derece III hastalarında derece IV'e göre daha uzun kümülatif maruziyet süresi saptandı ( $p<0,05$ ). Günlük kullanım süresi açısından da derece II hastalarında derece III ve IV'e göre anlamlı ölçüde daha fazla kullanım dikkati çekmiştir ( $p<0,01$ ).

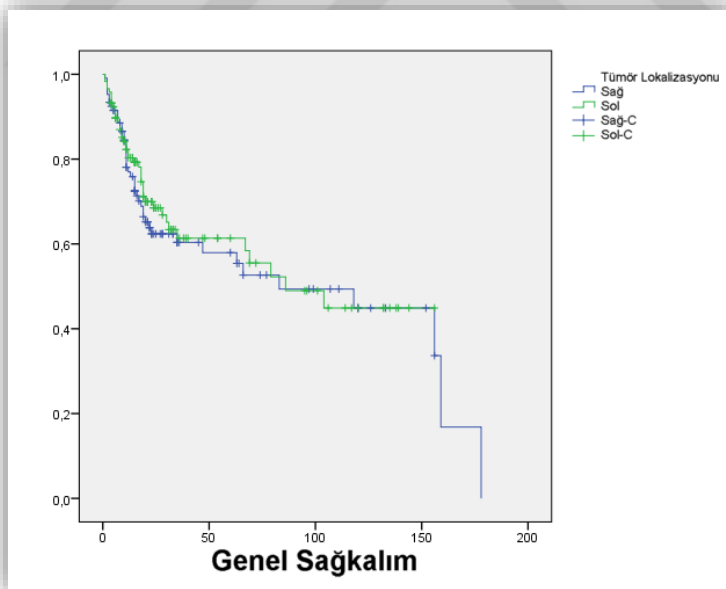
#### **4.6. SAĞKALIM İLİŞKİLİ SONUÇLAR**

Hastaların cerrahi sonuçları tüm hastalarda (nüks var/yok) ilk cerrahinin sonucuna göre 3 sınıfta gruplandırılmıştır. Buna göre %5,8 total, %85,7 gross total ve %8,5 subtotal rezeksiyon oranı saptanmıştır. Ancak cerrahi sonuç açısından tanı grupları ( $p=0,496$ ) ve derece grupları ( $p=0,951$ ) arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Tümörün bulunduğu tarafın sağkalıma olan etkisi analiz edilmiştir. Tümör tarafı ile PFS ( $p=0,680$ ) ve OS ( $p=0,625$ ) arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Kaplan Meier eğrileri Şekil-1 ve Şekil-2'de gösterilmiştir.



**Şekil 1.** Gliom vakalarında tümör lokalizasyonunda sağ / sol taraf seçiminin progresyonsuz sağkalım üzerine etkisi; Kaplan-Meier eğrileri



**Şekil 2.** Gliom vakalarında tümör lokalizasyonunda sağ / sol taraf seçiminin genel sağkalım üzerine etkisi; Kaplan-Meier eğrileri

Çalışmanın sonuna kadar takip süresince 85 (%37,9) hasta vefat etmiştir. Progresyonsuz sağkalım ortalama 27,41 ( $\pm 32,48$ ; ortanca 15 (1-167)) ay; genel sağkalım ise ortalama 35,57 ( $\pm 40,26$ ; ortanca 19 (1-178)) ay olarak hesaplanmıştır. Tanı gruplarına ve derecelere göre PFS ve OS verileri Tablo-13’de gösterilmiştir.

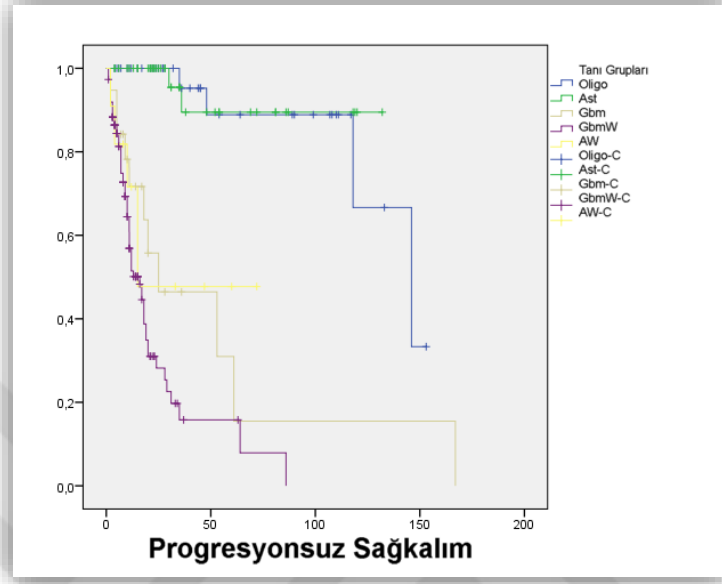
**Tablo 13:** DSÖ 2016 Sınıflaması Tanı Grupları ve Derecelere göre Progresyonsuz (PFS) ve Genel Sağkalım (OS) Verileri

	PFS			OS		
	Ortalama	Stand Sapma	Ortanca (Min-Maks)	Ortalama	Stand. Sapma	Ortanca (Min-Maks)
<b>IDHm, 1p/19q Kodelesyonlu, Oligodendrogliom</b>	53,08	44,51	35,50 (4-153)	65,33	49,707	47,50 (4-159)
<b>IDHm, 1p/19q intakt, Astrositom</b>	42,98	34,25	30,50 (4-132)	55,62	47,1	32 (4-156)
<b>IDHwt Astrositom</b>	25,27	24,15	15 (2-72)	34,36	40,27	15 (2-135)
<b>IDHm GBM</b>	27,16	37,4	17 (2-167)	41,74	43,02	28 (2-178)
<b>IDHwt GBM</b>	12,65	12,69	10 (1-86)	16,5	16,69	12,50 (1-106)
<b>II. Derece</b>	45,37	40,89	28 (4-153)	53,64	47,46	30,5 (4-159)
<b>III. Derece</b>	44,9	34,28	35 (2-120)	65,31	49,04	40 (2-156)
<b>IV. Derece</b>	14,76	18,91	10 (1-167)	20,16	23,95	14 (1-178)
<b>Genel</b>	27,41	32,48	15 (1-167)	35,57	40,26	19 (1-178)

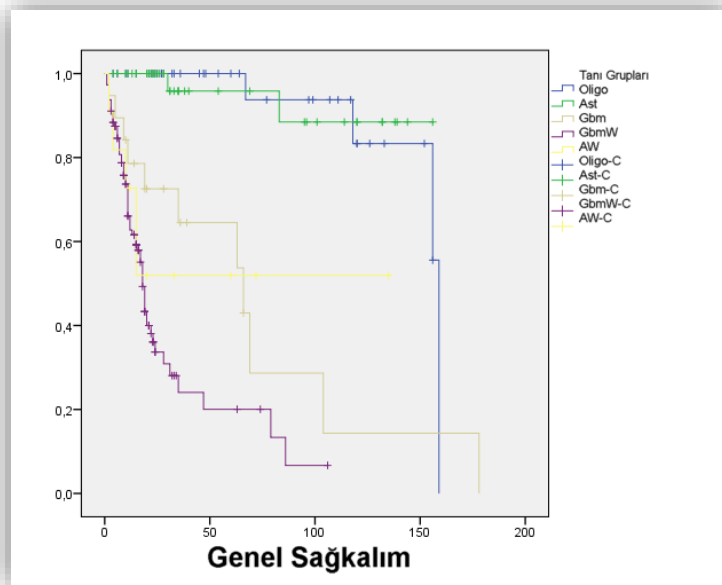
Tanı grupları arasında progresyonsuz sağkalım açısından karşılaştırma ikili Log Rank analizi ile yapılmış ve Oligo-Gbm arasında Oligo lehine ( $p=0,000$ ); Oligo-GbmW arasında Oligo lehine ( $p=0,000$ ); Oligo-AW arasında Oligo lehine ( $p=0,000$ ); Ast-Gbm arasında Ast lehine ( $p=0,000$ ) ve Ast-GbmW arasında Ast lehine ( $p=0,000$ ) anlamlı farkı bulunurken; Oligo-Ast arasında ( $p=0,527$ ), Gbm-GbmW arasında ( $p=0,124$ ), GbmW-AW arasında ( $p=0,133$ ) anlamlı farklılık bulunmamıştır. Kaplan Meier eğrisi Şekil-3’de gösterilmiştir.

Tanı grupları arasında genel sağkalım açısından karşılaştırma sonuçlarına göre Oligo-Gbm arasında Oligo lehine ( $p=0,000$ ); Oligo-GbmW arasında Oligo lehine ( $p=0,000$ ); Oligo-AW arasında Oligo lehine ( $p=0,000$ ); Ast-Gbm arasında Ast lehine ( $p=0,000$ ); Ast-GbmW arasında Ast lehine ( $p=0,000$ ) ve Gbm-GbmW arasında Gbm lehine ( $p=0,021$ ) anlamlı farkı bulunurken; Gbm-AW arasında ( $p=0,989$ ) ve GbmW-

AW arasında ( $p=0,185$ ) anlamlı farklılık bulunmamıştır. Kaplan Meier eğirisi Şekil-4'de gösterilmiştir.

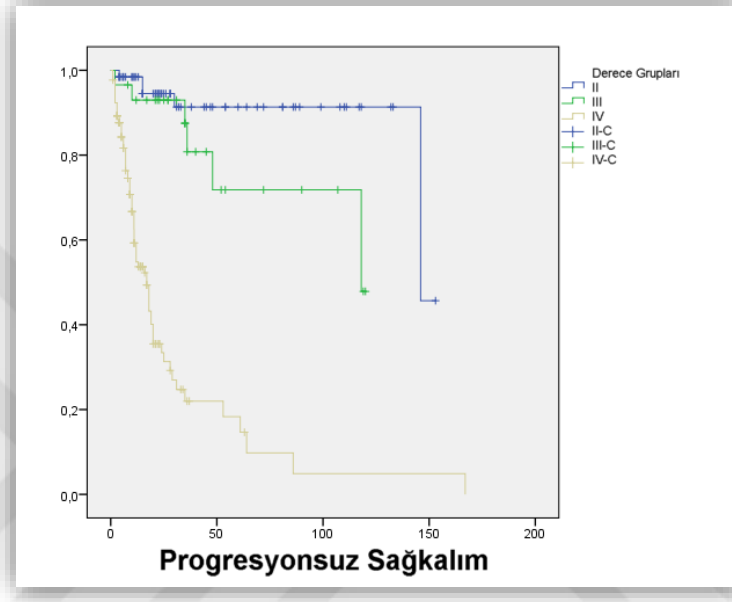


**Şekil 3.** DSÖ 2016 Moleküler/Genetik verilerine göre sınıflanmış gliom tanı gruplarının Kaplan-Meier progresyonsuz sağkalım eğirileri



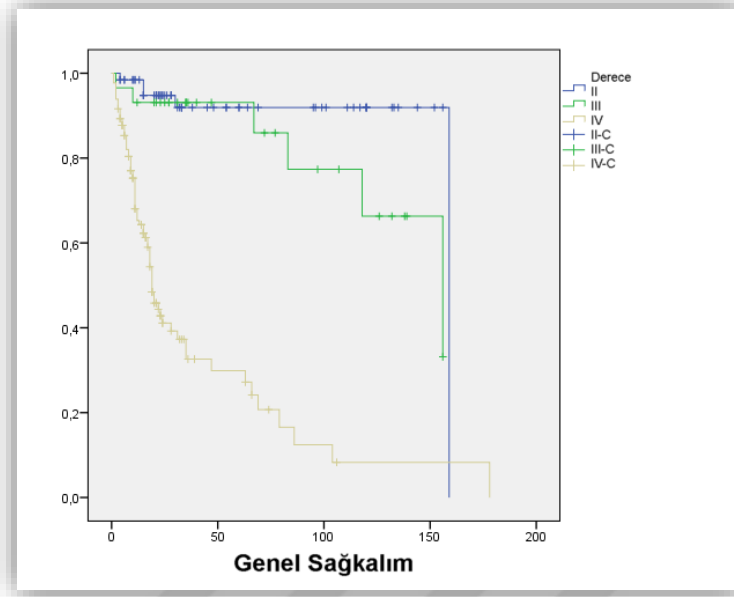
**Şekil 4.** DSÖ 2016 Moleküler/Genetik verilerine göre sınıflanmış gliom tanı gruplarının Kaplan-Meier genel sağkalım eğirileri

Dereceler arasında progresyonsuz sağkalım açısından karşılaştırma yapıldığında derece II-III arasında ( $p=0,078$ ) fark saptanmazken; derece II-IV arasında ( $p=0,000$ ) ve derece III-IV arasında ( $p=0,000$ ) derece IV'de daha kısa olmak üzere anlamlı farklılık saptanmıştır. Kaplan Meier eğrisi Şekil-5'de gösterilmiştir.



**Şekil 5.** DSÖ 2016 tümör derecesi verilerine göre sınıflanmış gliom vakalarının Kaplan-Meier progresyonsuz sağkalım eğrileri

Dereceler arasında genel sağkalım açısından karşılaştırma yapıldığında derece II-III arasında ( $p=0,114$ ) fark saptanmamış; derece II-IV arasında ( $p=0,000$ ) ve derece III-IV arasında ( $p=0,000$ ) derece IV'de daha kısa olmak üzere anlamlı farklılık izlenmiştir. Kaplan Meier eğrisi Şekil-6'da gösterilmiştir.



**Şekil 6.** DSÖ 2016 tümör derecesi verilerine göre sınıflanmış gliom vakalarının Kaplan-Meier genel sağkalım eğirileri

## 5. TARTIŞMA

Glioma insidansı göreceli olarak düşük olmasına rağmen oluşturduğu ağır sosyoekonomik yük bu tümörlerin etiolojisinin araştırılmasını ayrıca önemli konuma taşımıştır. Genetik ve genetik dışı birçok çevresel faktör olası risk faktörü olarak çalışılmış ve epidemiyolojik çalışmalarla değerlendirilmiştir. Türkiye’de tek çevrimiçi ve girişi zorunlu ölüm bildirim sistemi 01.01.2013 tarihinde devreye girmiş; bu tarihten önce elle yazılı ölüm bildiriminin yetersiz verilerle güvenilirliği düşük şekilde yapılması sağlıklı epidemiyolojik verilerin oluşmasını engellemiştir. Öte yandan günümüzde ölüm bildirim sisteminde tanı ve ölüm nedeninin girişi zorunlu olsa da; bu verilerin doğru girilip girilmediği büyük sorun teşkil etmektedir. Bu tür sorunlar başta ulusal olmak üzere uluslararası epidemiyolojik çalışmaların önünde büyük engel teşkil etmektedir.

Nöro-onkoloji alanındaki en önemli gelişmelerden biri GBM’in kanser genom atlasının ilk çalışması için model olarak seçilmesidir (17). Moleküler ve genetik çalışmalar onkogenез ve tümörlerin prognozu ile ilgili yeni bakış açılarının kazanılmasını sağlamıştır. Genom destekli moleküler çalışmalar farklı gliomlarla ilgili karakteristik genetik ve epigenetik profilleri ortaya koymuştur. DSÖ santral sinir sistemi tümörlerine yönelik sınıflamayı 2016 yılında değiştirerek entegre, çok-katmanlı bir tanı modeli önermiş ve klasik histopatolojik niteliklere moleküler belirteçleri entegre etmiştir (86). Böylece söz konusu moleküler belirteçler gliom sınıflaması ve tedavi yanıtının belirlenmesinin yanında bireysel tedavilerin de önünü açmıştır.

Tüm dünyadan 53 çalışmanın gözden geçirildiği bir çalışmada global beyin tümörü insidansı 10.82/100.000 kişi/yıl olarak saptanmıştır (29). Leece ve ark. çalışmasında en yüksek insidans Güney Avrupa, Kuzey Avrupa ve Kanada’da; en düşük insidans ise Güneydoğu Asya, Hindistan ve Doğu Asya’dan bildirilmiştir (77). Coğrafik açıdan heterojen dağılmasına rağmen, dünya çapında gelişmiş ülkelerde daha fazla görülmek üzere değişen insidans oranları bildirilmiştir (26,35). Bu da güneş ışınlarına maruziyet ve D vitamini alımının süreci etkileyebileceği hipotezini

doğurmuştur. Çalışma planımızda ülkemizde ırk faktörüne yönelik sorgulamanın standardize veri elde etme adına sorunlara yol açabileceği düşünülmüş olup ancak sonraki çalışmalarda hastaların doğduğu bölgelere göre dağılım şemasının çıkarılabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda eğitim düzeyi ve gelir düzeyleri ile ilgili olarak tanı grupları arasında farklılık saptanmamıştır.

Demografik özellikler ve genel mortalite oranları ilişkisine bakıldığında, erkeklerde primer malign beyin tümörü insidansı ve mortalite oranının daha yüksek ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır (77,113). Cinsiyet farkının düşük dereceli gliom hastalarında çok daha az belirgin olduğu da bildirilmiştir. Çalışmamızda sayısal olarak erkek hasta sayısı daha fazla görünse de bunun anlamlı olmadığı, cinsiyet açısından farklılık bulunmadığı tespit edilmiştir.

Nöroonkolojik gelişmeler birincil beyin kanserli hastaların daha uzun yaşamalarına aracılık etmiş, 5 yıllık sağkalım %33.7'a ulaşmıştır (58). Tanı anındaki yaşın tüm gliomlarda sağkalımla ilişkili olduğu bilirse de bu etki GBM'lerde daha da belirgindir (111). Tüm SSS tümörlerinde düşük dereceli olanlarda daha erken yaşta olmak üzere genel olarak yaşla artan insidans bildirilmiştir. Tanı anında ortanca yaşın 59; düşük dereceli oligodendrogliomların 30-40, GBM'lerin 60-70'li yaşlarda pik yaptığı saptanmıştır (113). Mortalite oranlarının 20-64 yaş grubunda 65 üstüne göre daha düşük seyrettiği bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda GbmW grubunun yanısıra derece IV tümörlerde yaşın diğer grup ve derecelere göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca IDH mutant olguların anlamlı olarak daha genç olduğu izlenmiştir.

Gliom hastalarının %5-10 kadarında ailevi gliom öyküsüne rastlanır (49,93). Non-Sendromik ailelerde, ailede beyin tümörü öyküsü gliom (DDDĞ dâhil) için bir risk faktörüdür (95,123). Literatürde birinci derece akrabalar için 2-3 kat artmış gliom riski bildirilmiştir (135). Son yıllarda tek nükleotid polimorfizm (SNPs) ile gliom riski arasında ilişkiyi sınavan çalışmaların sayısı artmıştır. Bugüne kadar 7 gende yer alan 8 SNPs artmış gliom riski ile bağlantılı bulunmuştur: TP53; EGFR; RTEL1; TERT; 8q24 lokus/CCD26 geni; PHLDB1 ve CDKN2B genleri (34,66,100,131,141,146). Bu verilerin aksine ailesel gliom vakalarının sporadik olanlardan farklı olmadığını

bildiren çalışmalar da mevcuttur (129). Bu çalışmada aile öyküsü açısından gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür.

SSS tümörleri etiolojisinde daha önce araştırılmış veya henüz sonuç vermemiş birçok olası faktör mevcuttur. Yaşamlarının ileri döneminde beyin tümörü tanısı konan hastaların hangi mevsimde doğmuş olduklarının olası risk maruziyeti açısından araştırılması gerektiği savunulmuştur. Buna yönelik yenidoğanda D3 vitamini düzeyini etkileyebilecek güneş ışınlarına maruziyet (73), farklı enfeksiyonlara yakalanma (73,136), farklı alerjenlere, pestisitlere, ve eve içi ısıtma sistemlerine maruziyetin değerlendirilmesi gerektiği tartışılmıştır (74). Kümülatif pestisit maruziyetinin gliom riski ile ilişkili olmadığı birçok çalışmanın sonucunda bildirilmiştir (130). Bir başka etiolojik faktör olarak çalışılmış virüslerden Varisella Zoster virüsünün gliom riskiyle ters ilişkili olduğu saptanmıştır (119).

Son yayınlar doğum zamanının spesifik DNA metilasyonu üzerinde etkili olabildiği gibi birtakım epigenetik değişkenlerle bağlantılı olabileceği üzerinde durmuştur (82). Diğer olası faktörlerden meta analiz sonuçları 4000g üstü doğum ağırlığı olanlarda çocukluk çağı SSS tümörlerinin artmış olduğu bildirilmiştir (47). Sağlıklı olmak artmış gliom riski ile ilişkili bulunmuş olup Mart-Temmuz ayları arasında doğanların sağlıklı olma olasılıklarının daha yüksek olduğu dolayısıyla daha çok gliom riskiyle karşı karşıya olabilecekleri hipotezi öne sürülmüştür (63). Nitröz bileşenlerle beslenen anne bebeklerinde artmış beyin tümörü oranları bildirilmişken sarı/turucu sebze ve balık tüketiminin koruyucu olduğu varsayılmıştır (117). D vitamini eksikliği olan annelerden doğan sıçanlarda karsinogenez ile bağlantılı olabilecek şekilde beyin hücrelerinde daha yüksek mitotik aktivite ve daha düşük apoptotik hücre varlığı gözlenmiştir (72). Doğum mevsimi ile SSS tümör ilişkisini araştıran yayınlarda geç sonbahar ve kış aylarında bir kümelenme bildirilmiş olsa da (13,56,91) bu sonuç değişken histopatolojik tiplere göre kanıtlanmamış durumdadır (4,92,147). Bu tür faktörlere yönelik kesitsel çalışmalardan ziyade kontrol gruplarını da içeren faktöre özgü araştırmaların yapılması gereklidir.

Alerji ve atopi (astım, egzema, saman nezlesi, besin alerjisi vb.) öyküsü azalmış gliom riski ile ilişkilendirilmiş olsa da bu konuyla ilgili farklı görüşler

sunulmuştur (111,152). Ma ve arkadaşlarının 2461 vaka ve 3934 kontrolü kapsayan derleme çalışmalarında artmış total IgE düzeyi ile azalmış gliom riski arasında ilişki bildirmişlerdir (90). Bir meta analizde egzema ve gliom riski arasında ters ilişki saptanırken; astımın gliom riskini %33, egzemanın ise %23 oranında azalttığı izlenmiştir (169). Enfeksiyon öyküsü ile ilgili çalışmalarda altı yaşına kadar olan geç enfeksiyona maruziyetin artmış gliom ve menenjiom riskiyle ilişkili olabileceği; üç yaşından önce geçirilmiş erken enfeksiyonun ise bağışıklığın gelişmesini hızlandırarak SSS tümör riskini düşürebildiği bildirilmiştir (52). Çalışmamızda hastalar arası alerjik hastalık, atopi ve genel kronik hastalık dağılımı açısından fark bulunmasa da örneklem boyutunun kontrol grubunu da içerecek şekilde artırılması daha güvenilir sonuçların elde edilmesini sağlayabilir.

Anti-histaminik ilaç kullanımının gliom riskiyle bağlantılı olabileceği düşünülmüş olup Scheurer ve ark. Derece II-IV 1339 gliom hastası ve 1534 kontrolü karşılaştırdıkları çalışmalarında 10 yıl ve üzeri antihistaminik kullanımının astım/alerji öyküsünden bağımsız olarak anaplastik gliom riskini artırdığını saptamışlardır (134). Aksini gösteren bir başka çalışmanın sonuçları ise sadece alerji teşhisi olmayan popülasyonda yüksek dereceli (III-IV) tümörler ile antihistaminik kullanımı arasında ters ilişki olduğu yönündedir (96). Antihistaminik kullanımı bu tez çalışmasında sorgulanmamıştır.

Beyin ve genel olarak SSS tümörleri ile ilgili kanıtlanmış en önemli risk faktörü iyonize radyasyondur (81,111). Tıbbi işlemler en büyük radyasyon kaynağı olarak varsayılırken; atom bombasından kurtulanlar, nükleer işçiler, uranium madencileri ve tekrarlayan iyonize ışın alan hastalar en riskli grupta değerlendirilmiştir (81). Preston ve arkadaşları 1945 Japonya'daki atom bombasından kurtulanlar üzerinde yaptığı SSS tümörleri araştırmasında gliom riskinin arttığını ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir (118). Floroskopi rehberliğinde girişimsel işlemlerde görev almış 90957 radyoloji teknisyeninin dâhil olduğu kohort çalışmasında 2 kat artmış beyin kanseri mortalitesi bildirilmiştir (121). İki vaka kontrol çalışmasında ise ailede kanser öyküsü olan kişilerde 3 veya daha fazla kraniyal bilgisayarlı tomografi (BT) kümülatif

maruziyeti sonrası artmış gliom riskine işaret edilmiştir (28). Sheppard ve arkadaşlarının çalışmasında bir veya daha fazla kraniyal BT çekilen çocuklarda beyin tümörü artmış rölatif riski 1.29 olarak bildirilmiştir (140).

Non iyonize radyasyon ve özellikle cep telefonu kullanımının gliom riski ile olan ilişkisi farklı yöntemlerle değerlendirilmiş ve çok farklı sonuçlar bildirilmiştir. Cep telefonu kullanımının az da olsa riskli olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (30). IARC'ın 2011 yılında 14 ülkeden 30 bilimadaminin katıldığı çalışmasının sonucunda 30 KHz-300 GHz arası radyofrekans elektromanyetik alanların (RF-EMF) grup 2B (insan için olası karsinojen) olarak sınıflandırılması gerektiği yönünde fikir birliğine varılmıştır (6). Onüç ülke, 16 merkez, 10500 kişi ve 5000 vakanın değerlendirildiği INTERPHONE çalışmasında ise cep telefonu kullanımının gliom riskini artırdığına yönelik bir sonuca ulaşılammış ancak en yüksek maruziyet seviyesinde ipsilateral ve temporal bölgelerde gliom risk artışından bahsedilmiştir (51). Kümülatif maruziyet etkilerine yönelik uzun süreli (>10 yıl) cep telefonu kullanımının düşük dereceli gliom riskiyle ilişkili olduğu yönünde sonuçlar çıkmıştır. Kronik radyasyon maruziyeti ile açıklanabilecek bu ilişki benzer şekilde atom bombasından kurtulanlarda 30 yıllık uzun bir latent dönemden sonra ortaya çıkan SSS tümörleri ile uyumlu olabileceği tartışılmıştır (105). Akıllı telefonların giderek yaygınlaştığı günümüzde "Cep telefonu kullanımı" ile ne kastedildiği verinin güvenilirliğini azaltmaktadır. Verilerin olabildiğince standardize olarak edinilmesi şarttır. Bu çalışmanın sonucunda kümülatif cep telefonu kullanımının Oligo ve Ast gruplarında GbmW grubuna göre fazla olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar değerlendirilirken çalışmanın kontrol grubunun olması ve "telefon kullanım" niteliğinin (görüşme, internet vb) belirlenmesinin gerekli olacağı düşünülmüştür.

Literatürde birçok yayın yüksek doğum tartısının gliom riski açısından önemli olduğunu vurgulamıştır (47). Moore ve ark çalışmasında 1.9m ve üzerinde boy uzunluğu olan kişilerle 1.6m ve altında olanlar karşılaştırılarak 2.12 relatif risk ile gliom riskinin uzun boylularda 2 kat arttığı; erken yaşta obez olanlarda bu riskin 4 kat artığı bildirilmiştir (104). Wiedmann ve ark her 10cm boy artışının yaklaşık %20 oranında gliom riskini artırdığını saptamışlardır (162). Çalışmamızda tanı grupları

arasında olmasa da dereceler arasında derece IV tümörlü hastaların VKİ'nin daha yüksek olduğu izlenmiştir. Ayrıca özellikle erken yaşta başlanan insülin direncini kıran spor ve fiziksel aktivitenin gliom riskini %36 oranında azaltabileceği saptanmıştır. Çalışmamızda Gbm ve GbmW gruplarının Ast ve Oligo gruplarına göre daha az sıklıkta spor yaptığı izlenmiş ki bu da literatürü destekler durumdadır.

Beslenme alışkanlıklarının gliom riski açısından belirleyici faktörlerden olabileceğinin altı çizilmiştir. Nitrit ve Nitrat N-Nitröz bileşenlerinin prekursorü olup potansiyel karsinogen olarak kabul edilir. Nitrozaminlerden zengin özellikle işlenmiş kırmızı et ve düşük anti-oksidan ağırlıklı beslenme artmış gliom riski ile ilişkilendirilmiştir (59,160). Aksine, böyle bir ilişkinin olmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur (159). DeLorenze ve ark çalışmasına göre antioksidan ağırlıklı beslenmenin sağkalım üzerinde etkisi saptanmıştır (32). Bu tez çalışmasında hastaların 3 temel besin grubundan dengeli olarak beslendiği sonucu çıkmıştır. Altı merkezin katıldığı ve 621 hastayı kapsayan Alman Nöro-onkoloji merkezi çalışmasında herhangi bir glial kitlesi olan hastaların en az %40'nın doktorlarının bilgisi dâhilinde olmadan destek alternatif terapileri denediğini göstermiştir (54). Chaichana ve arkadaşlarının 182 düşük dereceli glial hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında ısrarcı hipergliseminin (cerrahi sonrası 1-3 ay arasında, 3 ve üstü ölçümde >180 mg/dl kan şekeri) azalmış sağkalım, artmış rekürrens ve artmış malign transformasyon ile anlamlı olarak ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (19). Benzer şekilde çalışmamızın sonucunda sübjektif olarak belirlenmiş tanı öncesi kan şekeri yüksekliğinin GbmW grubunda ve derece IV grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu sonucu çıkmıştır. Yine de objektif, laboratuvar verilerine dayalı tanı ve izlem çalışmalarına gereksinim vardır.

Kahve ve çay tüketimi ile ilgili farklı sonuçlara ulaşan yayınlar mevcut. Prospektif Avrupa Kanseri ve Beslenme Araştırması (EPIC) sonuçlarına göre günde 100ml'den fazla kahve ve çay tüketiminin glial tümörler açısından koruyucu olabileceği saptanmıştır (48). Alkol tüketimi (120) ve sigara kullanımı (79) ile gliom riski arasında anlamlı ilişki olmadığı yönünde yayınlar olsa da sigaranın gliom ölüm oranını %11 oranında arttırdığı bildirilmiştir (57). Shao ve ark sigara kullanan ve

kullanmayanlarda 0.98 gliom riski oranı bildirmişlerdir (139). Çalışmamızda sigara, kahve ve çay tüketimi açısından gruplar arası anlamlı farklılık saptanmamıştır.

İlaç kullanımı ve gliom riski ile ilgili olarak Aspirin ve steroid olmayan anti-enflamatuvar ilaçlar (NSAİ) en çok araştırılan ilaç grubu olmuştur. Bir meta analiz sonuçları düzenli Aspirin kullanımını tüm gliom derecelerinde azalmış risk ile ilişkili bulmuş ancak Aspirin dışındaki NSAİ ilaçlarda böyle bir ilişki saptanamamıştır (3). Hidroksi-metilglutaril-koenzim A redüktaz inhibitörü olan Statin'lerin düzenli kullanımının malign transformasyon hatta gliom riskini %25 oranında azaltabileceği bildirilmiştir (50,138). Bu çalışmadaki Statin kullanım oranı çok düşük olduğundan istatistiksel analizler yapılamamıştır.

Düşük dereceli glial tümörlerin “fonksiyonel alanlar” olarak tanımlanan, daha sıklıkla görüldüğü beyin alanları bildirilmiştir (38). Bu görüş iki farklı hipotezin oluşmasına öncülük etmiştir. İlki beyin mikroçevresinin tümör oluşum olasılığını değiştirebileceği (fonksiyonel teori); ikincisi ise tümör yerleşimine göre DDDG genetiğinde biyolojik yolların değişebileceğidir. Birçok çalışma söz konusu yüksek olasılıklı bölgelerin sırasıyla frontal, insular ve temporal alanlar olduğu yönündedir (27). Gliomaların genel olarak yerleşimine bakıldığında; frontal (%23.6), temporal (%17.4), paryetal (%10.6) ve oksipital (%2.8) lobda değişen tutulum oranları bildirilmiştir (113).

Literatürde bazı çalışmalar difüz gliom vakalarında moleküler biyolojinin tümör lokalizasyonundan etkilenebileceğini var saymıştır. IDHm DDDG'ler daha çok beynin ön kısımlarında, özellikle frontal lobda yüksek oranda tespit edildiği; İnsula'da nadir olduğu bildirilmiştir (12,78,102,148). Ayrıca 1p delesyonunun beynin ön kısımlarında (özellikle frontal) daha yoğun olduğu; İnsula'da daha az sıklıkta olduğu; 1p 19q kaybının da yine frontal bölgede sık olduğu bildirilmiştir (76,78). Öte yandan yavaş büyüyen difüz gliomların serebral plastisiteyi indüklüyor olabileceği böylece fonksiyonel alanlarda bile büyük hacimli tümörlerin nörolojik defisit yaratmadığının açıklanabileceği hipotezi ortaya atılmıştır (33,37). Difüz gliomlarda 1000 hastanın ele alındığı bir çalışmada frontal lokalizasyonunun daha iyi prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (18). Difüz gliomların suplemer motor alan ve insula

gibi fonksiyonel alanlar olarak kabul edilen bölgeleri tercih ettiği yönünde de veriler mevcuttur (18,38). Çalışmamızın sonucunda tümörün taraf seçimi ve lokalizasyonu ile tanı grupları arasında ve sağkalım açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Örneklem boyutunun detaylı lokalizasyon sistematığının sağlanması ile artırılması daha güvenilir sonuçların elde edilmesini sağlayabilir.

Moleküler testlerin pratik kullanımı ile ilgili olarak FISH yöntemi 1p/19q kodelesyonunu saptamada, bu çalışmanın yapıldığı hastanede olduğu gibi, tercih edilen yöntem olmuştur ancak bu metot ile her kromozom kolunda ancak bir lokus kontrol edilebilir; bu da epey kısıtlayıcı bir sorundur. Bu açıdan 1p/19q kodelesyonunun FISH yöntemi ile değerlendirilmesinin anlamlı ölçüde “yanlış pozitif” sonuca neden olabileceği bildirilmiştir (22). Bunun genellikle nedeni FISH probleminin hibridize ettiği bölgelerin kaybıdır. Ballester ve arkadaşları farklı teknikler kullanılarak moleküler belirteçler üzerinde yaptıkları çalışmanın sonucunda bazı önerilerde bulunmuşlardır: Buna göre, klasik GBM özellikleri gösteren gliomlarda 1p/19q testi gerekli olmayabilir. ATRX kaybı astrositomalar için karakteristik olup genellikle 1p/19q kodelesyonu ile birlikte dir. Bu birlikteliğin bozulduğu vakaların tespiti ATRX’in belirteç olma durumunun sorgulanmasına yol açmıştır (7). Bundan çok farklı olarak ise Huse ve ark. ATRX kaybı ve 1p/19q kodelesyonunun birbirinden tamamen ayrı antiteler olduğunu; bu iki genetik durumun birlikteliğinin çok nadir görülüp “gerçek” mikst gliom olarak tanımlandığını bildirmişlerdir (60). Neredeyse çoğu IDHm ve 1p/19q intakt gliomlarda ATRX kaybı gözlenirken; nadir de olsa ATRX’in korunduğu vakalar bildirilmiştir (122). Bu çelişkili sonuçlar sürecin ne denli karmaşık olduğunu gözler önüne sermektedir. Çalışmamızda saptanan %8,2’lik malign transformasyon oranının hangi gruplarda, hangi süre zarfında ve hangi moleküler değişiklikler birlikteliğinde meydana geldiğinin detaylı olarak değerlendirilmesi gereklidir.

Glioblastomlarda tanı anındaki yaş ve Karnofsky performans durumunun yanında rezeksiyon oranının da en temel prognostik faktörler arasında olduğu bilinmektedir (8). Cerrahi rezeksiyon oranının DDDG popülasyonunda sağkalımla doğrudan ilişkili olduğu tahmin edilmiş ancak moleküler değişkenler

karşılaştırılmamıştır (39,41,125). Delev ve arkadaşlarının DSÖ 2016 sınıflaması ışığında değerlendirdikleri düşük dereceli glial tümör çalışmasında son sınıflandırmanın tedavi sürecindeki rolü tartışılmıştır (31). Buna göre, IDHm ve 1p/19q kodelesyonu olan grupta biyopsiyi takiben adjuvan tedavi uygulanmış ve gross total rezeksiyonun (GTR) genel sağkalımı (ortanca) anlamlı ölçüde etkilemediği saptanmış yine de IDHm DDDG olgularında gross total rezeksiyonun sağlanması gerektiği vurgulanmıştır. Wijnenga ve ark ise rezeksiyon oranının sağkalımı doğrudan etkilediğini bildirmiş ve rezidü durumunda ikinci bakı cerrahisini önermişlerdir (68,164). IDHwt olgularda sadece GTR değil biyopsi dışında herhangi bir rezeksiyonun daha uzun genel sağkalım ile ilişkili olduğu saptanmıştır (64,65,87). Bu çalışmada ameliyat raporlarından edinilen rezeksiyon oranları 3 grupta sınıflanmış olup aralarında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Yine de cerrahi öncesi ve sonrası radyolojik tetkik temelli rezeksiyon oranlarının çalışılması daha güvenilir sonuçlar doğuracaktır.

Bu çalışmada tedavi protokolleri yer almasa da moleküler belirteçlerin tedavi ile ilgili etkileşimlerine kısaca değinilecektir. Moleküler profilin gliom vakalarının tedavisi üzerindeki etkisi ile ilgili olarak Radyasyon Terapi Onkoloji Grup (RTOG9802) çalışmasında derece II gliom hastalarında başlangıçta RT+PCV tedavisi basamaklı tedaviye (öncelikle RT ve relaps anında KT) üstün bulunmuştur (15). IDHm ve 1p/19 kodelesyonu olan oligodendrogliom vakalarında standart tedavinin kanıta dayalı olarak RT+PCV olduğu bildirilmiştir (16,62). IDHm difüz astrositomalarda RT+PCV/TMZ tedavisinin artmış PFS ve OS ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (15). Anaplastik gliomlarla ilgili olarak önerilen güncel tedavi maksimum rezeksiyonu takip eden radyoterapidir. Anaplastik oligodendrogliomlarda ise ek olarak Procarbazine, Lomustine ve Vincristine (PCV) tedavisinin de sağkalımı uzattığı bilinmektedir (16,154). Jung Ho Im ve arkadaşlarının anaplastik gliomlarla ilgili çalışmalarında DSÖ derece III gliomlarının prognozlarının DSÖ 2016 bağımlı olarak olduğu bildirilmiştir (61).

KT sonrası progresif kontrast tutan lezyonların bir kısmı Psödoprogresyon (psPD) olarak tanımlanmıştır. Bunun DDDG'de insidansı bilinmemektedir. Gerçek

progresyona göre bu durumda Kontrast tutulumu daha küçük ve genellikle %50'ye yakını subependimal bölgededir. Van West ve ark. RT bölgesinde, özellikle subependimal yerleşimli, çapı 10mm'den daha küçük, asemptomatik lezyonların tedavi planını değiştirmemesi gerektiğini vurgulamışlardır (156). psPD yüksek dereceli gliomlarda RT sonrası 3 ayda görülürken DDDG'de bu süre median 12 ay (3-78) civarındadır. Bu da olası patofizyolojinin farklı olabileceğini düşündürür. DDDG'de psPD'nin RT'ye ikincil mikrovasküler hasara bağlı iskemi sonucunda gelişmesi olasıdır. DDDG grubunda tedavi sonrası kontrol görüntülemelerde kontrast tutulumu malign transformasyon lehinde kabul edilir. Ancak bu tutulum Kan-Beyin bariyerinin enfeksiyon, enflamasyon, RT etkisi vb. nedenlerle bozulduğu sonucunda meydana gelebildiği gibi epileptik nöbetler de kontrast tutulumuna sebep olabilir. Lin ve ark. DDDG hastalarda psPD-sağkalım arasında ilişki saptayamamışlardır (80). Yine aynı çalışmada 1p/19q kodelesyonu olan hastalarda daha düşük psPD oranı bildirilmiştir. Bu konuyla ilgili olarak ayrıntılı moleküler temelli çalışmaların yapılmasına gereksinim vardır.

DSÖ 2007 ve 2016 sınıflamasını 1041 hasta üzerinde karşılaştıran POLA kohort çalışmasında söz konusu son sınıflamanın daha net ayırıcı prognoz yönünde belirleyici olduğu savunulmuştur (150). Cimino ve arkadaşlarının 645 hastayı değerlendirdikleri The Cancer Genome Atlas Consortium'u çalışmasında morfoloji temelli derecelendirmenin ayırıcı olmadığı bildirilmiştir (21). Rogers ve arkadaşlarının kohort çalışmasında nükleer immünboyama ile ATRX kaybı ile IDH mutasyonları arasında yakın ilişki saptanmış; 1p/19q kodelesyonlu tümörlerde ATRX kaybına rastlanmadığı saptanmıştır (126). Bu da bir başka açıdan ATRX kaybı olmayan vakalarda 1p/19q testine gerek olmayabileceği fikrini yinelemiştir. Ancak bu tez çalışmasının sonuçları her iki genetik anomalinin birlikte olabileceğini göstermiştir. Ayrıca IDH mutasyonları ile TP53 over-ekspresyonu orantılı bulunurken; TP53 over-ekspresyonu ile kromozom 1p/19q kodelesyonu arasında negatif bir ilişki saptanmıştır. Scheie ve ark. derece ve 1p/19q durumunun histolojik olarak Oligodendroglia olan vakalarda bağımsız prognostik faktörler olduklarını bildirmişlerdir (133). Daha yeni sonuçlar ise IDHm 1p/19q kodelesyonlu

Oligodendrogliom vakalarında derecenin sağkalımı belirlemede anlamlı olmadığı yönündedir (149). Pekmezci ve ark. çalışmasında moleküler olarak tanımlanmış Oligodendrogliom vakalarında derece'in sağkalımı etkilemediği bildirilmiştir (116). Bir astrositom vakasının IDH mutant olduğu tespit edilince mitotik indeksin önemli ölçüde prognoza yönelik belirleyici olmadığı yani bu durumda derece II ve III arasında prognostik fark olmayacağı saptanmıştır (110). Prognoz açısından daha önemli olan ve daha kısa sağkalım ile ilişkili olan belirteçlerin CDKN2A homozigot delesyonu, RB1 delesyonu veya mutasyonu ve CDK4 amplifikasyonudur (142).

DSÖ 2016 sınıflaması sağkalımı ve prognozu belirlemede oldukça etkili olup ancak bazı sınırlamalar söz konusudur. Tabouret ve ark. derece III ve IV erişkin difüz gliomlarının, IDH ve 1p/19q durumlarına göre prognozu farklı 3 gruba ayrılabilceğini bildirmişlerdir. Bunlardan en iyi prognozlu anaplastik oligodendrogliom, IDHm, 1p/19q kodelesyonlu; en kötü prognozlu IDHwt ve ara prognozu olan IDHm ancak 1p/19q intakt gliomlardır (150). İlginç olarak bu grupların sağkalımları derece III veya IV olmalarından etkilenmemiştir. Bu da mitotik indeksin belirleyiciliğini şüpheye düşürmüştür. DSÖ derecelendirilmesinden bağımsız spesifik bir mitotik indeks kullanılarak IDHwt astrositomaların ayrılabilceği ancak IDHm olanların ayrılmadığı gözlenmiştir (110). Bu da klinik sonucu daha iyi belirleyebilecek kümeye özgü mitotik indekslerin var olabileceğine işaret ediyor olabilir.

MGMT'nin pozitif bir biyo-belirteç olduğu bildirilmiş (9) ancak diğer pozitif biyo-belirteçlerin olası etki çakışmasına bağlı olarak sağkalıma doğrudan etkileri belirlenememiştir. Rodriguez ve ark. 50 hastanın bulunduğu bir çalışmada MGMT ekspresyonunu immünohistokimya ve Metilasyon spesifik PCR (MS-PCR) ile karşılaştırarak değerlendirmişlerdir (124). Neoplastik olmayan normal glia, mikroglia ve endotel hücreleri gibi hücrelerin de MGMT eksprese edebileceği bilindiğinden immünohistokimyasal yöntemlerin MGMT ile ilgili yorum yapmak için yetersiz olacağı bildirilmiştir. IDH ile MGMT promoter metilasyonu arasındaki ilişki farklı çalışmalarda ele alınmıştır (154). Jung Ho ve ark. çalışmasında IDH mutasyonuna sahip neredeyse tüm anaplastik oligodendrogliom tanılı hastaların MGMT promoter metilasyonu gösterdiklerini ve iyi prognozla seyrettikleri bildirilmiştir (61). MGMT

promoter metilasyonunun IDH mutant olan ve olmayan GBM ve IDHm anaplastik astrositom vakalarında daha uzun genel sağkalım ile ilişkili olduğu ancak IDHm olmayan anaplastik astrositomalarda böyle bir ilişki olmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmanın yapıldığı hastanede MGMT rutin tetkikler arasında henüz yerini alamamıştır. MGMT spesifik test yapılması daha geniş çaplı metilasyon profillemeye ile güncel pratiğe taşınabilir.

Uluslararası nöropatoloji topluluğunun (ISN) cIMPACT-NOW (Santral sinir sistemi tümörleri taksonomisine moleküler ve pratik yaklaşım bilgilendirme konsorsiyumu) çalışma grubu DSÖ'nun bundan sonraki son sınıflamasının duyurulmasına dek gelişmeler doğrultusunda yol gösterici olma niteliğinde yayınlar yapmışlardır (83,84,166). İlk güncellemede NOS teriminin yanında moleküler profili eksiksiz olarak belirlenmiş olmasına rağmen tanımlanmış herhangi bir gruba dâhil edilemeyen vakalar için Not Elsewhere Classified (NEC) kavramının kullanılması önerilmiştir (88). NOS grubunun bizim çalışmamızda değerlendirmeden çıkarılmış olması önemli ölçüde örneklem boyutunu küçültmüştür. İkinci güncelleme ile bazı tetkiklerin bir sıralama içerisinde yapılması önerilmiştir. Şöyle ki ATRX mutasyonu ile 1p/19q kodelesyonu birbirini dışlayan moleküler değişiklikler olarak kabul edilmiştir (101). Böylece difüz glial bir tümörde IDH mutasyonu saptandıktan sonra immünohistokimyasal boyama ile önce ATRX ve p53 incelemesi; ATRX immünoekspresyon kaybı saptanması mutasyon lehine değerlendirilecek dolayısıyla 1p/19q araştırılmasına gerek duyulmadan tümörün astrositik tümör olarak kabul edilmesi önerilmiştir (85). Üçüncü güncellemede ise IDHwt tümörlerde morfoloji glioblastomu desteklemese bile TERT mutasyonuna, EGFR amplifikasyonuna, Kromozom 7 kazanımı veya Kromozom 10 kaybına bakılması gerektiği vurgulanarak bunlardan herhangi birinin olması tümörün "Glioblastoma moleküler özellikleri gösteren difüz glial tümör" olarak kabul edilmesi yönünde görüş bildirilmiştir (11). Bütün bu öneriler bundan sonraki sınıflama ile ilgili ipuçları verse de veri karmaşası ve moleküler biyo-belirteç etkileşiminin boyutunu yansıtabilir.

Son DSÖ sınıflaması moleküler belirteçlere önemli bir rol yüklese de teknik olarak bu konuyla ilgili ciddi potansiyel sorunlar söz konusudur. Cimino ve

arkadaşlarının TCGA verilerinin çok boyutlu ölçeklendirme analizi çalışmasında moleküler kümelerde histopatolojik açıdan değişen heterojenitenin saptandığı bildirilmiştir (21). Bu da tek başına histopatolojinin gözlemci kaynaklı değişebilen tanısına göre moleküler değişkenlerin tanı doğruluğunu artırmasını açıklayabilir. DSÖ 2007 sınıflaması sadece histolojiye dayandığından operasyonu takip eden birkaç günlük süreçte sonuç patoloji raporunun oluşmasını olanaklı hale getirmiştir. Ancak son sınıflama ile daha uzun sürede sonuçlanan ya da aynı anda çalışılmak üzere diğer materyaller ile bekletilmeleri nedeniyle tedaviyi aksatabilecek kadar uzun zamanda sonuç veren tetkikler söz konusu olabilmektedir. Son sınıflamanın kriterleri laboratuvarların iş yükünü ve masrafını artırmış, çoğu ülkede henüz finansman ve kit temini konusunda sorunlar çözülememiştir.

Bu tez çalışmanın eksikleri / sınırlılıklarına bakıldığında,

Kanser epidemiyolojisi verileri genellikle devlet kanser denetimleri veya sağlık sistemi kayıtları kullanılarak yapılır. Ancak kanser kayıt sistemlerinin ve altyapıların farklılığı bu konuda sağlıklı istatistik verilerinin elde edilmesini zorlaştırmıştır. Mevcut sağlık sistemi kayıtları epidemiyolojik çalışma yapmaya elverişli olmayıp bunun için ayrı bir veritabanı oluşturularak hasta kayıtları yapılmıştır. Ayrıca literatürdeki çoğu vaka kontrol çalışmasında olduğu gibi vakaların seçimi ile ilgili kontrol grubu oluşturularak çalışmanın gücü artırılabilir idi.

Teknik olarak vakaların moleküler biyo-belirteçlerinin çalışılması çalışmanın yürütüldüğü süre zarfında standardize edilememiştir. Bu sorun ilgili hastane patoloji laboratuvarında kit eksikliği, satın-alma problemi, bilimsel algoritmaların yetersizliği gibi faktörlere bağlı olarak oluşmuştur. Örnek olarak rutin uygulamada olduğu üzere, immünohistokimya ile IDH mutasyonu saptanmayan vakalarda Louis ve ark. (87) önerdikleri şekilde IDH sekanslama yapılamamıştır. Öte ayndan, çoğu çalışmada patolojik preparat ve moleküler verileri kontrol edecek merkezi sistemin olmaması verilerin sağlığını risk altına almıştır. Örnek olarak IDH gen bölgelerinde güncel literatüre göre klinik olarak anlamlı (actionable) mutasyon saptanamadığı durumlarda kullanılan PCR sisteminin raporlanabilir varyant frekansı değişiklik gösterebilmektedir. Bu da standardize sonuçların güvenilirliğini azaltmıştır.

Tez çalışma popülasyonunda RT/KT sonrası veriler varsayım doğrultusunda ele alınmıştır. Her bir grubun almış olduğu tedavilerin verisi sağlanamamıştır. Bunun sağkalım verisini etkileyebileceği bilinmektedir. Bu çalışma tedavi sonuçları ile ilgili olmayıp ancak söz konusu sağkalım ve moleküler biyo-belirteçlerin bu süreci yönlendirmesinin daha objektif veriler ışığında değerlendirilmesi adına vakaların tedavi protokollerinin de analizlere dâhil edilmesi gerekli olabilir.

Yaşam kalitesi sağkalımı etkileyen önemli bir faktör olup bunun prospektif Karnofsky performans skoru gibi farklı ölçeklerle değerlendirmeye dâhil edilmesi önemlidir. Bu çalışmada yaşam kalitesini sınyacak herhangi bir parametre kullanılmamıştır.

## 6. SONUÇLAR

Nadir ve oldukça fatal oluşları SSS tümörlerinin epidemiyolojisiyle ilgili çalışmaların önündeki en büyük metodolojik sorunlardandır. Glioma riski ile ilişkili olduğu bilinen ve bu çalışmada bir kısmı işlenmiş risk faktörlerinin dışında hava kirliliği, üreme faktörleri (gebelik, menarş, menopoz vb.), travma öyküsü, epilepsi öyküsü, vitamin kullanımı, kozmetikler ve saç boyları, uyku medikasyonu gibi birçok potansiyel risk faktörünün de araştırılması gerekmektedir.

DSÖ SSS tümör sınıflaması dinamik bir sürecin ürünü olup düzenli güncellenmektedir. Son DSÖ 2016 sınıflaması daha titiz tanı olanağını ortaya koyarak biyolojik ve prognostik olarak anlamlı antitelerin oluşmasını sağlamıştır. Özellikle moleküler açıdan sınıflamanın sık olarak güncellenmesinin kalıcı bir gereksinim olacağı tahmin edilmektedir. Moleküler-genetik belirteçlerin sürece dâhil edilmesi sadece prognoz açısından bilgi vermekle kalmayıp sürecin yönetimi, hasta seçimi ve moleküler hedef temelli tedavilerin yolunu açmıştır. Moleküler belirteçlerin eklenmesi özellikle difüz glial tümörleri daha uygun ve şu an için mümkün olan en az hata ile kategorize etmiştir. Ancak henüz bazı eksikliklerin tamamlanması gerekmektedir.

Teknolojik gelişmeler gliomlardaki genetik ve epigenetik değişikliklerin daha ayrıntılı olmasının yanında daha hızlı ve kolay çalışılmasını olanaklı hale getirmiştir ancak bu yeterli değildir. Detaylı tanıya yardımcı olabilecek yeni biyo-belirteçlerin tanımlanması kişiselleştirilmiş tedavilerin de yolunu açmıştır. Gliom seyrindeki moleküler süreçlerin bilinmesi patogeneze temelli farmakolojik tedavilerin ve inovatif immünoterapötik stratejilerin oluşmasına yol açmıştır. Biyo-belirteçlerin test edilmesine yönelik daha pratik ve kullanılabilir metotların geliştirilmesi elzemdir. Çoklu belirtece yönelik paralel, hızlı ve sağlıklı testlerin kabul edilebilir bir maliyetle kullanıma sunulmasına acil ihtiyaç vardır.

## ÖZET

Primer santral sinir sistemi (SSS) tümörleri yüksek mortalite ve morbidite oranları ile ciddi bir sağlık sorunu olma durumunu korumaktadır. Son yıllarda bu tümörlerin moleküler ve genetik profillerinin anlaşılmasına yönelik veriler artsa da etiyoloji hususu bilinmezliğini korumaktadır. Bu çalışmanın amacı düşük insidansına rağmen yüksek mortalite ile seyreden heterojen bir tümör grubunu temsil eden gliom vakalarının erişkin hasta popülasyonunda etiyolojik açıdan araştırılması ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2016 SSS Tümörleri sınıflamasının prognostik değerinin araştırılmasıdır. Çalışmaya glial kitle tanısı ile opere edilmiş/takip edilen ve patolojisi glioma ile uyumlu sonuçlanmış hasta popülasyonu dâhil edilmiştir. Veriler hazırlanan form, tıbbi kayıtlar ve telefon görüşmeleri/kontrol vizitlerinden yararlanılarak olası risk faktörleri ile ilgili bilgi toplanmıştır. Patoloji preparatları son 2016 DSÖ sınıflamasına göre değerlendirilmiştir. İyonize/non-iyonize radyasyon, kimyasal maruziyeti (pestisit, ağır metal vb.), alkol/tütün kullanımı, diyet, ilaç kullanımı, fiziksel faktörler, enfeksiyonlar ve hastalıklar gibi birçok faktörün SSS tümörleri veya özellikle gliom ile ilişkileri araştırılmıştır. Son DSÖ 2016 tümör sınıflaması daha titiz tanı olanağını ortaya koyarak biyolojik ve prognostik olarak anlamlı antitelerin oluşmasını sağlamıştır. Detaylı tanıya yardımcı olabilecek yeni biyo-belirteçlerin tanımlanması kişiselleştirilmiş tedavilerin de yolunu açmıştır. Biyo-belirteçlerin test edilmesine yönelik daha pratik ve kullanılabilir metotların geliştirilmesi elzemdir. Çoklu belirtece yönelik paralel, hızlı ve sağlıklı testlerin kabul edilebilir bir maliyetle kullanıma sunulmasına acil ihtiyaç vardır.

**Anahtar Sözcükler:** Biyobelirteç, Epidemiyoloji, Glial, Moleküler, Tümör

## SUMMARY

Primary central nervous system tumours with their high mortality and morbidity ratios maintain their positions to be a critical health problem. Recent progress regarding the molecular and genetic features of these tumours has been augmented but the darkness of their etiology is still an issue. In this study, the aim is to seek any relation regarding the etiology of the highly mortal and heterogeneous gliomas in adult patients and search for the prognostic value of recent 2016 World Health Organisation (WHO) classification. Study population consisted of patients who were operated/followed up due to glioma tumour and their pathological analysis confirmed the diagnosis. Data was obtained using a survey form, medical records and phone survey/medical visits. Pathological specimens were evaluated in the guidance of latest WHO 2016 tumour classification system. Any relations between glioma tumours and many factors like ionizing/non-ionizing radiation, chemical exposure (pesticides, heavy metals etc.), alcohol/tobacco consumption, diet, medicine usage, physical factors, infections, etc. were analysed. Latest WHO 2016 tumour classification increased the opportunity for more meticulous diagnosis and provided more meaningful biological and prognostic entities. The definition of new biomarkers that helped more detailed diagnosis also paved the way for individualized therapies. Developing practicable and available methodologies to test such biomarkers is a mandatory. Parallel, fast and reliable methods that are able to test multi biomarkers with acceptable cost are an emergent necessity.

**Key Words:** Biomarker, Epidemiology, Glioma, Molecular, Tumour

## KAYNAKLAR

1. Aaronson, N.K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N.J., ve ark. (1993). The European organization for research and treatment of cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 85(5):365–76.
2. Aldape, K., Zadeh, G., Mansouri, S., Reifenberger, G., von Deimling, A. (2015). Glioblastoma: pathology, molecular mechanisms and markers. *Acta Neuropathol* 129:829-48.
3. Amirian, E.S., Ostrom, Q.T., Armstrong, G.N., ve ark. (2019). Aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and glioma risk: original data from the glioma international case-control study and a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* Mar;28(3):555-562.
4. Anic, G.M., Madden, M.H., Sincich, K., Thompson, R.C., Nabors, L.B., Olson, J.J., ve ark. (2013). Early life exposures and the risk of adult gliom. *Eur J Epidemiol* 28(9):753e8.
5. Armstrong, T.S., Mendoza, T., Gning, I., Coco, C., Cohen, M.Z., Eriksen, L., ve ark. (2006). Validation of the M.D. Anderson symptom inventory brain tumor module (MDASI-BT). *J Neuro-Oncol* 80(1):27–35.
6. Baan, R., Grosse, Y., Lauby Secretan, B., ve ark. (2011). Carcinogenicity of radiofrequency electromagnetic fields. *Lancet Oncol* 12:624–625.
7. Ballester, L.Y., Huse, J.T., Tang, G., Fuller, G.N. (2017). Molecular classification of adult diffuse glioms: conflicting IDH1/IDH2, ATRX, and 1p/19q results. *Hum Pathol* Nov;69:15-22.
8. Bauchet, L., Mathieu-Daude, H., Fabbro-Peray, P., ve ark. (2010). Oncological patterns of care and outcome for 952 patients with newly diagnosed glioblastoma in 2004. *Neuro-oncol* 12(7):725–735.

9. Binabaj, M.M., Bahrami, A., Shahid Sales, S., ve ark. (2018). The prognostic value of MGMT promoter methylation in glioblastoma: A meta- analysis of clinical trials. *J Cell Physiol* 233:378–386.
10. Bolouri, H., Zhao, L.P., Holland, E.C. (2016) Big data visualization identifies the multidimensional molecular landscape of human glioms. *Proc Natl Acad Sci U S A* 113:5394–5399.
11. Brat, D.J., Aldape, K., Colman, H., Holland, E.C., Louis, D.N., Jenkins, R.B., Kleinschmidt-DeMasters, B.K., Perry, A., Reifenberger, G., Stupp, R., von Deimling, A., Weller, M. (2018). cIMPACT-NOW update 3: recommended diagnostic criteria for "Diffuse astrocytic gliom, IDH-wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO derece IV". *Acta Neuropathol Nov*;136(5):805-810.
12. Brat, D.J., Verhaak, R.G.W., Aldape, K.D., Yung, W.K.A., Salama, S.R., Cooper, L.A.D.,ve ark. (2015). Cancer genome atlas research network. Comprehensive, integrative genomic analysis of diffuse lower-derece glioms. *N Engl J Med* 372(26):2481–2498.
13. Brenner, A.V., Linet, M.S., Shapiro, W.R., Selker, R.G., Fine, H.A., Black, P.M., ve ark. (2004). Season of birth and risk of brain tumors in adults. *Neurology* 63(2):276e81.
14. Buccoliero, A.M., Arganini, L., Ammannati, F., ve ark. (2005). Oligodendroglioms lacking O6-methylguanine-DNA-methyltransferase expression. *J Chemother* 17:321–326.
15. Buckner, J.C., Shaw, E.G., Pugh, S.L., ve ark. (2016). Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Derece Gliom. *N Engl J Med* 374:1344–1355.
16. Cairncross, G. ve ark. (2013). Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendrogliom: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol* 31:337–343.

17. Cancer Genome Atlas Research, N (2008) Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Nature* 455(7216):1061–1068.
18. Capelle, L., Fontaine, D., Mandonnet, E., Taillandier, L., Golmard, J.L., ve ark. (2013). Spontaneous and therapeutic prognostic factors in adult hemispheric world health organization derece ii glioms: a series of 1097 cases: Clinical article. *Journal of Neurosurgery* 118: 1157–1168.
19. Chaichana, K.L., McGirt, M.J., Woodworth, G.F., Dattoo, G., Tamargo, R.J., Weingart, J., ve ark. (2010). Persistent outpatient hyperglycemia is independently associated with survival, recurrence and malignant degeneration following surgery for hemispheric low derece glioms. *Neurol Res* 32(4):442–448.
20. Chen, L., Voronovich, Z., Clark, K., ve ark. (2014). Predicting the likelihood of an isocitrate dehydrogenase 1 or 2 mutation in diagnoses of infiltrative gliom. *Neuro Oncol* 16:1478–1483.
21. Cimino, P.J., Zager, M., McFerrin, L., Wirsching, H.G., Bolouri, H., Hentschel, B., von Deimling, A., Jones, D., Reifenberger, G., Weller, M., Holland, E.C. (2017). Multidimensional scaling of diffuse glioms: application to the 2016 World Health Organization classification system with prognostically relevant molecular subtype discovery. *Acta Neuropathol Commun* May22;5(1):39.
22. Clark, K.H., Villano, J.L., Nikiforova, M.N., ve ark. (2013). 1p/19q testing has no significance in the workup of glioblastomas. *Neuropathol Appl Neurobiol* 39:706-717.
23. Claus, E.B., Horlacher, A., Hsu, L., Schwartz, R.B., Dello-Iacono, D., Talos, F., Jolesz, F.A., Black, P.M. (2005). Survival rates in patients with low-grade gliom after intraoperative magnetic resonance image guidance. *Cancer* Mar15;103(6):1227-1233.
24. Claus, E.B., Walsh, K.M., Wiencke, J.K., ve ark. (2015). Survival and low-derece gliom: the emergence of genetic information. *Neurosurg Focus* 38(1):E6.

25. Coons, S.W., Johnson, P.C., Scheithauer, B.W., Yates, A.J., Pearl, D.K. (1997). Improving diagnostic accuracy and interobserver concordance in the classification and grading of primary glioms. *Cancer* 79:1381–1393.
26. Crocetti, E., Trama, A., Stiller, C., Caldarella, A., Soffiatti, R., Jaal, J., ve ark. (2012). Epidemiology of glial and non-glial brain tumours in Europe. *Eur J Cancer* 48(10):1532–1542.
27. Darlix, A., Gozé, C., Rigau, V., Bauchet, L., Taillandier, L., Duffau, H. (2017). The etiopathogenesis of diffuse low-derece glioms. *Crit Rev Oncol Hematol Jan*;109:51-62.
28. Davis, F., Il'yasova, D., Rankin, K., ve ark. (2011). Medical diagnostic radiation exposures and risk of gliomas. *Radiat Res* 175(6):790–796.
29. de Robles, P., Fiest, K.M., Frolkis, A.D., ve ark. (2015). The worldwide incidence and prevalence of primary brain tumors: a systematic review and meta-analysis. *Neuro Oncol* 17(6):776–783.
30. de Vocht, F., Hannam, K., Buchan, I. (2013). Environmental risk factors for cancers of the brain and nervous system: the use of ecological data to generate hypotheses. *Occup Environ Med* 70(5):349–356.
31. Delev, D., Heiland, D.H., Franco, P., Reinacher, P., Mader, I., Staszewski, O., Lassmann, S., Grau, S., Schnell, O. (2019). Surgical management of lower-derece gliom in the spotlight of the 2016 DSÖ classification system. *J Neurooncol Jan*;141(1):223-233.
32. DeLorenze, G.N., McCoy, L., Tsai, A.L., Quesenberry, C.P. Jr., Rice, T., Il'yasova, D., ve ark. (2010). Daily intake of antioxidants in relation to survival among adult patients diagnosed with malignant gliom. *BMC Cancer* 19(10):215.
33. Desmurget, M., Bonnetblanc, F., Duffau, H. (2007). Contrasting acute and slow-growing lesions: a new door to brain plasticity. *Brain* 130:898–914.
34. Di Stefano, A.L., Enciso-Mora, V., Marie, Y., Desestret, V., Labussière, M., Boisselier, B., ve ark. (2013). Association between gliom susceptibility loci and

tumour pathology defines specific molecular etiologies. *Neuro Oncol* 15(5):542–547.

35. Dolecek, T.A., Propp, J.M., Stroup, N.E., Kruchko, C. (2012). CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005–2009. *Neuro Oncol* 14(Suppl. 5):v1–v49.
36. Dubbink, H.J., Atmodimedjo, P.N., van Marion, R., ve ark. (2016). Diagnostic detection of allelic losses and imbalances by next-generation sequencing: 1p/19q co-deletion analysis of glioms. *J Mol Diagn* 18:775-86.
37. Duffau, H. (2005). Lessons from brain mapping in surgery for low-grade glioma: insights into associations between tumour and brain plasticity. *Lancet Neurol* 4:476–486.
38. Duffau, H., Capelle, L. (2004). Preferential brain locations of low grade glioms. *Cancer* 100:2622–2626.
39. Duffau, H., Taillandier, L. (2015). New concepts in the management of diffuse low-grade glioma: proposal of a multistage and individualized therapeutic approach. *Neuro Oncol* Mar;17(3):332-42.
40. Eckel-Passow, J.E., Lachance, D.H., Molinaro, A.M., Walsh, K.M., Decker, P.A., Sicotte, H., Pekmezci, M., Rice, T., Kosel, M.L., Smirnov, I.V., ve ark. (2015). Glioma Groups Based on 1p/19q, IDH, and TERT Promoter Mutations in Tumors. *N Engl J Med* 372:2499–2508.
41. Eseonu, C.I. (2017). Comparative volumetric analysis of the extent of resection of molecularly and histologically distinct low grade gliomas and its role on survival. *J Neurooncol* 134:65–74.
42. Eser, S., Olcayto, E., Karakılınc, H. ve ark. Nüfus Tabanlı Kanser Kayıt Merkezleri Veri Havuzu: Sekiz İl 2004-2006 Değerlendirilmesi. <http://www.kanser.gov.tr/folders/file/8iL>.
43. Esteller, M., Herman, J.G. (2004). Generating mutations but providing chemosensitivity: the role of O6-methylguanine DNA methyltransferase in human cancer. *Oncogene* 23:1–8.

44. Faulkner, C., Palmer, A., Williams, H., ve ark. (2014). EGFR and EGFRvIII analysis in glioblastoma as therapeutic biomarkers. *Br J Neurosurg* 1:23–29.
45. Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., ve ark. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer* 2015;136(5):E359–86.
46. Fuller, C.E., Schmidt, R.E., Roth, K.A., Burger, P.C., Scheithauer, B.W., Banerjee, R. et al. (2003). Clinical utility of fluorescence in situ hybridization (FISH) in morphologically ambiguous glioms with hybrid oligodendroglial/astrocytic features. *J Neuropathol Exp Neurol* 62:1118–1128.
47. Georgakis, M.K., Kalogirou, E.I., Liaskas, A., Karalexi, M.A., Papatoma, P., Ladapoulou, K., ve ark. (2017). Anthropometrics at birth and risk of a primary central nervous system tumour: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 75(1):117e31.
48. Gonzalez, C.A., Riboli, E. (2010). Diet and cancer prevention: Contributions from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Eur J Cancer Sep*;46(14):2555-62.
49. Goodenberger, M.L. and Jenkins, R.B. (2012). Genetics of adult glioma. *Cancer Genet* 205: 613.
50. Greenland, S. (2017). A serious misinterpretation of a consistent inverse association of statin use with glioma across 3 case-control studies. *Eur J Epidemiol* 32(1):87–88.
51. Grell, K., Frederiksen, K., Schüz, J., Cardis, E., Armstrong, B., Siemiatycki, J., ve ark. (2016). The Intracranial Distribution of Gliomas in Relation to Exposure From Mobile Phones: Analyses From the INTERPHONE Study. *Am J Epidemiol Dec* 1;184(11):818-828.
52. Harding, N.J., Birch, J.M., Hepworth, S.J., McKinney, P.A., Investigators, U. (2007). Breastfeeding and risk of childhood CNS tumours. *Br J Cancer* 96(5):815e7.

53. Heaphy, C.M., de Wilde, R.F., Jiao, Y., Klein, A.P., ve ark. (2011). Altered telomeres in tumors with ATRX and DAXX mutations. *Science* Jul 22;333(6041):425.
54. Heese, O., Schmidt, M., Nickel, S., Berger, H., Goldbrunner, R., Tonn, J.C., ve ark. (2010). Complementary therapy use in patients with gliom: an observational study. *Neurology* 75(24):2229–35.
55. Hegi, M.E., Diserens, A.C., Godard, S., ve ark. (2004). Clinical trial substantiates the predictive value of O-6-methylguanine-DNA methyltransferase promoter methylation in glioblastoma patients treated with temozolomide. *Clin Cancer Res* 10:1871–1874.
56. Heuch, J.M., Heuch, I., Akslen, L.A., Kvale, G. (1998). Risk of primary childhood brain tumors related to birth characteristics: a Norwegian prospective study. *Int J Cancer* 77(4):498e503.
57. Hou, L., Jiang, J., Liu, B., ve ark. (2016). Smoking and adult glioma: A population-based case control study in china. *Neuro Oncol* 18:105–113.
58. Howlader, N., Noone, A.M., Krapcho, M., ve ark. (2011). SEER cancer statistics review, 1975–2011. National Cancer Institute. Bethesda, MD. [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2011](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011).
59. Huncharek, M., Kupelnick, B., Wheeler, L. (2003). Dietary cured meat and the risk of adult glioma: a metaanalysis of nine observational studies. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 22:129–137.
60. Huse, J.T., Diamond, E.L., Wang, L., Rosenblum, M.K. (2015). Mixed gliom with molecular features of composite oligodendrogliom and astrocytoma: a true “oligoastrocytoma”? *Acta Neuropathol (Berl)* 129:151–153.
61. Im, J.H., Hong, J.B., Kim, S.H., ve ark. (2018). Recurrence patterns after maximal surgical resection and postoperative radiotherapy in anaplastic glioms according to the new 2016 DSÖ classification. *Sci Rep* 8:777.
62. Ino, Y., Betensky, R.A., Zlatescu, M.C., ve ark. (2001). Molecular subtypes of anaplastic oligodendrogliom: implications for patient management at diagnosis. *Clin Cancer Res* 7:839–845.

63. Inskip, P.D., Tarone, R.E., Brenner, A.V., Fine, H.A., Black, P.M., Shapiro, W.R., ve ark. (2003). Handedness and risk of brain tumors in adults. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 12(3):223e5.
64. Jakola, A.S., Myrmet, K.S., Kloster, R., ve ark. (2012). Comparison of a strategy favoring early surgical resection vs a strategy favoring watchful waiting in low-grade gliomas. *JAMA* 308:1881.
65. Jakola, A.S., Skjulsvik, A.J., Myrmet, K.S., ve ark. (2017). Surgical resection versus watchful waiting in low-grade gliomas. *Ann Oncol* Aug 1;28(8):1942-1948.
66. Jenkins, R.B., Xiao, Y., Sicotte, H., Decker, P.A., Kollmeyer, T.M., Hansen, H.M., ve ark. (2012). A low-frequency variant at 8q24. 21 is strongly associated with risk of oligodendroglial tumors and astrocytomas with IDH1 or IDH2 mutation. *Nat.Genet* 44(10):1122–1125.
67. Kamiryo, T., Tada, K., Shiraishi, S., ve ark. (2004). Correlation between promoter hypermethylation of the O6-methylguanine-deoxyribonucleic acid methyltransferase gene and prognosis in patients with high-grade astrocytic tumors treated with surgery, radiotherapy, and 1-(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl)methyl-3-(2-chloroethyl)-3-nitrosourea-based chemotherapy. *Neurosurgery* 54:349–357.
68. Kawaguchi, T., Sonoda, Y., Shibahara, I., ve ark. (2016). Impact of gross total resection in patients with WHO grade III glioma harboring the IDH 1/2 mutation without the 1p/19q co-deletion. *J Neurooncol* 129:505–514.
69. Killela, P.J., Reitman, Z.J., Jiao, Y., Bettegowda, C., Agrawal, N., Diaz, L.A. Jr., Friedman, A.H., Friedman, H., Gallia, G.L., Giovannella, B.C., ve ark. (2013). TERT promoter mutations occur frequently in gliomas and a subset of tumors derived from cells with low rates of self-renewal. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110:6021–6026.
70. Kim, B.Y., Jiang, W., Beiko, J., Prabhu, S.S., DeMonte, F., Gilbert, M.R., et al. (2014). Diagnostic discrepancies in malignant astrocytoma due to limited small

pathological tumor sample can be overcome by IDH1 testing. *J Neurooncol* 118:405–412.

71. Kleinschmidt-DeMasters, B.K., Aisner, D.L., Birks, D.K., ve ark. (2013). Epithelioid GBMs show a high percentage of BRAF V600E mutation. *Am J Surg Pathol* 2013;37(5):685Y698.
72. Ko, P., Eyles, D., Burne, T., Mackay-Sim, A., McGrath, J.J. (2005). Season of birth and risk of brain tumors in adults. *Neurology* 64(7):1317.
73. Koch, H.J., Klinkhammer-Schalke, M., Hofstadter, F., Bogdahn, U, Hau, P. (2006). Seasonal patterns of birth in patients with glioblastoma. *Chronobiol Int* 23(5):1047e52.
74. Kristensen, P., Andersen, A., Irgens, L.M., Bye, A.S., Sundheim, L. (1996). Cancer in offspring of parents engaged in agricultural activities in Norway: incidence and risk factors in the farm environment. *Int J Cancer* 65(1):39e50.
75. Kumthekar, P., Raizer, J., Singh, S. (2015). Low-derece gliom. *Cancer Treat Res* 163:75–87.
76. Laigle-Donadey, F., Martin-Duverneuil, N., Lejeune, J., Crinière, E., Capelle, L., ve ark. (2004). Correlations between molecular profile and radiologic pattern in oligodendroglial tumors. *Neurology* 63:2360–2362.
77. Leece, R., Xu, J., Ostrom, Q.T., Chen, Y., Kruchko, C., Barnholtz-Sloan, J.S. (2017). Global incidence of malignant brain and other central nervous system tumors by histology, 2003-2007. *Neuro Oncol* Oct 19;19(11):1553-1564.
78. Leeper, H.E., Caron, A.A., Decker, P.A., Jenkins, R.B., Lachance, D.H., Giannini, C. (2015). IDH mutation, 1p19q codeletion and ATRX loss in DSÖ derece II glioms. *Oncotarget* 6(30):30295–30305.
79. Li, H.X., Peng, X.X., Zong, Q., ve ark. (2016). Cigarette smoking and risk of adult glioma: a meta analysis of 24 observational studies involving more than 2.3 million individuals. *Onco Targets Ther* 14:3511–3523.

80. Lin, A.L., Liu, J., Evans, J., ve ark. (2014). Codeletions at 1p and 19q predict a lower risk of pseudoprogression in oligodendroglioms and mixed oligoastrocytomas. *Neuro Oncol* 16(1):123–130.
81. Linet, M.S., Slovis, T.L., Miller, D.L., ve ark. (2012). Cancer risks associated with external radiation from diagnostic imaging procedures. *CA Cancer J Clin* 62(2):75–100.
82. Lockett, G.A., Soto-Ramirez, N., Ray, M.A., Everson, T.M., Xu, C.J., Patil, V.K., ve ark. (2016). Association of season of birth with DNA methylation and allergic disease. *Allergy* 71(9):1314e24.
83. Louis, D.N., Aldape, K., Brat, D.J., Capper, D., Ellison, D.W., Hawkins, C., Paulus, W., Perry, A., Reifenberger, G., Figarella-Branger, D., Wesseling, P., Batchelor, T.T., Cairncross, J.G., Pfister, S.M., Rutkowski, S., Weller, M., Wick, W., von Deimling, A. (2017). Announcing cIMPACT-NOW: the Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy. *Acta Neuropathol* Jan;133(1):1-3.
84. Louis, D.N., Aldape, K., Brat, D.J., Capper, D., Ellison, D.W., Hawkins, C., Paulus, W., Perry, A., Reifenberger, G., Figarella-Branger, D., Wesseling, P., Batchelor, T.T., Gregory, Cairncross, J., Pfister, S.M., Rutkowski, S., Weller, M., Wick, W., von Deimling, A. (2017). cIMPACT-NOW (the consortium to inform molecular and practical approaches to CNS tumor taxonomy): a new initiative in advancing nervous system tumor classification. *Brain Pathol* Nov;27(6):851-852.
85. Louis, D.N., Giannini, C., Capper, D., Paulus, W., Figarella-Branger, D., Lopes, M.B., Batchelor, T.T., Cairncross, J.G., van den Bent, M., Wick, W., Wesseling, P. (2018). cIMPACT-NOW update 2: diagnostic clarifications for diffuse midline gliom, H3 K27M-mutant and diffuse astrocytoma/anaplastic astrocytoma, IDH-mutant. *Acta Neuropathol* Apr;135(4):639-642.
86. Louis, D.N., Ohgaki, H., Wiestler, O.D., Cavenee, W.K. (2016). *DSÖ classification of tumours of the central nervous system. Revised 4th edition*, IARC, Lyon, 10-122

87. Louis, D.N., Perry, A., Reifenberger, G., ve ark. (2016). The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 131:803–820.
88. Louis, D.N., Wesseling, P., Paulus, W., Giannini, C., Batchelor, T.T., Cairncross, J.G., Capper, D., Figarella-Branger, D., Lopes, M.B., Wick, W., van den Bent, M. (2018). cIMPACT-NOW update 1: Not Otherwise Specified (NOS) and Not Elsewhere Classified (NEC). *Acta Neuropathol* Mar;135(3):481-484.
89. Louis, D.N., Wiestler, O.D., Cavenee, W.K. (2016). DSÖ Classification of Tumours of the Central Nervous System. International Agency for Research on Cancer, Lyon
90. Ma, C., Zhao, J., Ming, X., ve ark. (2015). Inverse association between prediagnostic IgE levels and the risk of brain tumors: asystematic review and metaanalysis. *Biomed Res Int* 2015:29421.
91. Mainio, A., Hakko, H., Koivukangas, J., Niemela, A., Rasanen, P. (2006). Winter birth in association with a risk of brain tumor among a Finnish patient population. *Neuroepidemiology* 27(2):57e60.
92. Makino, K., Nakamura, H., Hide, T., Kuratsu, J. (2011). Risk of primary childhood brain tumors related to season of birth in Kumamoto Prefecture, Japan. *Childs Nerv Syst* 27(1):75e8.
93. Malmer, B., Adatto, P., Armstrong, G., Barnholtz-Sloan, J., Bernstein, J.L., Claus, E.,ve ark. (2007). GLIOGENE an international consortium to understand familialgliom. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev* 16(9):1730–1734.
94. Mason, M., Laperriere, N., Wick, W., ve ark. (2016). Glioblastoma in the elderly: making sense of the evidence. *Neurooncol Pract* 3:77–86.
95. McCarthy, B.J., Rankin, K.M., Aldape, K., Bondy, M.L., Brännström, T., Broholm, H.,ve ark. (2011). Risk factors for oligodendroglial tumors: a pooled internationalstudy. *Neuro Oncol* 13(2): 242–250.

96. McCarthy, B.J., Rankin, K., Il'yasova, D., ve ark. (2011). Assessment of type of allergy and antihistamine use in the development of glioma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 20(2):370–378.
97. McDonald, J.M., See, S.J., Tremont, I.W., ve ark. (2005). The prognostic impact of histology and 1p/19q status in anaplastic oligodendroglial tumors. *Cancer* 104:1468-77.
98. McLendon, R.E., Herndon, J.E. II., West, B., ve ark. (2005). Survival analysis of presumptive prognostic markers among oligodendrogliomas. *Cancer* 104:1693–1699.
99. McNeill, K.A. (2016). Epidemiology of brain tumors. *Neurol Clin* 34:981-98.
100. Melin, B., Jenkins, R. (2013). Genetics in gliom: lessons learned from genome-wide association studies. *Curr. Opin. Neurol* 26(6):688–692.
101. Mellai, M., Annovazzi, L., Senetta, R., Dell'Aglio, C., Mazzucco, M., Cassoni, P., Schiffer, D. (2017). Diagnostic revision of 206 adult glioms (including 40 oligoastrocytomas) based on ATRX, IDH1/2 and 1p/19q status. *J Neurooncol Jan*;131(2):213-222.
102. Metellus, P., Coulibaly, B., Colin, C., de Paula, A.M., Vasiljevic, A., ve ark. (2010). Absence of idh mutation identifies a novel radiologic and molecular subtype of DSÖ derece ii glioms with dismal prognosis. *Acta Neuropathologica* 120:719–729.
103. Mizoguchi, M., Yoshimoto, K., Ma, X., ve ark. (2012). Molecular characteristics of glioblastoma with 1p/19q co-deletion. *Brain Tumor Pathol* 29:148-53.
104. Moore, S.C., Rajaraman, P., Dubrow, R., ve ark. (2009). Height, body mass index, and physical activity in relation to glioma risk. *Cancer Res* 69(21):8349–8355.
105. Morgan, L.L., Miller, A.B., Sasco, A., Davis, D.L. (2015). Mobile phone radiation causes brain tumors and should be classified as a probable human carcinogen (2A). *Int J Oncol* 46:1865–1871.

106. Nagasaka, T., Gunji, M., Hosokai, N., ve ark. (2007). FISH 1p/19q deletion/imbalance for molecular subclassification of glioblastoma. *Brain Tumor Pathol* 24:1-5.
107. Nakamura, M., Watanabe, T., Yonekawa, Y., ve ark. (2001). Promoter methylation of the DNA repair gene MGMT in astrocytomas is frequently associated with G:C-A:T mutations of the TP53 tumor suppressor gene. *Carcinogenesis* 22:1715–1719.
108. Neglia, J.P., Robison, L.L., Stovall, M. (2006). New primary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer: are port from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 98:1528–1537.
109. Noushmehr, H., ve ark. (2010). Identification of a CpG island methylator phenotype that defines a distinct subgroup of gliom. *Cancer Cell* 17:510-22.
110. Olar, A., Wani, K.M., Alfaro-Munoz, K.D., Heathcock, L.E., van Thuijl, H.F., Gilbert, M.R., et al. (2015). IDH mutation status and role of DSÖ derece and mitotic index in overall survival in derece II-III diffuse glioms. *Acta Neuropathol* 129:585– 596.
111. Ostrom, Q.T., Bauchet, L., Davis, F.G., ve ark. (2014). The epidemiology of gliom in adults: a “state of the science” review. *Neuro Oncol* 16(7):896–913.
112. Ostrom, Q.T., Gittleman, H., Fulop, J., Liu, M., Blanda, R., Kromer, C., Wolinsky, Y., Kruchko, C., Barnholtz-Sloan, J.S. (2015). CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008–2012. *Neuro Oncol* 17(Suppl4):iv1–iv62.
113. Ostrom, Q.T., Gittleman, H., Stetson, L., Virk, S.M., Barnholtz Sloan, J.S. (2015). Epidemiology of gliomas. *Cancer Treat Res* 163:1–14.
114. Pajtler, K.W., Witt, H., Sill, M., ve ark. (2015). Molecular classification of ependymal tumors across all CNS compartments, histopathological dereces, and age groups. *Cancer Cell* 27:728–743.
115. Park, S.H., Won, J., Kim, S.I., ve ark. (2017). Molecular testing of brain tumor. *J Pathol Transl Med* 51:205–223.

116. Pekmezci, M., Rice, T., Molinaro, A.M., Walsh, K.M., Decker, P.A., Hansen, H., Sicotte, H., Kollmeyer, T.M., McCoy, L.S., Sarkar, G., Perry, A., Giannini, C., Tihan, T., Berger, M.S., Wiemels, J.L., Bracci, P.M., Eckel-Passow, J.E., Lachance, D.H., Clarke, J., Taylor, J.W., Luks, T., Wiencke, J.K., Jenkins, R.B., Wrensch, M.R. (2017). Adult infiltrating glioms with DSÖ 2016 integrated diagnosis: additional prognostic roles of ATRX and TERT. *Acta Neuropathol Jun*;133(6):1001-1016.
117. Pogoda, J.M., Preston-Martin, S., Howe, G., Lubin, F., Mueller, B.A., Holly, E.A., ve ark. (2009). An international case-control study of maternal diet during pregnancy and childhood brain tumor risk: a histology-specific analysis by food group. *Ann Epidemiol* 19(3):148e60.
118. Preston, D.L., Ron, E., Tokuoka, S., Funamoto, S., Nishi, N., Soda, M., Mabuchi, K., Kodama, K. (2007). Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958–1998. *Radiat Res* 168:1–64.
119. Pundole, X., Amirian, E.S., Scheurer, M.E. (2014). Role of varicella zoster virüs in glioma risk: current knowledge and future directions[ J]. *OA Epidemiol* 2(1):6.
120. Qi, Z.Y., Shao, C., Yang, C., Wang, Z., Hui, G.Z. (2014). Alcohol consumption and risk of glioma: a metaanalysis of 19 observational studies. *Nutrients* 6:504–516.
121. Rajaraman, P., Doody, M.M., Yu, C.L., ve ark. (2016). Cancer eisks in US radiologic technologists working with fluoroscopically guided interventional procedures, 1994—2008[J]. *AJR Am J Roentgenol* 206(5):1101-1109.
122. Reuss, D.E., Sahm, F., Schrimpf, D., Wiestler, B., Capper, D., Koelsche, C., et al. (2015). ATRX and IDH1-R132H immunohistochemistry with subsequent copy number analysis and IDH sequencing as a basis for an “integrated” diagnostic approach for adult astrocytoma, oligodendrogliom and glioblastoma. *Acta Neuropathol* 129:133–146.

123. Rice, T., Lachance, D.H., Molinaro, A.M., Eckel-Passow, J.E., Walsh, K.M., Barnholtz-Sloan, J., ve ark. (2016). Understanding inherited genetic risk of adult glioma—a review. *Neuro Oncol Pract* 3(1):10–16.
124. Rodriguez, F.J., Thibodeau, S.N., Jenkins, R.B., Schowalter, K.V., Caron, B.L., O'Neill, B.P., James, C.D., Passe, S., Slezak, J., Giannini, C. (2008). MGMT immunohistochemical expression and promoter methylation in human glioblastoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* Jan;16(1):59-65.
125. Roelz, R., Strohmaier, D., Jabbarli, R., et al. (2016). Residual tumor volume as best outcome predictor in low grade glioma—a nine years near-randomized survey of surgery vs. biopsy. *Sci Rep* Aug30;6:32286.
126. Rogers, T.W., Toor, G., Drummond, K., Love, C., Field, K., Asher, R., Tsui, A., Buckland, M., Gonzales, M. (2018). The 2016 revision of the WHO Classification of Central Nervous System Tumours: retrospective application to a cohort of diffuse gliomas. *J Neurooncol* Mar;137(1):181-189.
127. Rolhion, C., Penault-Llorca, F., Kemeny, J.L., ve ark. (1999). O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase gene (MGMT) expression in human glioblastomas in relation to patient characteristics and p53 accumulation. *Int J Cancer* 84:416–420.
128. Ruda, R., Pellerino, A., Magisstrolo, M., Franchino, F., Pinessi, L., Soffietti, R. (2015). Molecularly based management of gliomas in clinical practice. *Neurol Sci* 36:1551–1557.
129. Sadetzki, S., Bruchim, R., Oberman, B., Armstrong, G.N., ve ark. (2013). Gliogene Consortium. Description of selected characteristics of familial glioma patients - results from the Gliogene Consortium. *Eur J Cancer* Apr;49(6):1335-45.
130. Samanic, C.M., De Roos, A.J., Stewart, P.A., ve ark. (2008). Occupational exposure to pesticides and risk of adult brain tumors. *Am J Epidemiol* 167(8):976–985.

131. Sanson, M., Hosking, F.J., Shete, S., Zelenika, D., Dobbins, S.E., Ma, Y., ve ark. (2011). Chromosome 7p11. 2 (EGFR) variation influences gliom risk. *Hum. Mol. Genet* 20(14):2897–2904.
132. Sasaki, M., ve ark. (2012). IDH1(R132H) mutation increases murine haematopoietic progenitors and alters epigenetics. *Nature* 488:656-9.
133. Scheie, D., Meling, T.R., Cvancarova, M., Skullerud, K., Mork, S., Lote, K., Eide, T.J., Helseth, E., Beiske, K. (2011). Prognostic variables in oligodendroglial tumors: a single-institution study of 95 cases. *Neuro Oncol* 13:1225–1233.
134. Scheurer, M.E., Amirian, E.S., Davlin, S.L., Rice, T., Wrensch, M., Bondy, M.L. (2011). Effects of antihistamine and anti-inflammatory medication use on risk of specific glioma histologies. *Int J Cancer* 129:2290–2296.
135. Scheurer, M.E., Etzel, C.J., Liu, M., ve ark. (2007). Aggregation of cancer in first-degree relatives of patients with glioma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 16(11):2491–5.
136. Schmidt, L.S., Kamper-Jorgensen, M., Schmiegelow, K., Johansen, C., Lahteenmaki, P., Trager, C., ve ark. (2010). Infectious exposure in the first years of life and risk of central nervous system tumours in children: analysis of birth order, childcare attendance and seasonality of birth. *Br J Cancer* 102(11):1670e5.
137. Schwartzbaum, J.A., Fisher, J.L., Aldape, K.D., Wrensch, M. (2006). Epidemiology and molecular pathology of glioma. *Nat Clin Pract Neurol* Sep;2(9):494-503.
138. Seliger, C., Meier, C.R., Becker, C., ve ark. (2016). Statin use and risk of glioma: population-based case-control analysis. *Eur J Epidemiol* 31(9):947–952.
139. Shao, C., Zhao, W., Qi, Z., He, J. (2018). Smoking and glioma risk: evidence from a meta-analysis of 25 observational studies. *Medicine*. 2016;95(2):e2447.179. Sheppard JP, Nguyen T, Alkhalid Y, Beckett JS,

- Salamon N, Yang I. Risk of brain tumor induction from pediatric head CT procedures: a systematic literature review. *Brain Tumor Res Treat* 6(1):1–7.
140. Sheppard, J.P., Nguyen, T., Alkhalid, Y., Beckett, J.S., Salamon, N., Yang, I. (2018). Risk of brain tumor induction from pediatric head CT procedures: a systematic literature review. *Brain Tumor Res Treat* 6(1):1–7.
141. Shete, S., Hosking, F.J., Robertson, L.B., Dobbins, S.E., Sanson, M., Malmer, B., ve ark. (2009). Genome-wide association study identifies five susceptibility loci for glioma. *Nat Genet* 41(8):899–904.
142. Shirahata, M., Ono, T., Stichel, D., ve ark. (2018). Novel, improved grading system(s) for IDH-mutant astrocytic gliomas. *Acta Neuropathol* 136(1):153–166.
143. Siegel, R.L., Miller, K.D., Jemal, A. (2016). Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 66(1):7–30.
144. Siegal, T. (2016). Clinical relevance of prognostic and predictive molecular markers in gliomas. *Adv Tech Stand Neurosurg* 43:91–110.
145. Srivenugopal, K.S., Shou, J., Mullapudi, S.R., ve ark. (2001). Enforced expression of wild-type p53 curtails the transcription of the O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase gene in human tumor cells and enhances their sensitivity to alkylating agents. *Clin Cancer Res* 7:1398–1409.
146. Stacey, S.N., Sulem, P., Jonasdottir, A., Masson, G., Gudmundsson, J., Gudbjartsson, D.F., ve ark. (2011). A germline variant in the TP53 polyadenylation signal confers cancer susceptibility. *Nat. Genet* 43(11):1098–1103.
147. Staykov, D., Radespiel-Troger, M., Meyer, M., Petsch, S., Schwab, S., Handschu, R. (2009). Birth month and risk of glioma in adults: a registry-based study in Bavaria. *Chronobiol Int* 26(2):282e92.
148. Stockhammer, F., Misch, M., Helms, H.J., Lengler, U., Prall, F., von Deimling, A., ve ark. (2012). IDH1/2 mutations in DSÖ derece II astrocytomas associated with localization and seizure as the initial symptom. *Seizure* 21(3):194–197.

149. Suzuki, H., Aoki, K., Chiba, K., Sato, Y., Shiozawa, Y., Shiraishi, Y., Shimamura, T., Niida, A., Motomura, K., Ohka, F., ve ark. (2015). Mutational landscape and clonal architecture in derece II and III glioms. *Nat Genet* 47:458–468.
150. Tabouret, E., Nguyen, A.T., Dehais, C., Carpentier, C., Ducray, F., Idbaih, A., ve ark. (2016). Prognostic impact of the 2016 DSÖ classification of diffuse glioms in the French POLA cohort. *Acta Neuropathol Oct*;132(4):625-34.
151. Tuncer, M.A. (2009). Türkiye’de Kanser Kontrolü. TC Sağlık Bakanlığı, Kanserle Savaş Daire Başkanlığı.
152. Turner, M.C., Krewski, D., Armstrong, B.K., ve ark. (2013). Allergy and brain tumors in the INTERPHONE study: pooled results from Australia, Canada, France, Israel, and New Zealand. *Cancer Causes Control* 24(5):949–960.
153. van den Bent, M.J. (2010). Interobserver variation of the histopathological diagnosis in clinical trials on gliom: a clinician's perspective. *Acta Neuropathol* 120:297-304.
154. van den Bent, M. J., ve ark. (2013). Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliom: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *J Clin Oncol* 31:344–350.
155. van den Bent, M.J., Wefel, J.S., Schiff, D., ve ark. (2011). Response assessment in neuro-oncology (a report of the RANO group): assessment of outcome in trials of diffuse low-derece glioms. *Lancet Oncol* 12(6):583–593.
156. van West, S.E., de Bruin, H.G., van de Langerijt, B., Swaak-Kragten, A.T., van den Bent, M.J., Taal, W. (2017). Incidence of pseudoprogression in low-derece glioms treated with radiotherapy. *Neuro Oncol May*1;19(5):719-725.
157. Verhaak, R.G., Hoadley, K.A., Purdom, E., Wang, V., Qi, Y., Wilkerson, M.D., et al. (2010). Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. *Cancer Cell* 17:98–110.

158. Vigneswaran, K., Neill, S., Hadjipanayis, C.G. (2015). Beyond the World Health Organization grading of infiltrating gliomas: advances in the molecular genetics of glioma classification. *Ann Transl Med* 3:95.
159. Wang, P., Hou, C., Li, W., Zhou, D. (2016). Dietary nitrite and nitrate is not associated with adult glioma risk: a meta analysis. *Int J Clin Exp Med* 9:8334–8340.
160. Wei, Y., Zou, D., Cao, D., Xie, P. (2015). Association between processed meat and red meat consumption and risk for glioma: A meta analysis from 14 articles. *Nutrition* 31:45–50.
161. Wick, W., ve ark. (2013). Prognostic or predictive value of MGMT promoter methylation in glioms depends on IDH1 mutation. *Neurology* 81,1515-22.
162. Wiedmann, M.K.H., Brunborg, C., Di Ieva, A., ve ark. (2017). The impact of body mass index and height on the risk for glioblastoma and other glioma subgroups: a large prospective cohort study. *Neuro Oncol* 19(7):976–985.
163. Wiestler, B., Capper, D., Holland-Letz, T., ve ark. (2013). ATRX loss refines the classification of anaplastic gliomas and identifies a subgroup of IDH mutant astrocytic tumors with better prognosis. *Acta Neuropathol* 126(3):443–451.
164. Wijnenga, M.M.J., French, P.J., Dubbink, H.J., et al. (2017). The impact of surgery in molecularly defined low-derece gliom: an integrated clinical, radiological, and molecular analysis. *Neurooncology* 20:103–112.
165. Woehrer, A., Hainfellner, J.A. (2015). Molecular diagnostics: techniques and recommendations for 1p/19q assessment. *CNS Oncol* 4:295-306.
166. Yeane, G.A., Brat, D.J. (2019). What Every Neuropathologist Needs to Know: Update on cIMPACT-NOW. *J Neuropathol Exp Neurol* Apr1;78(4):294-296.
167. Yuan, Q., Matsumoto, K., Nakabeppu, Y., ve ark. (2003). A comparative immunohistochemistry of O6-methylguanine-DNA methyltransferase and p53 in diffusely infiltrating astrocytomas. *Neuropathology* 23:203–209.

168. Zacher, A., Kaulich, K., Stepanow, S., ve ark. (2016). Molecular diagnostics of glioms using next generation sequencing of a gliom-tailored gene panel. *Brain Pathol* 2:146-59.
169. Zhang, C., Zhu, Q. (2017). Allergy is associated with reduced risk of glioma: A metaanalysis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 45:553–559.





## Cerrahi Öncesi

**İlk Başvuru Semptomu:**  Asemptomatik  Baş Ağrısı  Nöbet  Motor Kusur  
**Nüks ise ilk patoloji sonucu:** ... ..

## Cerrahi Sonrası

**Operasyon Tarihi:** ..... / ..... / ..... **OP Yapıldığı Klinik:** .....

**PostOp Kesi yeri enfeksiyonu/apse:**  Yok  Var

**PostOp Dekametazon/Steroid kullanımı:**  Yok  Var

**RADYOTERAPİ Uygulaması:**  Yok  Var

**RT Alındığı Hastane:** .....

**RT Süresi:** .....

**KEMOTERAPİ Uygulaması:**  Yok  Var

**KT Alındığı Hastane:** .....

**KT Süresi:** .....

**Temozolomid Uygulaması:**  Yok  Var

**İmmünoterapi:**  Yok  AntiVEGF  Aşı/Antikor

## Beslenme Alışkanlıkları

**Boy (cm):** ... **Kilo (kg):** ...

**Ağırlıklı beslenme tanımı:**  Karbonhidrat  Protein  Yağ

**Tatlandırıcı kullanımı:**  Yok  Var

**Balık ve deniz ürünler:** Ayda ... kez.

**Gıda temini:**  Market  Doğrudan üretici

**Su tüketimi:**  Çeşmeden  Hazır su

**Alkol tüketimi:**  Yok Ayda ... kez.

**Sigara:**  Hiç olmadı  **Kullanıp bırakmış;** ...  
paket/yıl  Halen **kullanıyor;** ... paket/gün

**Kahve Kullanımı:**  Yok  1-2 bardak/gün  3 ve üstü bardak/gün

**Çay Kullanımı:**  Yok  1-2 bardak/gün  4-5  8-10 bardak/gün

### Cep Telefonu Maruziyeti

**Kaç yıldır kullanıldığı:** ...

**Günlük konuşma süresi:** ... saat/gün

### Patoloji Lab Bulguları

**Tümör lokalizasyonu:** ...

**Patoloji No:** ...

**Histopatolojik Tanı:** ...

**Moleküler Belirteçler**

<input type="checkbox"/> IDH-1 Mutant	<input type="checkbox"/> IDH WildType
<input type="checkbox"/> 1p/19q ko-delesyonu	<input type="checkbox"/> NOS
<input type="checkbox"/> MGMT	<input type="checkbox"/> ATRX

### İzlem

**Takip süresi; 1. Kontrol:** ... ay    **2. Kontrol:** ... ay    **3. Kontrol:** ... ay

**Exitus durumunda:** Postop ... ay.