

EGE TIP



ayın kitabı

Sayı
143

GLİOBLASTOMDA MOLEKÜLER MEKANİZMALAR, TANI VE GÜNCEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Editör
Doç. Dr. Erkin Özgiray

**GLİOBLASTOMDA
MOLEKÜLER
MEKANİZMALAR, TANI
VE GÜNCEL TEDAVİ
YAKLAŞIMLARI**

EDİTÖR

Doç. Dr. Erkin Özgiray

143

**GLİOBLASTOMDA MOLEKÜLER
MEKANİZMALAR, TANI VE GÜNCEL TEDAVİ
YAKLAŞIMLARI**

EDİTÖR

Doç. Dr. Erkin Özgiray

e-ISBN: 978-605-338-313-0

Ege Üniversitesi Yönetim Kurulu Toplantısının 05.11.2020 tarih ve 10/13 sayılı kararı ile basılmıştır.

© Bu kitabın tüm yayın hakları Ege Üniversitesi'ne aittir. Kitabın tamamı ya da hiçbir bölümü yazarının önceden yazılı izni olmadan elektronik, optik, mekanik ya da diğer yollarla kaydedilemez, basılamaz, çoğaltılamaz. Ancak kaynak olarak gösterilebilir.

T.C. Kültür ve Turizm Bakanlığı Sertifika No. 18679

Yayın Yeri

Ege Üniversitesi Rektörlüğü

Kütüphane ve Dokümantasyon Daire Başkanlığı
Arşiv, İstatistik ve Yayın Hizmetleri Şube Müdürlüğü

Bornova – İzmir

Tel: 0232 311 59 21

https://kutuphane.ege.edu.tr-2000/ucretsiz_e-yayinlar.html

Yayın Tarihi: 26.02.2021

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Alt Kurulu

Başkan:

Prof. Dr. Okan BİLGE

Üyeler:

Prof. Dr. Ayşegül AKGÜN

Prof. Dr. Yiğit UYANIKGİL

Prof. Dr. Raika DURUSOY

Prof. Dr. Yusuf ÖZBEL

Prof. Dr. Gülgün KAVUKÇU

Doç. Dr. İlkben GÜNÜŞEN

Doç. Dr. Ahmet Özgür YENİEL

Doç. Dr. Pervin KORKMAZ EKREN

Yazışma Adresi

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Yayın Alt Kurulu

Yayın Bürosu

Bornova, 35100-İZMİR

Tel : (0 232) 390 3103

Tel : (0 232) 390 3186

Fax : (0 232) 342 2142

e-posta: egedergisi35@gmail.com

YAZARLAR

Doç. Dr. Erkin Özgiray

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi
Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Sevcan ATAY

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Doç. Dr. Cenk ERASLAN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Emel Ebru PALA

İzmir Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve
Araştırma Hastanesi

Uzm. Dr. Nevhis Akıntürk

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi
Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Elif BOLAT

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi
Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Emre ÇALIŞKAN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi
Anabilim Dalı

Doç. Dr. Şaziye Burçak KARACA

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Serra KAMER

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi
Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Ece ÇINAR

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

1999 yılının Haziran ayında Ege Üniversitesi Beyin ve Sinir Cerrahisi'nde başladığım mesleki yolculuğum boyunca en sık karşılaştığım patolojilerden bir tanesi de glioblastom olmuştur. Zaman içerisinde okuyup öğrendikçe, bu malign hastalığın tedavisinde çok da yol kat edilemediğini anladım. Bir kitabın ilk defa editörlüğünü de üstlenmeye hazırlanırken, glioblastom tedavisinde son ve güncel durumu ele almak istememiz de tesadüfi değildi. Beyin cerrahlarının Cushing'den bu yana mücadeleye ettikleri ancak henüz çok da başarı kazanamadıkları bu habis hastalık hakkında oldukça kapsamlı bir kitap hazırlamış olduk.

Multi-disipliner bir yaklaşımla, konuyla ilgili hemen her ana bilim dalından katkı sağlayarak moleküler tanıdan, pre-operatif radyolojik değerlendirilmesinden post-operatif dönemde rehabilitasyona dek başlıca 10 bölüm altında okur, konu hakkında güncel bilgiye kavuşturulmaya çalışılmıştır. Fakültemiz yayın kurulu desteğiyle bir yıldan kısa bir sürede böyle bir kitabı okuyucuyla buluşturmanın mutluluğunu yaşıyoruz.

Kitabın planlanması aşamasından son halini alıncaya dek zaman zaman benden de fazla gayret gösteren Dr. Sevcan ATAY'a ve katkı sunan tüm değerli yazarlara teşekkürlerimi sunmak isterim.

Tedavisinde hala alınacak çok yol olduğunu düşündüğüm glioblastom hakkında bilgi edinmek, bilgilerini tazelemek isteyen meslektaşlarımıza yararlı olması dileğiyle....

Dr. Erkin ÖZGİRAY

15.12.2020

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1. Glioblastomda Genetik ve Moleküler Mekanizmalar

Dr. Öğr. Üyesi Sevcan ATAY1-24

BÖLÜM 2. Glioblastomda Radyolojik Tanı

Doç. Dr. Cenk ERASLAN25-34

BÖLÜM 3. Glioblastom Patolojisi

Doç. Dr. Emel Ebru PALA35-63

BÖLÜM 4. Glioblastomda Güncel Cerrahi yaklaşım

Uzm. Dr. Nevhis Akıntürk65-81

BÖLÜM 5. Pediatrik Popülasyonda Glioblastom

Uzm. Dr. Elif BOLAT83-96

BÖLÜM 6. Omurilik Glioblastomuna Cerrahi Yaklaşım

Uzm. Dr. Emre ÇALIŞKAN97-111

BÖLÜM 7. Glioblastom Cerrahisinde Kullanılan Per-Operatif Yardımcı Teknikler ve İntra-Venöz Ajanlar

Doç. Dr. Erkin Özgiray 113-123

BÖLÜM 8. Glioblastomda Güncel Adjuvan Kemoterapi

Doç. Dr. Şaziye Burçak KARACA 125-135

BÖLÜM 9. Glioblastomda Güncel Adjuvan Radyoterapi

Prof. Dr. Serra KAMER..... 137-146

BÖLÜM 10. Glioblastom Tanılı Olgularda Rehabilitasyon

Uzm. Dr. Ece ÇINAR.....147-163

1. GLİOBLASTOMDA GENETİK ve MOLEKÜLER MEKANİZMALAR

Dr. Öğr. Üyesi Sevcan ATAY
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

1. GİRİŞ

Glioblastom (GBM, WHO evre IV astrositom) en sık karşılaşılan ve en agresif malign beyin tümörü çeşididir. Alkilleyici ajanlar ile kemoterapi, radyasyon ve cerrahi içeren standart tedaviyi gören hastalarda ortalama yaşam süresi 11-19 ay arasındadır (1). Primer glioblastomlar, daha az habis bir öncü lezyonun klinik veya histolojik bulguları olmadan hızla ilerlerken, sekonder glioblastomlar düşük dereceli diffüz astrositomların (WHO derece II) ya da anaplastik astrositomların (WHO derece III) transformasyonu ya da progresyonu ile gelişmektedirler. Sekonder glioblastomda bu transformasyon ya da progresyon süreci 2-5 yıl sürerken, primer glioblastom hastalarının yarısından fazlası 3 aydan daha kısa bir klinik geçmişe sahiptir. Bu hastalarda ilk semptomların başlangıcından histolojik diagnoza kadar geçen süre ortalama 6 ay civarındadır. Sekonder glioblastom hastalarının ortalama yaşam ömürlerinin primer glioblastom hastalarına göre daha yüksek olduğu bildirilmiş olsa da bu farklılık sekonder glioblastom hastalarının yaş ortalamasının primer glioblastom hastalarına göre daha düşük olması ile ilişkilendirilmiştir. Nitekim, yaş normalizasyonundan sonra primer ve sekonder glioblastom hastalarının sağkalımında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (2,3).

Gen amplifikasyonu veya delesyonu gibi birçok genetik değişiklik, doğrudan glioma indükleyen olayları temsil ederken, diğerleri, DNA kararsızlığı gibi süreçler yoluyla dolaylı olarak

gliomagenezi etkilemektedirler. DNA kararsızlığı, glioblastomlarda somatik hücrelerde hayat boyunca meydana gelebilecek somatik mutasyon miktarından oldukça fazla sayıda somatik mutasyon gözlenmesine yol açmaktadır. Bu genetik değişikliklere ek olarak glioblastomlarda, direkt olarak somatik mutasyonlar ile ilişkilendirilemeyecek olan, DNA replikasyonu, DNA tamiri ile kromozomal segregasyonda ve birçok hücre sel sinyal yolağında hatalar bulunmaktadır. Bu genetik ve hücre sel değişiklikler 'mutator fenotip' tip adı verilen bir tümör hücre fenotipinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (4). Bu fenotipin ortaya çıkması genellikle DNA tamir mekanizmalarında meydana gelen hasarlar ya da işlev kayıpları nedeniyle hücre sel somatik mutasyon oranının giderek artması ile ilişkilidir (4, 5).

Primer ve sekonder glioblastomların histolojik olarak birbirinden ayırt edilmesi pratikte mümkün olmasa da bu iki glioblastom alt tipinin genetik ve epigenetik arka planı birbirinden oldukça farklıdır (6). Bu bölümde primer ve sekonder glioblastom gelişimine katılan genetik, epigenetik ve moleküler mekanizmalar karşılaştırmalı olarak ele alınacak ve bu farklılaşmış mekanizmaların kliniğe yansımalarından bahsedilecektir.

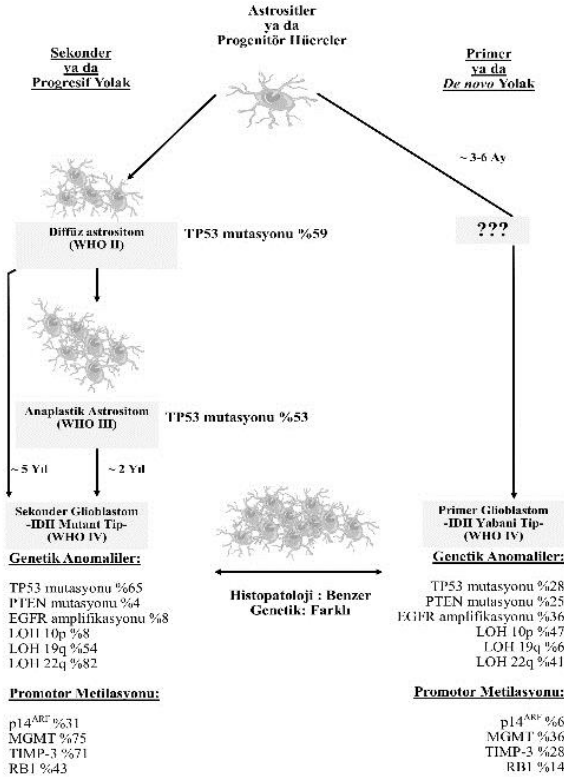
2. GLİOBLASTOMLARDA GÖZLENEN YÜKSEK FREKANSLI GENETİK VE EPİGENETİK DEĞİŞİKLİKLER

Primer ve sekonder glioblastomlar arasında mutasyonların lokalize olduğu genler ya da mutasyonların frekansları/türleri açısından farklılıklar bulunmaktadır.

Primer ve sekonder glioblastomlar arasındaki temel moleküler farklılıklardan biri, sekonder GBM'nin yaklaşık % 75'inde bulunan ancak primer GBM'de nadir görülen izositrat dehidrojenaz-1 (IDH1) mutasyonlarının varlığıdır (7). IDH mutasyonlarının primer ve sekonder GBM'lerde frekanslarının yüksek oranda farklılık göstermesi sonucunda, sekonder

GBM'lere aynı zamanda IDH mutant tip GBM, primer GBM'lere ise IDH yabani tip GBM de denmektedir. Glioblastomlarda IDH mutasyonları ve diağnozdeki rolü ayrıntılı olarak sonraki bölümde değeriendirilmiştir (Bkz. Bölüm 3).

Şekil-1'de primer (IDH yabani tip GBM) ve sekonder glioblastom (IDH mutant tip GBM) gelişiminde rol oynadığı tespit edilen ve frekansları iki tür arasında anlamlı olarak farklılık gösteren genetik ve epigenetik değerişiklikler gösterilmektedir.



Şekil-1. Primer ve Sekonder glioblastomlar arasında anlamlı olarak farklılık gösteren genetik ve epigenetik değerişiklikler (ref. 112'den derlenmiştir).

2.1. GBM'de TP53 Mutasyonları ve İlişkili Sinyal Yolakları

GBM başlangıcının altında yatan mekanizmalar hakkında çok az şey bilinmesine rağmen, fare genetiğinin manipülasyonu yoluyla gerçekleştirilen modellemeler, büyüme faktörü ile indüklenen sinyal yolaklarının ve hücre döngüsü ilerlemesini kontrol eden süreçlerin bu mekanizmalara dahil edilebileceğini ileri sürmektedir (8). ARF-MDM2-p53 yolağı bu yolaklardan birisidir ve Kanser Genom Atlası'na (TCGA,2013) göre GBM vakalarının %84'ünde dereğüle edilmiştir (9).

GBM'yi de içeren malign beyin tümörlerinin çoğunda p53 sinyal yolağını inaktive eden mutasyonlar gözlenmektedir. TP53 (tümör proteini p53) geni insan kromozomunun 17p13.1 bölgesinde lokalize olan ve 393 aminoasit kodlayan bir genidir. Bu gen, p53 adı verilen kısa-sürelili bir transkripsiyonel düzenleyici olarak işlev gören bir proteini kodlamaktadır. P53 proteininin normal koşullarda aktivitesi hücre içerisinde düşüktür ve aktivitesi MDM2 ve MDM4 tarafından ubiquitinasyon ya da degradasyon yolu ile kontrol edilir. MDM2 (MDM2 proto-onkogen) ve MDM4 (MDM4 p53 regülatörü) aktivitesi de p14^{ARF} (siklin bağımlı kinaz inhibitörü 2A, CDKN2) geni tarafından kodlanan ARF proteininin aktivasyonu ile hücresel stres arttığında baskılanmaktadır (10).

Hücre DNA hasarı, radyasyona ya da toksinlere maruz kalmak gibi endojen ya da ekzojen bir stres unsuru ile karşılaştığında ARF aktiflenir ve p53'ü MDM2 ve MDM4 aracılı degradasyondan kurtarır. Böylelikle p53 ekspresyonu stres altındaki hücrelerde giderek yükselir. Aktive olan p53 stres sinyallerini bütünleştirir ve hasarlı hücrelerin apoptotik eşiğini belirler. P53 aktiflendiğinde, DNA tamiri, hücre döngüsü tutulumu, hücre yaşlanması ve apoptoz mekanizmaları ile ilişkili yolaklar aktiflenir. P53 onarım

enzimlerinin çalışması için hücre döngüsünü durdurarak DNA onarımını kolaylaştırır veya hasar çok büyükse apoptozu tetikleyen mekanizmayı aktifler. Böylelikle DNA hasarı tamir edilemeyen hücrelerin, proliferasyon olarak yayılması engellenir.

Primer ve sekonder glioblastomlarda TP53 mutasyon frekansı farklılık göstermektedir. Sekonder GBM, diffüz astrositom ve anaplastik astrositom seviyesinde alınan ilk biyopsilerde de tespit edilebilen yüksek TP53 mutasyon oranına sahipken (%65) (2,11,12), primer GBM'de TP53 mutasyon oranı daha düşüktür (%28) (2,11).

MDM2 amplifikasyonu GBM hastalarının %10'undan azında ve TP53 mutasyonu taşımayan GBM'lerde gözlenmiştir (13,14). p14^{ARF} geninin promotor bölgesinin metilasyonu ya da delesyonu nedeniyle p14^{ARF} ekspresyon düşüklüğü GBM'lerin yüksek çoğunluğunda (%76) gözlenmektedir. Bu gende promotor metilasyonu sekonder GBM'de primer GBM'ye göre daha sıklıkla gözlenmiştir. Sekonder GBM hastalarından hastalığın farklı seviyelerinde alınan biyopsi sonuçlarına göre, hastaların 3'te ikisinin p14^{ARF} metilasyonunu diffüz astrositom seviyesinden itibaren taşıdığı gösterilmiştir (15).

Bu yolakta yer alan genlerdeki (ARF-MDM2/4-TP53) mutasyonların her ne kadar frekansı yüksek olsa da mutasyon taşıyan olgularla taşımayan olgular arasında yaşam oranı açısından anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir (2,16-18).

2.2. Kromozom 10'da Heterozigosite Kaybı ve PTEN Mutasyonları

Kromozom 10'da heterozigosite kaybı (LOH) glioblastomlarda en sık görülen genetik değişikliktir (19). Bilimsel raporlar total glioblastom vakalarında bu genetik değişikliğin %80'e varan oranda gözlendiğini (20) ve

hastalarda düşük yaşam oranı ile ilişkili olduğunu göstermektedir (3, 21). Primer GBM'de daha yaygın gözlenen EGFR (epidermal büyüme faktörü reseptörü) amplifikasyonu olan olguların %60-100'ünde (22-24), sekonder GBM'de daha yaygın olan TP53 mutasyonu taşıyan olguların ise %40-80'inde kromozom 10'da LOH kaydedilmiştir (22, 24). Bu durum, kromozom 10'daki LOH'un hem primer hem de sekonder yolakta glioblastoma gelişimi ile ilişkili olabileceğine işaret etmektedir.

Kromozom 10'da LOH, anaplastik astrositom'da (~%40) ve daha düşük seviye astrositomlarda glioblastomlara göre daha nadir gözlenir. Birçok glioblastom vakasında kromozom 10'un kopyalarından birinin tamamen kaybı gözlenmektedir (25). Kromozom 10'da kısmi LOH gözlenen glioblastomlarda ise en azından 3 yaygın delesyon bölgesi tespit edilmiştir (10p14-p15, 10q23-24 ve 10q25-pter) (25). Dolayısı ile bu bölgelerde tümör baskılayıcı genlerin olabileceği düşünülmüştür (26).

Kromozom 10'un bir kopyasının tamamen kaybı primer GBM hastalarında yaygınken (%88), sekonder glioblastomlarda ise sadece kromozom 10'da kısmi LOH gözlenmektedir (19). Kromozomların kolları incelendiğinde, 10q'daki LOH olaylarının iki tip arasında frekans açısından bir fark taşımadığı, fakat 10p'deki LOH'un genel olarak primer GBM'de daha yaygın olduğu bildirilmiştir (19).

PTEN (fosfataz ve tensin homoloğu), kromozom 10q23.3 lokasyonunda yer alır ve beyin tümörlerinde genellikle delesyona uğramış, ya da aşağı regüle edilmiştir (27). PTEN hücre proliferasyonu, adhezyonu, invazyonu, apoptoz ve DNA hasarı tamirinde önemli görevler alan bir tümör baskılayıcı gendir (28-30). GBM'de hastaların %5-40'ında PTEN'in mutasyona uğramış olduğu bildirilmiş olup (31-33), primer GBM'de (%25) sekonder tipe göre (%4) daha yaygın gözlenirler (2).

PTEN'de gözlenen mutasyonların gliomanın malign progresyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (34,35). PTEN mutasyonları ile GBM hastalarında prognoz arasındaki ilişki birçok çalışmaya konu olsa da kesin bir sonuca varılamamıştır. Daha sonra, bu çalışmaların derlenmesi ile gerçekleştirilen bir meta-analizde, PTEN mutasyonlarının glioma hastalarında kötü prognoz ile ilişkili olduğu, fakat bu anlamlı ilişkinin temelini hasta grubundaki anaplastik astrositoma hastalarından aldığı gösterilmiştir (36). Hasta grubundaki GBM örnekleri değerlendirildiğinde ise PTEN mutasyonları ile hastalarda yaşam oranı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı belirtilmiştir (36).

2.3. EGFR Amplifikasyonu ve EGFR Varyantları

EGFR (epidermal büyüme faktörü reseptörü, HER1 ya da ErbB1), tirozin kinaz aktivitesi olan ErbB reseptörleri ailesinin bir üyesidir. EGFR tümörlerde normal dokulara göre genellikle yüksek ekspresyon ya da hiperaktivasyon gibi değişiklikler göstermektedir.

EGFR aktivitesinin yükselmesi ligand bağımlı ve bağımsız olmak üzere farklı moleküler mekanizmalar üzerinden gerçekleşir. Bu mekanizmalar arasında; ligand üretiminin aşırı artışı, EGFR genindeki delesyonlar ya da yanlış anlamlı mutasyonlar nedeniyle reseptörün devamlı aktif halde kalması, diğer reseptörler ile olan etkileşimler, EGFR genindeki amplifikasyon nedeniyle reseptör sayısının artması ya da reseptörün yıkımında meydana gelen bir problem vardır. EGFR aktivasyonunun ya da ekspresyonunun artması Ras/Raf/MAPK, PI3K/AKT, JAK/STAT ya da PLC/PKC gibi sinyal yollarını etkileyerek, proliferasyon, metabolizma, apoptoz, hücre yaşam oranı veya farklılaşması gibi çeşitli hücresel prosesleri etkileyebilmektedir (37, 38).

EGFR primer glioblastomaların %60'ından fazlasında, sekonder glioblastomların ise %10'undan azında yüksek ekspresyona sahiptir (39). EGFR amplifikasyonu, yani genin kopya sayısının artması, direkt olarak EGFR gen ekspresyon seviyesini artırabilecek bir genetik anomalidir (40). EGFR amplifikasyonu primer glioblastomların yaklaşık %36-40'ında gözlenirken, sekonder glioblastomlarda nadirdir (2,39). Bu genetik alterasyonun GBM hastalarında yaşa bağlı olarak dağılım gösterdiği ve 35 yaşın altındaki hastalarda gözlenmediği bildirilmiştir (2). Pediatrik GBM olgularında EGFR amplifikasyonunun çok nadir tespit edilmesi ya da bulunmaması da bu veriyi destekleyen bir sonuçtur (41). GBM hastalarında EGFR amplifikasyonunun yaşam oranı ile ilişkili olup olmadığı konusunda birbiri ile çelişen sonuçlar rapor edilmiştir (2, 40).

Bazı kanser türlerinde EGF reseptörünün özellikle ekstrasellüler ve tirozin kinaz bölgelerinde EGFR sinyalinin artmasına ya da daha uzun ömürlü olmasına neden olan mutasyonlar bulunmaktadır. Bu genetik alterasyonların kanser hücrelerinde artmış proliferasyon, apoptozun inhibisyonu, metastaz ve anjiogenez ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (42, 43). Glioblastomlarda da birçok vakada EGFR amplifikasyonlarına EGFR mutasyonları eşlik etmektedir. Bu alterasyonlar şu ekzon ya da ekzonik parçaların delesyonlarını içerirler: EGFR Δ I, N-terminal bölgenin delesyonunu; EGFR Δ II, ekzon 14 ve 15'in delesyonunu; EGFR Δ III, ekzon 2-7 bölgesinin delesyonunu; EGFR Δ IV, ekzon 25-27 bölgesinin delesyonunu ve EGFR Δ V ekzon 25-28 bölgesinin delesyonunu tanımlamaktadır (44-47).

Glioblastomda en sıklıkla karşılaşılan EGFR mutasyonu olan EGFR Δ III, EGFR'in ekstrasellüler bölgesini kodlayan DNA dizisinde 801 baz çiftlik bir bölgenin delesyona uğraması ile meydana gelmektedir (48). Bu ekstrasellüler

bölgenin kaybı mutant proteinin liganda bağlanmasını engellemektedir (37, 49). Bu mutasyonun normal proteine göre reseptörün daha kısa fakat sürekli aktif olan bir formunun üretimine sebep olduğu belirtilmiştir (50). Bununla birlikte bu düşüncenin temeli EGFR Δ III'in ligandan bağımsız şekilde dimerize olup aktiflenmesine dayanmaktadır. Fakat, EGF'nin (ligand) normal EGFR proteininin dimerizasyonundaki önemi ya da bir dimerin inaktif durumdan aktif duruma geçmesindeki rolü tam net olmadığından, EGFR Δ III'in ligand bağımsız dimerizasyonunun reseptör sinyalleme üzerindeki etkisi net değildir (51, 52). Aslında mutant reseptördeki bu yapısal sürekli aktivasyon, ligand ile aktifleşmiş normal EGFR'ın ancak düşük sinyal yoğunluğuna denk gelmektedir (53-55). Daha sonraki araştırmalar, EGFR Δ III'in hücrel prosesler üzerindeki etkilerinin, ligand bağımsız dimerizasyonla ilişkili kinaz aktivitesinin bir sonucu olmadığını, bunun yerine membran stabilitesinin yüksek oranda artmış olması ile ilişkili olduğunu önerilmiştir (56, 57). Sonuç olarak, EGFR Δ III'in aktivitesi normal proteine göre özellikle yüksek değildir, ancak membran stabilitesinin yüksek olması nedeniyle bazı onkogenik yolların tetiklenmesinde rol oynayabilir (56, 57).

EGFR Δ III mutasyonunun glioblastomlarda yaklaşık %27-54 oranında gözlemlendiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (58-61). GBM hastalarında EGFR Δ III (+) statüsünün prognostik önemini inceleyen araştırmalar birbirleri ile tutarlı sonuçlar vermemiştir. Daha önceki çalışmalarda EGFR Δ III varyantının GBM hastalarında prognoz ile ilişkili olmadığını (58, 62, 63), düşük yaşam oranı ile ilişkili olduğunu (40, 64) ya da daha uzun yaşam oranı ile ilişkili olduğunu (65) rapor eden çalışmalar vardır. Dolayısı ile bu mutasyonun GBM hastalarındaki prognostik önemi henüz net değildir.

2.4. Kromozom 19q'da Kazanç ve Kayıplar

Kromozom 19'da heterozigosite kaybı (LOH), diffüz astrositomların yaklaşık %11-25'inde (25,66-70), anaplastik astrositomların ~%32-50'sinde (25,66-70), GBM'lerin ise %13-32'sinde rapor edilmiştir (67-69,71-75). GBM'de kromozom 19'daki heterozigosite kaybının anaplastik astrositomlardan daha düşük olmasının, glioblastomların önemli bir bölümünde tümörögenезin 19q heterozigositesi ile ilişkili olmadığına işaret edebileceği belirtilmiştir (76). Bu kromozomal değişikliğin sekonder GBM'lerde (%54) primer GBM'lere göre (%6) daha sıklıkla gözleendiği belirtilmiştir (76). Genel olarak bu sonuçlar değerlendirildiğinde, kromozom 19q'daki bu genetik değişikliğin diffüz astrositomadan sekonder glioblastomaya progresyonda rol oynayabileceği, fakat primer GBM'lerin gelişiminde önemli bir rol oynamıyor olabileceği rapor edilmiştir (76).

Kromozom 19q'da lokalize olan delesyonların normal kromozom 19'a sahip hastalara göre sağkalım üzerine olan etkilerinin araştırıldığı bir meta analiz sonuçları, bu genetik değişikliğin yüksek seviyeli tümörlerde hastalısız sağkalım ve genel sağkalım ile anlamlı olarak ilişkili olmadığını göstermiştir (77). Bununla birlikte düşük seviyeli tümörlerle birlikte değerlendirildiğinde kromozom 19q kaybı daha uzun hastalısız sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (77). Bununla birlikte, bu meta-analize dahil edilmeyen çalışmalarda, glioblastoma hastalarında kromozom 19q kaybının uzun yaşam oranı ile ilişkili olduğunu belirten araştırmalar vardır (78).

Kromozom 19'un bir kopyasının artışı (polizomi) 50 yaşın altındaki glioblastoma hastalarının %15'inde gözlenmiştir (79). Bu durum hastalarda daha kısa hayatta kalma ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur (79). Aynı çalışmada, 19q13 kaybının hastalarda daha iyi hayatta kalma oranı ile ilişkili olduğu da belirtilmiştir (79). Destekler şekilde, farklı

bir çalışmada, 19q ya da 19p kazancının glioblastoma hastalarında daha kısa yaşam oranı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (80).

2.5. Kromozom 22q'da Heterozigosite Kaybı ve TIMP-3 Promotor Hipermetilasyonu

Kromozom 22q'da heterozigosite kaybı (LOH) gliomaların yaklaşık %11-39'unda gözlenmektedir (81). Bu genetik değişiklik düşük seviyeli diffüz astrositomlardan anaplastik astrositoma ve ardından glioblastom progresyonuna göre giderek artan frekansta gözlenmektedir (81-83). Kromozom 22q'da heterozigosite kaybının diffüz astrositoma ve anaplastik astrositomlarda %20-30 oranında gözleendiği bildirilmiştir (84). Bir diğeri çalışmada, kromozom 22q'daki LOH diffüz astrositomlarda %33, anaplastik astrositomlarda %40, primer GBM'de %41, sekonder glioblastomlarda ise %82 oranında gözlenmiştir (81). Sekonder glioblastomlarda düşük seviyeli tümörlerden yüksek seviyeli tümörlere doğru genetik anomalinin frekansının artışı bu değişikliğin hastalığın progresyonu ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Kromozom 22q'da delesyona uğrayan bölgelerin karakterizasyonunun gerçekleştirilmesi sonucunda, primer glioblastomlarda delesyona uğrayan iki bölge tespit edilmiştir :22q12.3 ve 22q13 (81-83,85,86). Hastaların çoğunda 22q12.3 bölgesinde 957 kb'lık bir delesyonun bulunduğu ve bu bölgenin TIMP-3 (insan doku metalloproteinaz inhibitörü-3) genini içerdği belirtilmiştir (81). Bu genin promotor bölgesi sekonder glioblastomda (%71) primer GBM'ye göre (%28) yüksek oranda hipermetile olup sekonder GBM'de TIMP-3 ekspresyon kaybı ile korele olduğu rapor edilmiştir (81). Diffüz astrositomada TIMP-3 metilasyonu ile kötü prognoz arasında bir ilişkili bulunsa da, TIMP-3 hipermetilasyonu ve 22q'da LOH varlığının primer ve sekonder glioblastoma

hastalarında yaşam oranı ile ilişkili olmadığı belirtilmiştir (81). Kromozom 22q'da lokalize diğer genlerin tümör baskılayıcı özellikleri henüz tam olarak bilinmemektedir.

2.6. MGMT Promotor Metilasyonu

O⁶-Metilguanin-DNA metiltransferaz (MGMT) DNA tamirinde görevli bir protein olup, DNA'da guaninin O⁶ pozisyonundaki potansiyel mutajenik alkil gruplarını uzaklaştırmaktadır (87). O⁶-alkilguanin baz yanlış eşleşmesine ve çift-zincir kırıklarına neden olarak apoptozu tetiklemektedir (88). Glioblastom tedavisinde alkilleyici ajanlar sıklıkla kullanılmaktadır (89,90). MGMT aktivitesi yüksek olan tümörlerde, alkilleyici ajanlar tarafından indüklenen O⁶-alkilguanin eklentilerinin MGMT tarafından tamir edilmesi, ilacın sitotoksik etkisini düşürerek ilaç direnci gelişiminde rol oynamaktadır (91). MGMT promotor metilasyon seviyesinin değerlendirilmesi günümüzde klinik çalışmalarda hasta seçimi için zorunlu olarak kabul edilmektedir (92). Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü (EORTC) ve Kanada Ulusal Kanser Enstitüsü (NCIC) çalışmalarının sonuçları, MGMT promotor metilasyonunun hastalarda temozolamid tedavisine verilen yanıtın ve görülen faydanın en güçlü prediktörü olduğunu göstermiştir (92,93).

MGMT geninin promotorunun hipermetile olması, genin ekspresyon seviyesini oldukça düşürmektedir (94). MGMT ekspresyonunun promotor hipermetilasyonu nedeniyle kaybı (95,96) düşük seviyeli diffüz astrositomların %48'inde, sekonder glioblastomların %75'inde, primer glioblastomların ise sadece %36'sında gözlenmiştir (97). Bu epigenetik farklılığın kliniğe yansması oldukça belirgindir. MGMT promotor metilasyonu bulunan glioblastomlar, adjuvan temozolomid tedavisinden daha çok fayda görmektedirler (98).

MGMT promotor metilasyonu bulunan düşük seviyeli astrositomların %92'sinde TP53 mutasyonu gözlenirken, MGMT promotor metilasyonu gözlenmeyen örneklerde TP53 mutasyon frekansı %39 seviyesindedir (97). Bu sonuç erken evrelerdeki tümörlerin sekonder glioblastomaya progresyonunda gözlenen promotor metilasyonu nedeniyle MGMT ekspresyon kaybının TP53 mutasyonları ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (97).

MGMT promotor metilasyonunun glioblastoma hastalarında hastalısız sağkalım ve genel sağkalım üzerine gerçekleştirilen çalışma sonuçlarının meta-analizi, MGMT promotor metilasyonunun, terapötik müdahaleden bağımsız olarak GBM'li hastalarda daha uzun hastalısız ve genel sağkalım ile ilişkili olduğunu ve alkilleyici ajanlarla tedavi edilen GBM hastalarında da daha uzun genel sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermiştir (99).

2.7. RB-1'de Genetik ve Epigenetik Değişiklikler

Retinoblastoma 1 (RB1) ilk kez 1987 senesinde retinoblastoma gelişiminden sorumlu olan gen olarak tanımlanan kromozom 13q14'te lokalize bir gen dir (100). Hücre içerisinde normal fonksiyonu hücre döngüsünün G1/S kontrol noktasının negatif regülasyonu ve apoptozu kontrol eden genlerin regülasyonudur (101). RB1 geninde heterozigosite kaybı glioblastomaların yaklaşık %25-45'inde gözlenmektedir (76,102-106). Promotor metilasyonu diffüz ve anaplastik astrositomalar da gözlenememişken bu epigenetik değişikliğin frekansı sekonder GBM'lerde (%43) primer GBM'lere göre (%14) daha yüksek bulunmuştur (106). Bu durum, RB1 promotor metilasyonunun astrositoma progresyonunun geç dönemlerinde ortaya çıkan bir epigenetik değişiklik olduğunu göstermektedir (106). RB1 ekspresyon oranı glioblastomaların %5-27'inde kaybolmuştur (102,103,105,107,108). Fakat bu ekspresyon kaybı RB1 lokusundaki heterozigosite kaybı ile ilişkili

bulunamamıştır (102,103,105). Daha sonra ekspresyon kaybının promotör metilasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (106).

RB1 geninin 27 ekzonunun sekanslanması ile tespit edilen inaktive edici mutasyonlar vakaların ancak %5-12'sinde gözlenmiştir (103-105,109). RB1 mutasyonlarının çoğu daha kısa ve nükleusa giriş yapma becerisi olmayan RB proteini üretilmesine sebep olmaktadır (103,105). RB1 genindeki homozigot mutasyon oranı ise glioblastomlarda oldukça düşüktür (%3)(104).

Glioblastomlarda RB1 ekspresyonu ile hastalarda daha uzun genel sağkalım oranı arasında anlamlı ve yaştan bağımsız bir ilişki olduğu bildirilmiştir (110,111). RB1 genindeki diğer genetik ve epigenetik anomalilerin GBM hastaları için prognostik önemi henüz netleştirilmemiştir.

Kaynaklar

1. Grossman SA, Ye X, Piantadosi S, et al. Survival of patients with newly diagnosed glioblastoma treated with radiation and temozolomide in research studies in the United States. *Clin Cancer Res* 2010;16:2443-9.
2. Ohgaki H, Dessen P, Jourde B, et al. Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study. *Cancer Res* 2004;64:6892-9.
3. Ohgaki H, Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005; 64:479-89.
4. Loeb LA. Mutator phenotype may be required for multistage carcinogenesis. *Cancer Res* 1991;51:3075-9.
5. Hoeijmakers JHJ. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. *Nature* 2001; 411:366-374.

6. Mao H, LeBrun DG, Yang J, et al. Deregulated Signaling Pathways in Glioblastoma Multiforme: Molecular Mechanisms and Therapeutic Targets. *Cancer Investigation* 2012;30:48-56.
7. Kloosterhof NK, Bralten LB, Dubbink HJ, et al. Isocitrate dehydrogenase-1 mutations: a fundamentally new understanding of diffuse glioma? *Lancet Oncol* 2011; 12:83-91.
8. Zhang Y, Dube C, Gibert M, et al. The p53 Pathway in Glioblastoma. *Cancers* 2018;10:297.
9. Gao J, Aksoy BA, Dogrusoz U, et al. Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal. *Sci Signal* 2013;6:pl1.
10. Ashcroft M, Vousden KH. Regulation of p53 stability. *Oncogene* 1999;18:7637-7643.
11. Watanabe K, Tachibana O, Sata K, et al. Overexpression of the EGF receptor and p53 mutations are mutually exclusive in the evolution of primary and secondary glioblastomas. *Brain Pathol* 1996;6:217-23; discussion 23-4.
12. Watanabe K, Sato K, Biernat W, et al. Incidence and timing of p53 mutations during astrocytoma progression in patients with multiple biopsies. *Clin Cancer Res* 1997;3:523-30.
13. Reifenberger G, Liu L, Ichimura K, et al. Amplification and overexpression of the MDM2 gene in a subset of human malignant gliomas without p53 mutations. *Cancer Res* 1993;53:2736-9.
14. Biernat W, Kleihues P, Yonekawa Y, Ohgaki H. Amplification and overexpression of MDM2 in primary (de novo) glioblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997;56:180-5.
15. Nakamura M, Watanabe T, Klangby U, et al. p14ARF deletion and methylation in genetic pathways to glioblastomas. *Brain Pathol* 2001;11:159-68.
16. England B, Huang T, Karsy M. Current understanding of the role and targeting of tumor suppressor p53 in glioblastoma multiforme. *Tumour Biol* 2013;34:2063-74.
17. Rich JN, Hans C, Jones B, et al. Gene expression profiling and genetic markers in glioblastoma survival. *Cancer Res* 2005;65:4051-8.
18. Kraus JA, Glesmann N, Beck M, et al. Molecular analysis of the PTEN, TP53 and CDKN2A tumor suppressor genes in

- long-term survivors of glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 2000;48:89-94.
19. Fujisawa H, Reis RM, Nakamura M, et al. Loss of Heterozygosity on Chromosome 10 Is More Extensive in Primary (De Novo) Than in Secondary Glioblastomas. *Laboratory Investigation* 2000;80:65-72.
 20. Voesten AM, Bijleveld EH, Westerveld A, Hulsebos TJ. Fine mapping of a region of common deletion on chromosome arm 10p in human glioma. *Genes Chromosomes Cancer* 1997;20:167-72.
 21. Kakkar A, Suri V, Jha P, et al. Loss of heterozygosity on chromosome 10q in glioblastomas, and its association with other genetic alterations and survival in Indian patients. *Neurol India* 2011;59:254-61.
 22. Leenstra S, Oskam NT, Bijleveld EH, et al. Genetic sub-types of human malignant astrocytoma correlate with survival. *Int J Cancer* 1998; 79:159-65.
 23. von Deimling A, Louis DN, von Ammon K, et al. Association of epidermal growth factor receptor gene amplification with loss of chromosome 10 in human glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 1992;77:295-301.
 24. Lang FF, Miller DC, Koslow M, Newcomb EW. Pathways leading to glioblastoma multiforme: a molecular analysis of genetic alterations in 65 astrocytic tumors. *J Neurosurg* 1994; 81:427-36.
 25. Albarosa R, Colombo BM, Roz L, et al. Deletion mapping of gliomas suggest the presence of two small regions for candidate tumor-suppressor genes in a 17-cM interval on chromosome 10q. *Am J Hum Genet* 1996;58:1260-7.
 26. Kon H, Sonoda Y, Kumabe T, et al. Structural and functional evidence for the presence of tumor suppressor genes on the short arm of chromosome 10 in human gliomas. *Oncogene* 1998;16:257-63.
 27. Li J, Yen C, Liaw D, et al. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. *Science* 1997;275:1943-7.
 28. Ming M, He YY. PTEN in DNA damage repair. *Cancer Lett* 2012;319:125-9.
 29. Ortega-Molina A, Serrano M. PTEN in cancer, metabolism, and aging. *Trends Endocrinol Metab* 2013;24:184-9.

30. Koul D. PTEN signaling pathways in glioblastoma. *Cancer Biol Ther* 2008;7:1321-5.
31. Smith JS, Tachibana I, Passe SM, et al. PTEN mutation, EGFR amplification, and outcome in patients with anaplastic astrocytoma and glioblastoma multiforme. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1246-56.
32. Carico C, Nuño M, Mukherjee D, et al. Loss of PTEN is not associated with poor survival in newly diagnosed glioblastoma patients of the temozolomide era. *PLoS One* 2012;7:e33684.
33. Srividya MR, Thota B, Shailaja BC, et al. Homozygous 10q23/PTEN deletion and its impact on outcome in glioblastoma: a prospective translational study on a uniformly treated cohort of adult patients. *Neuropathology* 2011;31:376-83.
34. Rasheed BK, Stenzel TT, et al. PTEN gene mutations are seen in high-grade but not in low-grade gliomas. *Cancer Res* 1997;57:4187-90.
35. Kitange GJ, Templeton KL, Jenkins RB. Recent advances in the molecular genetics of primary gliomas. *Curr Opin Oncol* 2003;15:197-203.
36. Han F, Hu R, Yang H, et al. PTEN gene mutations correlate to poor prognosis in glioma patients: a meta-analysis. *OncoTargets and therapy* 2016;9:3485-92.
37. Treda C, Popeda M, Ksiazkiewicz M, et al. EGFR activation leads to cell death independent of PI3K/AKT/mTOR in an AD293 cell line. *PLoS One* 2016;11:e0155230.
38. van de Water JA, Bagci-Onder T, Agarwal AS, et al. Therapeutic stem cells expressing variants of EGFR-specific nanobodies have antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109:16642-7.
39. Watanabe K, Tachibana O, Sato K, et al. Overexpression of the EGF receptor and p53 mutations are mutually exclusive in the evolution of primary and secondary glioblastomas. *Brain Pathol* 1996;6:217-23.
40. Shinojima N, Tada K, Shiraishi S, et al. Prognostic value of epidermal growth factor receptor in patients with glioblastoma multiforme. *Cancer Res* 2003;63:6962-70.
41. Kraus JA, Felsberg J, Tonn JC, et al. Molecular genetic analysis of the TP53, PTEN, CDKN2A, EGFR, CDK4 and MDM2 tumour-associated genes in supratentorial primitive

- neuroectodermal tumours and glioblastomas of childhood. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2002; 28:325-33.
42. Sangar V, Funk CC, Kusebauch U, et al. Quantitative proteomic analysis reveals effects of epidermal growth factor receptor (EGFR) on invasion-promoting proteins secreted by glioblastoma cells. *Mol Cell Proteomics* 2014;13:2618-31.
 43. Nagane M, Coufal F, Lin H, et al. A common mutant epidermal growth factor receptor confers enhanced tumorigenicity on human glioblastoma cells by increasing proliferation and reducing apoptosis. *Cancer Res* 1996;56:5079-86.
 44. Francis JM, Zhang C-Z, Maire CL, et al. EGFR variant heterogeneity in glioblastoma resolved through single-nucleus sequencing. *Cancer Discov* 2014;4:956-71.
 45. Wong AJ, Ruppert JM, Bigner SH, et al. Structural alterations of the epidermal growth factor receptor gene in human gliomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:2965-9.
 46. Guillaudeau A, Durand K, Bessette B, et al. EGFR soluble isoforms and their transcripts are expressed in meningiomas. *PLoS One* 2012;7:e37204.
 47. Cho J, Pastorino S, Zeng Q, et al. Glioblastoma-derived epidermal growth factor receptor carboxyl-terminal deletion mutants are transforming and are sensitive to EGFR-directed therapies. *Cancer Res* 2011;71:7587-96.
 48. Yamazaki H, Ohba Y, Tamaoki N, Shibuya M. A deletion mutation within the ligand binding domain is responsible for activation of epidermal growth factor receptor gene in human brain tumors. *Jpn J Cancer Res* 1990;81:773-9.
 49. Okamoto I, Kenyon LC, Emler DR, et al. Expression of constitutively activated EGFRvIII in non-small cell lung cancer. *Cancer Sci* 2003;94:50-6.
 50. Huang HS, Nagane M, Klingbeil CK, et al. The enhanced tumorigenic activity of a mutant epidermal growth factor receptor common in human cancers is mediated by threshold levels of constitutive tyrosine phosphorylation and unattenuated signaling. *J Biol Chem* 1997; 272:2927-35.
 51. Harris RC, Chung E, Coffey RJ. EGF receptor ligands. *Exp Cell Res*. 2003;284(1):2-13.
 52. Yu X, Sharma KD, Takahashi T, et al. Ligand-independent dimer formation of epidermal growth factor receptor (EGFR)

- is a step separable from ligand-induced EGFR signaling. *Mol Biol Cell* 2002;13:2547-57.
53. Stec W, Rosiak K, Treda C, et al. Cyclic transphosphorylation in a homodimer as the predominant mechanism of EGFRvIII action and regulation. *Oncotarget* 2018;9:8560.
 54. Hills D, Rowlinson-Busza G, Gullick WJ. Specific targeting of a mutant, activated EGF receptor found in glioblastoma using a monoclonal antibody. *Int J Cancer* 1995;63:537-43.
 55. Batra SK, Castelino-Prabhu S, Wikstrand CJ, et al. Epidermal growth factor ligand-independent, unregulated, cell-transforming potential of a naturally occurring human mutant EGFRvIII gene. *Cell Growth Differ* 1995;6:1251-60.
 56. Grandal MV, Zandi R, Pedersen MW, et al. EGFRvIII escapes down-regulation due to impaired internalization and sorting to lysosomes. *Carcinogenesis* 2007;28:1408-17.
 57. Nishikawa R, Ji X-D, Harmon RC, et al. A mutant epidermal growth factor receptor common in human glioma confers enhanced tumorigenicity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:7727-31.
 58. Liu L, Bäcklund LM, Nilsson BR, et al. Clinical significance of EGFR amplification and the aberrant EGFRvIII transcript in conventionally treated astrocytic gliomas. *J Mol Med (Berl)* 2005;83:917-26.
 59. Mellinghoff IK, Wang MY, Vivanco I, et al. Molecular determinants of the response of glioblastomas to EGFR kinase inhibitors. *N Engl J Med* 2005;353:2012-24.
 60. Thiessen B, Stewart C, Tsao M, et al. A phase I/II trial of GW572016 (lapatinib) in recurrent glioblastoma multiforme: clinical outcomes, pharmacokinetics and molecular correlation. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010;65:353-61.
 61. Yoshimoto K, Dang J, Zhu S, et al. Development of a real-time RT-PCR assay for detecting EGFRvIII in glioblastoma samples. *Clin Cancer Res* 2008;14:488-93.
 62. Aldape KD, Ballman K, Furth A, et al. Immunohistochemical detection of EGFRvIII in high malignancy grade astrocytomas and evaluation of prognostic significance. *J Neuropathol Exp Neurol* 2004;63:700-7.
 63. Heimberger AB, Hlatky R, Suki D, et al. Prognostic effect of epidermal growth factor receptor and EGFRvIII in

- glioblastoma multiforme patients. *Clin Cancer Res* 2005; 11:1462-6.
64. Pelloski CE, Ballman KV, Furth AF, et al. Epidermal growth factor receptor variant III status defines clinically distinct subtypes of glioblastoma. *J Clin Oncol* 2007;25:2288-94.
 65. Montano N, Cenci T, Martini M, et al. Expression of EGFRvIII in glioblastoma: prognostic significance revisited. *Neoplasia* 2011; 13:1113-21.
 66. von Deimling A, Bender B, Jahnke R, et al. Loci associated with malignant progression in astrocytomas: a candidate on chromosome 19q. *Cancer Res* 1994;54:1397-401.
 67. Kraus JA, Koopmann J, Kaskel P, et al. Shared allelic losses on chromosomes 1p and 19q suggest a common origin of oligodendroglioma and oligoastrocytoma. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995;54:91-5.
 68. Yong WH, Chou D, Ueki K, et al. Chromosome 19q deletions in human gliomas overlap telomeric to D19S219 and may target a 425 kb region centromeric to D19S112. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995;54:622-6.
 69. Müller MB, Schmidt MC, Schmidt O, et al. Molecular genetic analysis as a tool for evaluating stereotactic biopsies of glioma specimens. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999;58:40-5.
 70. Maintz D, Fiedler K, Koopmann J, et al. Molecular genetic evidence for subtypes of oligoastrocytomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997;56:1098-104.
 71. von Deimling A, Nagel J, Bender B, et al. Deletion mapping of chromosome 19 in human gliomas. *Int J Cancer* 1994;57:676-80.
 72. Ritland SR, Ganju V, Jenkins RB. Region-specific loss of heterozygosity on chromosome 19 is related to the morphologic type of human glioma. *Genes Chromosomes Cancer* 1995;12:277-82.
 73. Rosenberg JE, Lisle DK, Burwick JA, et al. Refined deletion mapping of the chromosome 19q glioma tumor suppressor gene to the D19S412-STD interval. *Oncogene* 1996;13:2483-5.
 74. Smith JS, Alderete B, Minn Y, et al. Localization of common deletion regions on 1p and 19q in human gliomas and their association with histological subtype. *Oncogene* 1999;18:4144-52.

75. Hulsebos TJ, Oskam NT, Troost D, et al. Dynamics of genetic alterations associated with glioma recurrence. *Genes Chromosomes Cancer* 1998;23:153-8.
76. Nakamura M, Yang F, Fujisawa H, et al. Loss of Heterozygosity on Chromosome 19 in Secondary Glioblastomas. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology* 2000;59:539-43.
77. Zhao J, Ma W, Zhao H. Loss of heterozygosity 1p/19q and survival in glioma: a meta-analysis. *Neuro-oncology* 2014;16:103-12.
78. Burton EC, Lamborn KR, Feuerstein BG, et al. Genetic aberrations defined by comparative genomic hybridization distinguish long-term from typical survivors of glioblastoma. *Cancer Res* 2002;62:6205-10.
79. Korshunov A, Sycheva R, Golanov A. The prognostic relevance of molecular alterations in glioblastomas for patients age < 50 years. *Cancer* 2005;104:825-32.
80. Wiltshire RN, Herndon JE, 2nd, Lloyd A, et al. Comparative genomic hybridization analysis of astrocytomas: prognostic and diagnostic implications. *J Mol Diagn* 2004;6:166-79.
81. Nakamura M, Ishida E, Shimada K, et al. Frequent LOH on 22q12.3 and TIMP-3 inactivation occur in the progression to secondary glioblastomas. *Laboratory Investigation* 2005;85:165-75.
82. Ino Y, Silver JS, Blazejewski L, et al. Common regions of deletion on chromosome 22q12.3-q13.1 and 22q13.2 in human astrocytomas appear related to malignancy grade. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999;58:881-5.
83. Oskam NT, Bijleveld EH, Hulsebos TJM. A region of common deletion in 22q13.3 in human glioma associated with astrocytoma progression. *Int J Cancer* 2000;85:336-9.
84. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007;114:97-109.
85. Hartmann C, Nümann A, Mueller W, et al. Fine mapping of chromosome 22q tumor suppressor gene candidate regions in astrocytoma. *Int J Cancer* 2004;108:839-44.
86. Rey JA, Bello MJ, Jimenez-lara AM, et al. Loss of heterozygosity for distal markers on 22q in human gliomas. *Int J Cancer* 1992;51:703-6.

87. Pegg AE. Repair of O (6)-alkylguanine by alkyltransferases. *Mutat Res* 2000;462:83-100.
88. Karran P, Bignami M. DNA damage tolerance, mismatch repair and genome instability. *Bioessays* 1994;16:833-9.
89. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352:987-96.
90. Nishikawa RJ. Standard therapy for glioblastoma—a review of where we are. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2010;50:713-9.
91. Cai S, Xu Y, Cooper RJ, Ferkowicz MJ, et al. Mitochondrial targeting of human O6-methylguanine DNA methyltransferase protects against cell killing by chemotherapeutic alkylating agents. *Cancer Res* 2005;65:3319-27.
92. Gorlia T, van den Bent MJ, Hegi ME, et al. Nomograms for predicting survival of patients with newly diagnosed glioblastoma: prognostic factor analysis of EORTC and NCIC trial 26981-22981/CE.3. *Lancet Oncol* 2008;9:29-38.
93. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009;10:459-66.
94. Uno M, Oba-Shinjo SM, Camargo AA, et al. Correlation of MGMT promoter methylation status with gene and protein expression levels in glioblastoma. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)* 2011;66:1747-55.
95. Watts GS, Pieper RO, Costello JF, et al. Methylation of discrete regions of the O6-methylguanine DNA methyltransferase (MGMT) CpG island is associated with heterochromatinization of the MGMT transcription start site and silencing of the gene. *Mol Cell Biol* 1997;17:5612-9.
96. Qian XC, Brent TP. Methylation hot spots in the 5' flanking region denote silencing of the O6-methylguanine-DNA methyltransferase gene. *Cancer Res* 1997;57:3672-7.
97. Nakamura M, Watanabe T, Yonekawa Y, et al. 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* 2001;22:1715-9.

98. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352:997-1003.
99. Zhang K, Wang X-q, Zhou B, Zhang L. The prognostic value of MGMT promoter methylation in Glioblastoma multiforme: a meta-analysis. *Familial Cancer* 2013;12:449-58.
100. Lee W-H, Bookstein R, Hong F, et al. Human retinoblastoma susceptibility gene: cloning, identification, and sequence. *1987;235:1394-9.*
101. Harbour JW, Dean DC. Rb function in cell-cycle regulation and apoptosis. *Nat Cell Biol* 2000;2(4):E65-E67.
102. Burns KL, Ueki K, Jhung SL, et al. Molecular genetic correlates of p16, cdk4, and pRb immunohistochemistry in glioblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998;57(2):122-30.
103. Henson JW, Schnitker BL, Correa KM, et al. The retinoblastoma gene is involved in malignant progression of astrocytomas. *Annals of Neurology* 1994;36:714-21.
104. Ichimura K, Schmidt EE, Goike HM, Collins VP. Human glioblastomas with no alterations of the CDKN2A (p16INK4A, MTS1) and CDK4 genes have frequent mutations of the retinoblastoma gene. *Oncogene* 1996;13:1065.
105. Ueki K, Ono Y, Henson JW, et al. CDKN2/p16 or RB alterations occur in the majority of glioblastomas and are inversely correlated. *Cancer Res* 1996;56:150-3.
106. Nakamura M, Yonekawa Y, Kleihues P, Ohgaki H. Promoter Hypermethylation of the RB1 Gene in Glioblastomas. *Laboratory Investigation* 2001;81:77-82.
107. Nakamura M, Konishi N, Hiasa Y, et al. Immunohistochemical detection of CDKN2, retinoblastoma and p53 gene products in primary astrocytic tumors. *Int J Oncol* 1996;8:889-93.
108. Biernat W, Tohma Y, Yonekawa Y, et al. Alterations of cell cycle regulatory genes in primary (de novo) and secondary glioblastomas. *Acta Neuropathol* 1997;94:303-9.
109. Ichimura K, Bolin MB, Goike HM, et al. Deregulation of the p14ARF/MDM2/p53 pathway is a prerequisite for human astrocytic gliomas with G1-S transition control gene abnormalities. *Cancer Res* 2000;60:417-24.

110. Hilton DA, Penney M, Pobereskin L, et al. Histological indicators of prognosis in glioblastomas: retinoblastoma protein expression and oligodendroglial differentiation indicate improved survival. *Histopathology* 2004;44:555-60.
111. Hilton D, Love S, Penny M, Pobereskin L. Loss of chromosome 10, retinoblastoma and deleted-in-colon-carcinoma (DCC) proteins in glioblastomas. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 2002;28:156.
112. Ohgaki H, Kleihues P. Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma. *Am J Pathol.* 2007;170(5):1445-53..

2. GLİOBLASTOMDA RADYOLOJİK TANI

Doç. Dr. Cenk ERASLAN
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı

1. GİRİŞ

Glioblastom santral sinir sisteminin en sık görülen ve en hızlı progresyon gösteren primer malign tümördür. Tanı ve tedavideki güncel gelişmelere karşın prognozda ve tanı sonrası beklenen yaşam süresinde halen yüz güldürücü sonuçlara ulaşılamamıştır. Genellikle agresif, tedaviye dirençli ve kötü prognozlu tümörlerdir. Demografik veriler incelendiğinde primer malign tümör olgularının yaklaşık yarısını glioblastomların oluşturduğu görülmektedir (1).

Beyin neoplazmlarının sınıflandırması 1986 yılından bu yana Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından desteklenmekte olup, günümüze kadar olan süreçte yapılan güncellemelerle halen kullanılmakta olan halini almıştır (1). Beyin neoplazmlarının sınıflandırmasında yapılmaya çalışılan, sinir sisteminde benzerlik gösterdiği normal ya da embriyonik hücre kökenine göre tümör hücrelerini gruplandırmaktır. Moleküler ve genetik alanlarındaki yeni gelişmeler ve yapılan çalışmaların sonuçları doğrultusunda, sınıflandırmalar tümörün genetik ve moleküler özellikleri dikkate alınarak geliştirilmeye devam etmektedir.

Glial neoplazmlar, neuropil'in primer bileşenlerinden olan glial hücrelerden köken alır. Glial hücrelerin alt tipleri arasında astrositler, ependimal hücreler, oligodendrositler yer almaktadır. Günümüzde primer beyin neoplazmlarının birçoğunun subventriküler bölge ve hipokampus dentat

girusunda yerleşimli pluripotent nöral kök hücrelerden geliştiği kabul edilmektedir. Beyinde süregiden gliogenez ve nöroenez nedeniyle hayli proliferatif olan bu hücrelerde sıklıkla mutasyonlar görülmekte ve tümör kök hücrelerine dönüşüm izlenmektedir. Moleküler düzeyde tümör proliferasyonu, invazyonu ve anjiogenezden sorumlu mekanizmalar gösterilmiş olup, bu mekanizmaların tanımlanması tedavi planlanmasında yeni yaklaşımlar gelişmesine olanak sağlamaktadır. Glioblastomların tedavisinde güncel yaklaşımda belirleyici bir faktör olarak kullanılan metilguanin-metiltransferaz gen promotorunun metilasyon bölgesi gibi proanjyogenetik faktörlerin varlığının gösterilmesi buna bir örnek olarak gösterilebilir. Bu tip gelişmelerden yola çıkılarak 2016 yılında son şekli verilen WHO beyin neoplazm sınıflamasında tümörlerin moleküler profilleri ve genetik yapıları esas alınmıştır (1-3).

Geçmiş WHO beyin tümörü sınıflamalarında tümör heterojenitesine atıfta bulunularak 'glioblastoma multiforme' olarak adlandırılan glioblastomlar geleneksel olarak de novo gelişen primer (%90) ve varolan düşük dereceli tümörlerden gelişen sekonder (%10) derece 4 astrositolar olarak sınıflandırılmaktaydı. Güncel sınıflamada ise metilguanin-metiltransferaz gen promotorunun metilasyonu göz önünde bulundurularak, izositrat dehidrogenaz (IDH) mutant veya IDH vahşi tip olarak ayrılmaktadırlar. IDH özelliğinin belirsiz olduğu veya belirlenme olanağı olmayan glioblastomlar ise spesifiye edilemeyen sınıfa (NOS) sokulmaktadır. IDH mutasyon durumunun eski sınıflamalarda kullanılan primer (genellikle IDH vahşi tip) ve sekonder (genellikle IDH mutant tip) glioblastom tanımlamalarıyla kısmen korele olduğu söylenebilir. Ayrıca güncel (2016) santral sinir sistemi tümörleri sınıflamasında 'dev hücreli glioblastom', 'gliosarkom' ve 'epiteloid glioblastom' gibi histolojik paternler de tanımlanmıştır. Ancak bu bölümde prototip glioblastomlar

olan IDH vahşi tip (primer) glioblastomların radyolojik görüntüleme özellikleri üzerinde durulacaktır.

Glioblastomlar hayatın herhangi bir döneminde izlenebilmesine karşın, genellikle 40 yaş sonrası daha sık görülmekte olup 65-75 yaşları aralığı görülme insidanslarının en yüksek olduğu dönemdir. Erkeklerde görülme insidansı kadınlarda göre biraz daha yüksektir (3:2). Beyaz ırkta daha sık görülmekte olup Avrupa ve kuzey Amerikada insidansı 100000'de 3-4 olarak bildirilmektedir. Olgular genellikle sporadik olup bazen nörofibromatozis tip 1 ve Li- Fraumeni sendromu gibi kalıtsal tümör sendromları ile ilişkili olarak görülebilir. Turcot sendromu, Ollier hastalığı ve Maffucci sendromu glioblastomun ilişkili olabileceği diğer sendromik patolojilerdir.

Glioblastomlar, baş ağrısı, bulantı, kusma, papilla ödemi (stazi), mental fonksiyon değişiklikleri, epileptik nöbet, bradikardi, solunum bozuklukları, yalancı lokalizasyon belirtileri ve beyin herniasyonları (en önemli ve hayati komplikasyon) gibi geniş semptom yelpazesi ile kendini gösterebilir (1). Bazı kaynaklar semptom çeşitliliğini fokal nörolojik defisit, artmış intrakranial basınca bağlı semptomlar ve nöbet gibi başlıklar altında değerlendirilmektedir (1-4).

2. RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME ÖZELLİKLERİ

Glioblastomlar tanı sırasında tipik olarak büyük boyutlara ulaşmış görünümündedirler. Genellikle kalın, düzensiz patolojik kontrast alan sınırları vardır ve santral kesimlerinde nekrotik bir kor kısmına sahiptirler. Kanama da tanı sırasında sıklıkla izlenebilir. Çevrelerindeki parankimde neoplastik hücre infiltrasyonu da barındıran patolojik tipte ödem bulunur.

Olguların yaklaşık %20'sinde görülen multifokal hastalık varlığında ise tümör hücrelerinin mikroskobik yayılımına işaret eden ve birbirleri ile ilişkilene gösteren patolojik beyaz cevher sinyali izlenen parankimal sahalar içerisinde

kontrastlanan birden çok sayıda alan bulunması beklenmektedir. Ancak multisentrik hastalıklı bazı olgularda, kontrastlanan odaklar arasında beklenen patolojik beyaz cevher ilişkilenmesi görülmeyebilir (5).

Glioblastom tanısında radyolojik görüntüleme en önemli yöntem olup günümüzde Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) glioblastomların radyolojik karakterizasyonunda standart görüntüleme tekniği haline almıştır. MRG teknolojisindeki son gelişmeler ve lezyon özelliklerini belirlemede son yıllarda kullanımı giren güncel sekanslar ile MRG, tüm intrakranial lezyonların tanısında olduğu gibi glioblastom görüntülemesinde de alternatif olmayan bir seçenektir.

Bilgisayarlı tomografi (BT) tetkikinde genellikle parankim ile eş veya hafif artmış dansitede (yüksek sellülarite sebebiyle), düzensiz kalın sınırlara sahip intraaksiyel yerleşimli lezyonlar olarak izlenirler. Santral kesimlerinde izlenen nekroza ait düzensiz sınırlı düşük dansiteli alan ve sebep oldukları belirgin kitle etkisi oldukça tipiktir. Bazen hemorajiye ait yüksek dansiteli odaklar barındırmakta olup kalsifikasyon nadir olarak izlenir. Kontrast madde kullanımı ile yoğun, düzensiz ve heterojen görünümde kenar kontrastlanması hemen her zaman izlenmektedir.

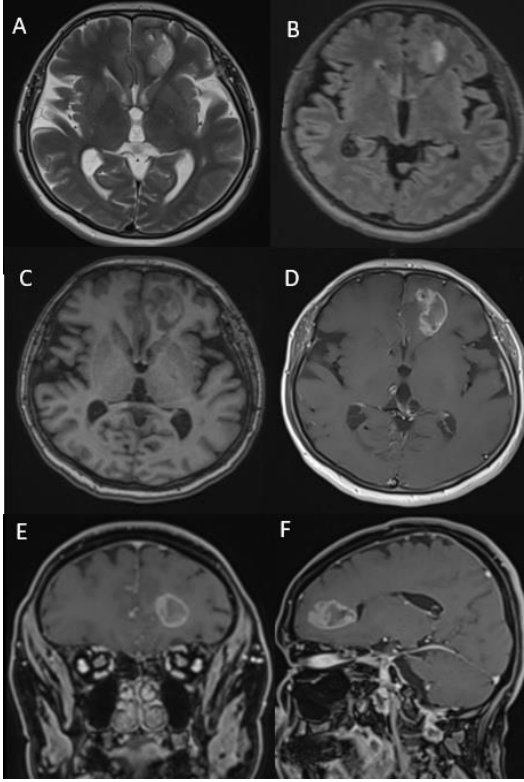
Glioblastom tanısında altın standart olan MRG tetkikinin değerlendirmede yüksek doğrulukla tanı koydurucu olması gerekliliği nedeniyle ve olasılıkla cerrahi planlama ile intraoperatif rehber olarak da kullanılacağından bilimsel otoritelerce kabul görmüş bazı standartları karşılaması gerekmektedir. Konvansiyonel sekanslarda düşük kesit kalınlığında (0,5-1,2 mm) ve mümkün olduğunca üç boyutlu görüntüleme yapılması temel öneriler arasındadır. Standart görüntüleme multiplanar elde olunan T2 ağırlıklı görüntüleri (T2A), T1 ağırlıklı görüntüleri (T1A), T2 Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) görüntüleri ve

intravenöz (IV) gadolinyum bazlı kontrast madde uygulanması sonrası elde olunan T1A görüntüleri içermelidir. Difüzyon görüntüleme (DWI), T2 gradient eko görüntüler (GRE) ve duyarlılık ağırlıklı görüntüleme (SWI) glioblastom ayırıcı tanısında yer alan intrakranial lezyonların ayırımında büyük katkı sağlamaktadır. Perfüzyon ağırlıklı görüntüleme (PWI) ve MR spektroskopisi (MRS) gibi ileri görüntüleme tekniklerinin kullanımı da glioblastom tanısında oldukça yararlıdır.

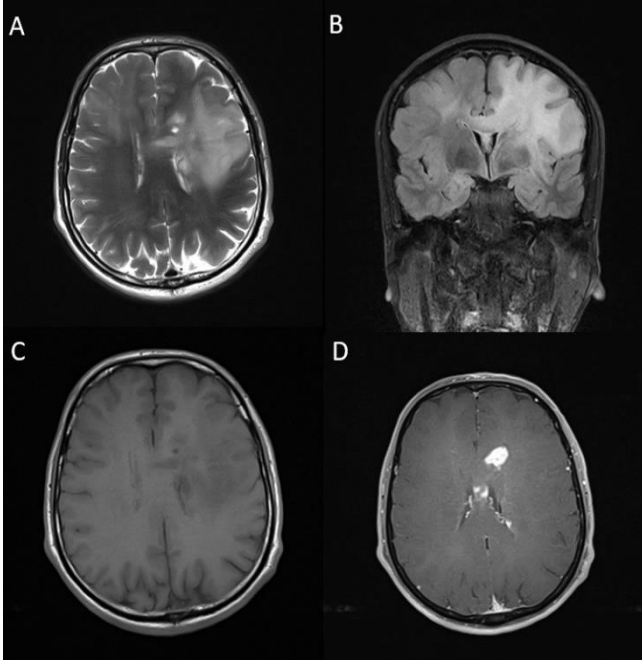
Glioblastom tanısından çok preoperatif cerrahi planlamada yeri olan fonksiyonel MRG (fMRG) kitlenin motor alan veya konuşma merkezleri gibi değerli parankimal sahalara yakın yerleşimli olduğu ve cerrahi rezeksiyonun risk taşıdığı olgularda kullanılması önerilen oldukça değerli bir tekniktir. Bu teknik kullanılarak yapılan fonksiyonel haritalandırma ile azami cerrahi rezeksiyon sağlanması mümkündür. Difüzyon tensör görüntüleme de fMRG gibi preoperatif cerrahi planlamada değerli bir yöntemdir. Bu yöntemle farklı yönelime sahip beyaz cevher traktuslarının gösterilmesi, kitle ile ilişkisinin belirlenmesi mümkün olmaktadır. Kitle ile ilişkilene gösteren kortikospinal traktus gibi majör traktusların preoperatif dönemde gösterilmesi ile, traktus hasarı oluşturmadan azami cerrahi rezeksiyon gerçekleştirilebilmektedir.

Glioblastomlar T1A görüntülerde beyaz cevhere göre hipo veya izointens görünümde olup genellikle santral kesimlerinde nekroz ve/ veya hemorajiye sekonder heterojen sinyal özelliğinde izlenirler. T2A görüntülerde ise hiperintens görünümde olup çevrelerinde ödeme ait sinyal artışı gösteren saha izlenir. Bazen içlerinde vasküler yapılara ait sinyal kaybı gösteren odaklar barındırırlar. IV kontrast madde kullanımı sonrası elde olunan T1A görüntülerde izlenen patolojik kontrastlanma

olgularda farklılık gösterebilmekle birlikte her zaman izlenir. Kontrastlanma tipik olarak kitle periferinde izlenmekte olup düzensiz nodüler komponentler şeklinde görülebilir ve nekroz sahasını çevreler (Resim-1 ve 2).



Resim-1. 72 yaşında kadın hastaya ait aksiyel T2 (A), aksiyel FLAIR (B), pre-kontrast aksiyel T1(C), post-kontrast aksiyel (D), koronal (E) ve sagittal (F) T1 görüntüleri. Sol frontal lobda, santrali kistik- nekrotik özellikte, periferik solid kesimlerinde postkontrast görüntülerde heterojen parlaklaşma gösteren glioblastom.



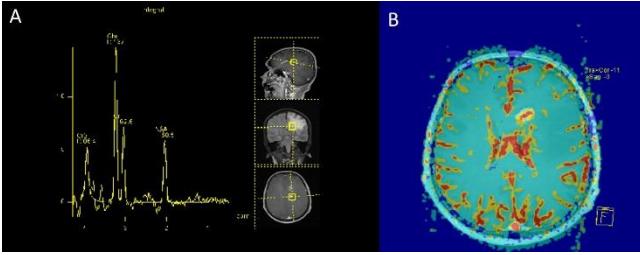
Resim-2. 58 yaşında erkek hastaya ait aksiyel T2 (A), koronal FLAIR (B), pre-kontrast aksiyel T1 (C), post-kontrast aksiyel T1 (D) görüntüleri. Sol frontal lob yerleşimli, çevresinde sol frontal lob beyaz cevhere, korpus kallosum gövde kesimine ve korpus kallosum aracılığı ile sağ serebral hemisfer frontal lob beyaz cevhere uzanım gösteren düşük dereceli tümöral infiltrasyon alanları izlenen, postkontrast sereillerde heterojen kontrastlanan glioblastom.

GRE ve SWI görüntülerde kanama ürünlerine bağlı duyarlılık artefaktı izlenebilir. Kan ürünleri %85 olguda düşük intensiteli tamamlanmamış ve düzensiz şekilli rim oluşturmaktadır. Tanımlanan bu bulgu genellikle tümörün

periferel kontrastlanma gösteren kısmı içerisinde yer almaktadır. Difüzyon ağırlıklı görüntülerde tümörün solid ve kontrastlanan komponentinde sinyal artışı izlenirken düşük apparent diffusion coefficient (ADC) değerleri ölçülmektedir. Yapılan çeşitli çalışmalarda glial kitlelerde tümör derecesi arttıkça, ADC değerlerinin korele olarak düşük ölçüldüğü görülmüştür. Bu bulgu glioblastomların ve derece 3 glial kitlelerin, düşük dereceli glial kitlelerden ayırımında oldukça yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Glioblastomların kontrastlanma göstermeyen nekrotik ve kistik komponentlerinde ise serbest difüzyon özellikleri izlenmekte olup ADC değerleri genellikle 1000×10^{-6} mm²/sn değerinin üzerinde ölçülmektedir. Ancak yapılan bu ADC ölçümleri değerlendirilirken hemorajik komponenti olan kitlelerde izlenebilecek sapmalar göz önünde bulundurulmalıdır (5-6).

İleri MRG tekniklerinden olan perfüzyon ağırlıklı görüntüleme doku perfüzyonunun kantitatif ölçümünde kullanılan kinetik yöntemlere verilen isim olup doku kan akım dinamiği hakkında bilgi sağlayan fonksiyonel bir modalitedir. Kan akım hızı, kan hacmi ve dokunun kapiller yatağının yapısı perfüzyon etkileyen temel faktörlerdir. Klinik uygulamada yaygın olarak gadolinyumun geçişi sırasında T2* etkisinde sebep olduğu azalma ve sinyal kaybının değerlendirildiği dynamic susceptibility contrast (DSC) perfüzyon tipi kullanılmaktadır. DSC perfüzyon ile özellikle kan akımı ve hacminin değerlendirilmesi mümkün olmaktadır. Paramanyetik kontrast maddenin T1 relaksasyon süresinin kısaltması esasına dayanan ve geçirgenliğin değerlendirildiği dynamic contrast enhanced (DCE) ile kontrast madde kullanılmadan elde olunan arterial spin labeling (ASL) perfüzyon çeşitleri kullanılan diğer perfüzyon görüntüleme çeşitleridir. Glioblastom hastalarında rutin uygulamada sıklıkla kullanılan DSC

perfüzyon görüntülerde tümör dokusunda, neojenogenez ile ilişkili olarak serebral kan hacmi (CBV) ve serebral kan akımının (CBF) normal parankime göre artmış olması beklenmektedir. Bir diğer ileri görüntüleme tekniği olan MR spektroskopisi çeşitli metabolitlerin dokudaki varlığı ve konsantrasyonu ile ilgili bilgi sağlayan bir yöntemdir. Glioblastomlarda kolin, laktat ve lipid piklerinde tipik olarak artış beklenmekte iken; N-asetil aspartat (NAA) ve myoinozitol düzeylerinde azalma öngörülmektedir (7) (Resim-3).



Resim-3. 58 yaşında erkek hastaya ait MR spektroskopisi (A) ve aksiyel postkontrast T1- serebral kan hacmi (CBV) haritası füzyon görüntüleri (B). Kolin pikinde artış izlenirken, N-asetil aspartat (NAA) pikinde azalma izlenirken; kitlenin patolojik kontrastlanma gösteren kesimlerinde perfüzyonun artmış olduğu görülüyor.

Kaynaklar

1. Osborn, AG. Diagnostic neuroradiology. Vol. 343. St. Louis: Mosby, 1994.
2. Louis DN, Perry A, Burger P, et al. International Society of Neuropathology--Haarlem consensus guidelines for nervous system tumor classification and grading. Brain Pathol 2014; 24: 429-35.

3. Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, et al. The WHO classification of tumors of the nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002; 61: 215-29.
4. Alkonyi B, Nowak J, Gnekow AK, et al. Differential imaging characteristics and dissemination potential of pilomyxoid astrocytomas versus pilocytic astrocytomas. *Neuroradiology* 2015; 57: 625-38.
5. Ostrom QT, Gittleman H, de Blank PM, et al. American Brain Tumor Association Adolescent and Young Adult Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro Oncol* 2016;18 Suppl 1:i50.
6. Price SJ, Gillard JH. Imaging biomarkers of brain tumour margin and tumour invasion. *Br J Radiol* 2011; 84 Spec No 2:S159-67.
7. Bennett IE, Field KM, Hovens CM, et al. Early perfusion MRI predicts survival outcome in patients with recurrent glioblastoma treated with bevacizumab and carboplatin. *J Neurooncol* 2017;131:321-9.

3. GLİOBLASTOM PATOLOJİSİ

Doç. Dr. Emel Ebru PALA

İzmir Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Tıbbi Patoloji Bölümü

1. GİRİŞ

Glioblastom, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2016 Santral Sinir Sistemi (SSS) Tümör Sınıflandırması'nda; nükleer atipi, hüresel pleomorfizm, artmış mitotik aktivite, diffüz büyüme paterni ve astrositik diferansiyasyon gösteren yüksek dereceli infiltratif gliom olarak tanımlanmaktadır. Histolojik tanı için zorunlu kriterler mikrovasküler proliferasyon ve/veya nekrozdur (1). De novo gelişebileceği gibi (primer), düşük dereceli prekürsör bir lezyon zemininde de (sekonder) gelişebilir.

Virchow 1846 yılında ilk kez glial hücreleri tanımlamış, 1863 yılında beyin tümörlerini gliomlar ve sarkomlar olarak sınıflamıştır (2). Strauss ve Globus "spongioblastoma multiforme" terimini kullanmışlardır (3). Cushing ve Bailey 1926'da klinik gidiş ve hasta prognozunu dikkate alan sistematik bir sınıflandırma tanımlamıştır (4). Bu sınıflandırmanın temelini oluşturan hipotez, beyin tümörlerinin santral sinir sistemi öncül hücrelerinin kanserleşmesinden kaynaklandığıdır (4). Kernohan glial tümörlerde anaplaziyi derecelendirmiştir (5). Kernohan'ın dedifferensiyasyon hipotezi tüm dünyada kabul görmüş ve bundan sonraki sınıflama şemalarının da temelini oluşturmuştur.

Glioblastom en sık görülen primer malign beyin tümörüdür. Tüm intrakranial tümörlerin yaklaşık %15'ini, astrositik tümörlerin %60-75'ini oluşturur (6,7). Kuzey Amerika ülkelerinde insidansı 100.000 kişide 3-4 yeni vakadır (6).

Glioblastom, DSÖ 2016 sınıflandırmasında diffüz astrositik ve oligodendrogliyal tümörler başlığı altında diğer diffüz gliomlar ile

birlikte sınıflandırılmaktadır (Tablo-1). Diffüz gliomlar beyin parankimini infiltre eden ve gros total rezeksiyona rağmen nüks potansiyeli olan tümörlerdir. Diffüz gliomlarda tanısal, prognostik ve prediktif moleküler parametrelerin tanımlanmasıyla, DSÖ 2016 sınıflamasında histolojik ve genetik özellikleri birlikte değerlendiren entegre tanı modeli gündeme gelmiştir. Astroitik olan veya olmayan tüm diffüz gliomlarda izositrat dehidrogenaz (İDH) mutasyon durumu en önemli belirleyici olmuştur (1).

Tablo-1. Dünya Sağlık Örgütü 2106 Santral Sinir Sistemi Diffüz Astroitik ve Oligodendroglial Tümör Sınıflandırması ve Derecelendirmesi.

DİFFÜZ ASTROSİTİK VE OLİGODENDROGLİAL TÜMÖRLER	DERECE
DİFFÜZ ASTROSİTOM	Derece II
* İDH-mutant **Gemistositik Astroitom, İDH mutant * İDH-mutant olmayan * Tanımlanmamış (NOS)	
ANAPLASTİK ASTROSİTOM	Derece III
* İDH-mutant * İDH-mutant olmayan * Tanımlanmamış (NOS)	
GLİOBLASTOM	Derece IV
* İDH-mutant * İDH-mutant olmayan * Dev hücreli glioblastom * Gliosarkom * Epiteleoid Glioblastom * Tanımlanmamış (NOS)	
DİFFÜZ ORTA HAT GLİOMU- H3 K27M Mutant	Derece IV
OLİGODENDROGLİOM	
* İDH-mutant ve 1p19q kodelesyonu gösteren * Tanımlanmamış (NOS)	Derece II
ANAPLASTİK OLİGODENDROGLİOM	Derece III
* İDH-mutant ve 1p19q kodelesyonu gösteren * Tanımlanmamış (NOS)	
OLİGAOSTROSİTOM, Tanımlanmamış (NOS)	Derece II
ANAPLASTİK OLİGAOSTROSİTOM, Tanımlanmamış (NOS)	Derece III

İzositrat dehidrogenaz ailesindeki İDH1 ve İDH2 izositratın, alfa-ketoglutarata (α -KG) oksidatif dekarboksilasyonunu katalize eder (8). İDH1 (sitoplazmik) ve İDH2 (mitokondriyal) homodimerik enzimlerdir. İDH mutasyonu sonucunda İDH aktivitesi azalır, 2-hidroksiglutarat (2-HG) üretimi artar. 2-HG onkometaboliti CpG adalarında hipermetilasyon ve tümör supresör genlerde inaktivasyona neden olur (9). İDH mutasyonu, diffüz gliom patogenezindeki en erken olaylardandır (8). Glioblastoma progresyon sürecinde de sebat eder. Genç hastalarda daha sık izlendiği ve iyi klinik gidiş ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (10). Mutasyonların %90'u İDH1 (kodon 132), az bir kısmı İDH 2 (kodon 172)'de gözlenir (8). Tek bir nükleotid değişimi sonucunda, farklı bir aminoasit kodlanmasına yol açan heterozigot somatik mutasyonlardır. 2008 yılında kanser genom atlas projesinde erişkin glioblastom olgularının %12'sinde, derece 2 ve 3 gliomlar ile düşük dereceli prekürsör zemininde gelişen glioblastomların %80'inde İDH1 mutasyonu saptanmıştır (11,12). Mutasyonların genç hastalarda, düşük dereceli gliom zemininde gelişen ve iyi prognoza sahip sekonder glioblastomlarda yoğunlaşması sonucunda glioblastom sınıflandırması İDH mutasyon durumuna göre yeniden yapılandırılmıştır. Glioblastomlar, DSÖ (2016) sınıflamasında İDH-mutant olmayan (wild tip), İDH-mutant ve tanımlanmamış (NOS) olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. İDH 1ve İDH2 mutasyon analizinin yapılamadığı durumlarda Glioblastom-NOS olarak rapor edilmektedir. (1).

Primer ve sekonder glioblastom terminolojisi ilk olarak 1940 yılında Scherer tarafından kullanılmıştır (13). Günümüzde artık primer ve sekonder glioblastomların farklı genetik yollardan geliştiği ve farklı antiteler olduğu kabul edilmektedir. DSÖ 2007 sınıflamasında glioblastom morfolojik özelliklerine göre sınıflandırılırken, DSÖ 2016'da histomorfolojik bulgularla birlikte İDH mutasyon durumuna göre sınıflandırılmıştır (1).

2. DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ 2016 GLİOBLASTOM SINIFLANDIRMASI

2.1 Glioblastom, İDH-Mutant Olmayan (İDH-Yabani Tip) (Primer Glioblastom)

Tüm glioblastomların %90'ını oluşturur (1). İDH-mutant olmayan primer glioblastomlar, de novo gelişim gösterir. Zeminde düşük dereceli prekürsör bir lezyon yoktur. DSÖ 2016'da İDH-mutant olmayan glioblastomun; dev hücreli glioblastom, gliosarkom, epitelioid glioblastom olmak üzere üç varyantı tanımlanmıştır. Ayrıca sınıflamaya primitif nöronal komponent içeren glioblastom paterni dahil edilmiştir.

2.1.1. Yaş ve cinsiyet

Glioblastom herhangi bir yaşta ortaya çıkabilirse de özellikle erişkinleri etkiler. En sık görüldüğü yaş aralığı 55-85 yaş arasındadır (14). Primer glioblastomda ortalama yaş 62'dir (1). Glioblastom erkeklerde kadınlardan biraz daha sık görülür. Erkek/kadın oranı Amerika Birleşik Devletleri'nde 1.6:1 (6), İsviçre'de 1.28:1'dir (14).

2.1.2. İnsidans

Erişkinlerde en sık görülen malign beyin tümörüdür. Primer malign beyin tümörlerinin %45-50'sini oluşturur (6).

2.1.3. Etiyoloji

Çoğu olguda etiyoloji net bilinmemektedir. Gliomların oluşumu konusunda en iyi bilinen çevresel faktör iyonizan radyasyona maruz kalmaktır. Nadiren Li Fraumeni, Nörofibromatozis Tip 1, Turcot Sendromu, Lynch Sendromu ve Cowden Sendromu gibi kalıtsal nedenlere bağlı olabilir.

2.1.4. Lokalizasyon

Sıklıkla serebral hemisferlerin subkortikal beyaz cevher bölgesinde yerleşir ve kortekse infiltratif gelişim gösterir.

%31 oranında temporal lob, %24 oranında paryetal, %23 oranında frontal lob, %16 oranında oksipital lobda yerleşim gösterdiği saptanmıştır (7). Tümör korpus kallosum aracılığı ile karşı hemisferi infiltre edebilir. Çocuklarda talamus ve bazal ganglionlarda yerleşim sıktır. Beyin sapı lokalizasyonu glioblastom için sık olmamakla birlikte yine çocuklarda görülür (7). Spinal kord ve serebellum nadir lokalizasyonlardır.

2.1.5. Klinik

Primer glioblastom olgularının çoğunda klinik öykü üç aydan kısadır (15). Semptomlar sıklıkla; epileptik nöbet, tümörün yerleşim yerine bağlı fokal nörolojik defisit, intrakranyal basınç artışına bağlı baş ağrısı, bulantı-kusma, papil ödemidir.

2.1.6. Görüntüleme

Santraldeki nekrotik zon çevresinde halka tarzında kontrast tutan, düzensiz sınırlı kitlelerdir. Radyolojik olarak tipik kontrastlanma özelliği gösteren ancak biyopside glioblastomun mutlak tanı kriterlerini içermeyen olgularda yetersiz örnekleme akla gelmelidir.

2.1.7. Yayılım ve metastaz

Glioblastomlar düzensiz sınırlı ve infiltratif olup, komşu beyin yapılarına hızlı invazyon gösterir. Genellikle beyaz cevher traktusları boyunca ilerler. İnternal kapsül, forniks ve anterior komissür yoluyla da yayılım görülebilir. Tümör hücreleri kortekste piameter altında, subependimal alanda, nöronların çevresinde (satellitosis) ve damarların çevresinde dizilirler. Oluşan paternler Scherer'in sekonder yapıları olarak adlandırılır (13). Sekonder yapılar gliom hücrelerinin yerel beyin yapılarını infiltrasyonu sonucunda meydana gelirler. Bu yapılar infiltratif gliomlar için oldukça

tanısaldır. Cerrahi eksizyon ve adjuvan tedavilere rağmen invaziv hücreler lokal rekürrens için kaynak oluşturur.

Tümörün hızlı ve infiltratif büyüme paternine rağmen subaraknoid aralığa invazyon ve serebrospinal sıvı yoluyla yayılma eğilimi yoktur. Perivasküler aralıklar yolu ile tümörün invazyonu sık olmasına karşın tümörün damar lümenine invazyonu nadir görülür (16). Duramater, venöz sinüs ve kemik infiltrasyonu da çok nadirdir (17).

2.1.8. İnvazyon mekanizması

Glioblastom hücrelerinin invazyonunda hücre-matriks etkileşimleri en önemli mekanizmadır. Tümör hücreleri tarafından salınan matriks metalloproteinazlar ve katepsin gibi proteolitik enzimler ekstrasellüler matriksi invazyon için uygun hale getirir (18).

2.1.9. Multifokalite

Glioblastomlarda multifokalite sık değildir. Tümör odakları supra ve infratentoriyal yerleşmişse, BOS dolaşımı veya median komissür gibi bağlantı odaklarının dışında ise bağımsız odaklar olabilecekleri düşünülür. Gerçek multifokal glioblastomlar ancak moleküler belirteçler yardımı ile ortaya konabilir (19).

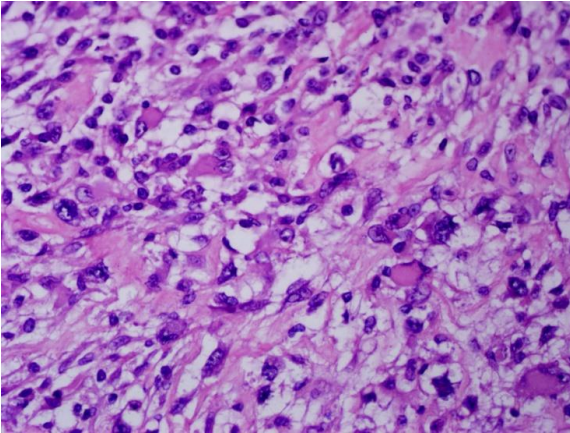
2.1.10. Makroskopik bulgular

Hastaların klinik öyküleri kısa olmasına rağmen tümör tanı anında büyük boyutlara ulaşmıştır. Genelde tek taraflıdır. Beyin sapı ve korpus kallosum tutulumu olan tümörler bilateral ve simetrik görünebilir. Bu görüntüye 'kelebek gliom' adı verilir. Tümörlerin çoğu parankim içinde olup, tümörün merkezi beyaz cevherdedir. Seyrek olarak yüzeyel yerleşim, leptomeninksler ve duraya uzanım görülebilir. Bu durumda nöroradyologlar tarafından metastaz ve meningiom gibi ekstraaksiyel bir lezyon olarak yorumlanabilir. Kesit yüzü incelendiğinde periferdeki sellüler tümör alanları gri renkli ve

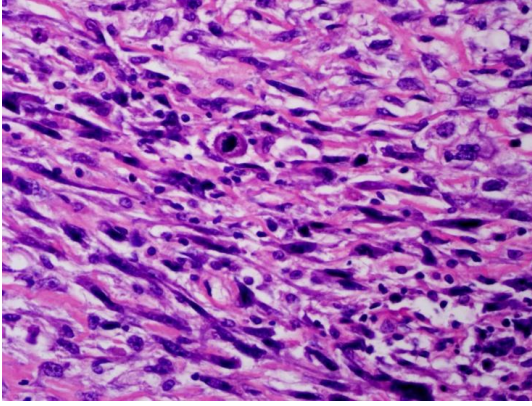
yumuşak kıvamlıdır, santrali ise myelin yıkımına bağlı sarı renkli ve nekrotiktir. Noktasal veya yaygın hemoraji, tromboze damarlar ve kistik alanlar içerebilir (1).

2.1.11. Mikroskopik bulgular

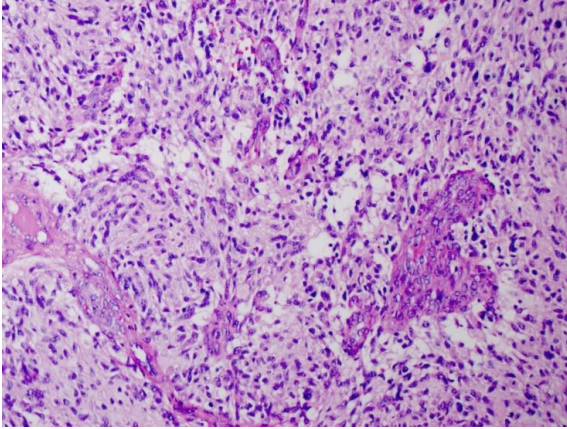
Glioblastomlar, nükleer atipi (Resim-1), yüksek mitoz (Resim-2) yanı sıra mikrovasküler proliferasyon (Resim-3) ve/veya nekroz (Resim-4) içeren hipersellüler, infiltratif tümörlerdir. İntratümöral heterojenite nedeniyle çok farklı morfolojik görüntüler sergileyebilir. Bu nedenle geçmişte glioblastoma multiforme olarak isimlendirilmiştir. Bazı tümörlerde fokal de olsa astrositik natür izlenebilir, az diferansiye olgularda ise bunu ayırtetmek zordur. Heterojenite nedeniyle stereotaktik iğne biyopsilerde tanı zorluğu yaşanabilir. Glioblastom tanısı spesifik hücre tiplerinden ziyade doku patern analizine dayanır. Tanısal bulguların tümör içinde dağılımı değişkendir. Santralden gelen örneklerde geniş nekroz görülürken, canlı tümör hücreleri ve mikrovasküler proliferasyon tümörün periferinde izlenir (1).



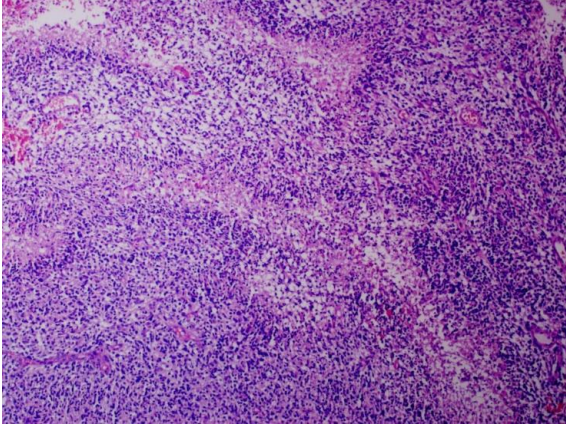
Resim-1. Glioblastomda hücresel pleomorfizmin mikroskopik görünümü (HE, X100 büyütme).



Resim 2. Glioblastomda mitotik figürlerin mikroskopik görünümü (HE, X200 büyütme)



Resim-3. Glioblastomda mikrovasküler proliferasyonun mikroskopik görünümü (HE, X200 büyütme)



Resim-4. Glioblastomda palizatlanan nekrozun mikroskopik görünümü (HE, X100 büyütme)

2.1.12. Hüresel komponentler ve histolojik paternler

Glioblastomlar farklı hücre tipleri içeren heterojen tümörlerdir. Diferansiye astrositlerle birlikte andiferansiye, lipidize, granüler, gemistositik hücreler ve dev hücreler içerebilir. Bu hücre tiplerinden herhangi birinin baskın komponent olması durumunda o hücre tipinin ismiyle farklı histolojik paternler tanımlanır. İyi sınırlı hücre membranına sahip, sitoplazmik uzantısı olmayan belirgin pleomorfizm gösteren az diferansiye hücre kümeleri metastatik karsinom veya melanomu taklit edebilir (1).

2.1.12.1. Multinükleer dev hücreler

Farklı büyüklükte ve pleomorfizm gösteren büyük multinükleer dev hücelere sık rastlanır. Eğer bu hücreler dominant ise tümör “dev hücreli glioblastom” olarak isimlendirilir (1). Bu hücreler, malign görünümünün aksine klinik gidişin daha kötü olacağına dair bir gösterge değildir. Bu hücrelerin varlığı regresif değişiklik olarak da kabul edilir (20).

2.1.12.2. Gemistositler

Gemistositler geniş camısı, non-fibriler eozinofilik sitoplazmalı, periferik yerleşimli koyu, köşeli nukleuslu ve nukleol belirginliği gösteren hücrelerdir. GFAP ile genelde hücre periferinde pozitiflik izlenirken, organelden zengin santral zon negatiftir. Gemistositik hücrelerden baskın glioblastomlarda perivasküler lenfositler belirgindir. Bu hücrelerin grade II ve III astrositomlarda izlenmesi, düşük proliferasyon indeksine rağmen, glioblastoma progrese olabileceğine dair bir göstergedir (21).

2.1.12.3. Granüler hücreler

Granüler sitoplazmalı, sakin nukleuslu büyük hücrelerdir. Tümör hücrelerinin makrofajlara benzer görünümü, demyelinizan hastalıklarda görülen makrofajlardan zengin lezyonlar ile karışmasına neden olabilir. Granüler hücreler makrofaj belirleyicilerinden CD68 ile pozitiflik gösterebilir. Bazı granüler hücrelerde periferik GFAP pozitifliği izlenir. Astrositik tümörlerde granüler hücreli morfoloji dominant olduğunda 'Granüler Hücreli Astrositom' ya da 'Granüler Hücreli Glioblastom' olarak adlandırılır. Tümör, derecesinden bağımsız olarak glioblastom ile benzer klinik davranış sergiler (22).

2.1.12.4. Lipidize hücreler

Glioblastomlarda nadiren köpüksü, vakuollü sitoplazmaya sahip büyük lipidize hücreler izlenir. Nadir olguda bu görünüm baskın komponent olabilir. Genç hastalarda ve yüzeysel yerleşimli tümörlerde, lipidize hücreli glioblastom ile pleomorfik ksantoastrositom ayırıcı tanısı yapılmalıdır (23).

2.1.12.5. Metaplastik değişiklikler

Tümörlerde metaplazi, neoplastik hücrelerin anormal diferansiyasyonu için kullanılır. Glioblastomda en sık skuamöz metaplazi izlenir. Glanduler/adenoid metaplazi

olduğunda adenoid glioblastom olarak isimlendirilebilir. Adenoid alanlarda GFAP ekspresyonu azalırken, epitelyal markerlar ile pozitiflik saptanabilir.

İğsi hücreli sarkom benzeri komponent varlığında ise gliosarkom akla gelmelidir. Kemik ve kırıkta oluşumu gliosarkomda ve çocukluk çağı embriyonal tümörlerinde izlenebilir (24).

2.1.12.6. Küçük hücreli glioblastom

Küçük, yuvarlak hiperkromatik nükleuslu, dar sitoplazmalı, hafif nükleer atipi gösteren monoton görünümlü hücrelerin dominant veya pür olması halinde küçük hücreli glioblastom terminolojisi kullanılır (1). Mitotik aktivite ve Ki67 proliferasyon indeksi yüksektir. Nükleusların monoton olması, perinükleer halo içermesi mikrokalsifikasyon ve kümes teli damar ağı anaplastik oligodendrogliom ile örtüşen özellikleridir (25). Ancak bu tümörlerde oligodendrogliomların aksine EGFR amplifikasyonu, Kromozom 10 da kayıplar izlenirken, İDH mutasyonu görülmez (25,26). Küçük hücreli glioblastom subtipinin prognozu diğer primer glioblastomlar ile benzerdir. Bir çalışmada ortalama sağkalımları 11 ay olarak bildirilmiştir (27).

2.1.12.7. Primitif nöronal komponentli glioblastom

Klasik glioblastom alanı yanı sıra nöronal diferansiyasyon gösteren solid primitif nodüller içerir. Bu primitif odak komşu gliom alanından keskin sınırla ayrılır. Artmış sellülarite ve yüksek nükleer sitoplazmik oran, yüksek mitotik/karyorektik indekse sahiptir. Homer Wright rozetleri, embriyonal tümörlerde izlenen anaplastik morfoloji izlenebilir. Primitif odaklarda Sinaptofizin gibi nöronal belirleyiciler ile pozitiflik izlenirken, GFAP ekspresyonunda azalma/kayıp görülebilir. Primitif hücrelerdeki Ki67 proliferasyon indeksi, çevre gliom alanına göre daha yüksektir. Bu subtip de nova ya da düşük

dereceli diffüz gliom zemininde gelişebilir. Serebrospinal sıvı yolu ile yayılım (%30-40) ve myc gen amplifikasyonu (%40) sıktır (28). Myc amplifikasyonu sadece primitif nodüllerde izlenir. Olguların %15-20'sinde p53 pozitifitesi ve İDHR132H mutasyonu saptanır (28).

2.1.13. Proliferasyon

Glioblastomlarda proliferatif aktivite yüksektir. Tipik ve atipik mitozlar sıkça izlenir. Ki67 proliferasyon indeksi genelde %15-20 dolayında olup (29), tümörler arasında ve aynı tümörün farklı alanlarında heterojenite gösterir. Küçük andiferansiye, hücrelerden oluşan tümörler yüksek proliferasyon indeksi gösterirken, neoplastik gemitositlerin baskın olduğu tümörlerde proliferasyon indeksi daha düşüktür. Klinik gidiş ile proliferasyon indeksi arasında korelasyon gösterilememiştir (30).

2.1.14. Mikrovasküler proliferasyon

Glioblastomun karakteristik morfolojik bulgusu mikrovasküler proliferasyondur. Küçük/orta boy damarların lümeninde endotel proliferasyonu ya da çok sıralı mitotik aktif endotel hücrelerinin düz kas hücreleri/perisitler ile glomeruloid yumaklar oluşturması şeklinde olabilir (31).

Hipoksi, glioblastom anjiogenezinde en önemli indükleyici faktör olarak kabul edilir (32). Hipoksi indükleyici faktör 1 alfanın (HİF1 alfa) hücre içinde birikimi, anjogenezi, hücrel metabolizmayı, migrasyonu kontrol eden proteinleri kodlayan çok sayıda genin transkripsiyonunu aktive eder. Bunlar arasında en önemlisi vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)'dir (33). VEGF özellikle, hipoksi gibi hücrel strese neden olan durumlarda, nekroz çevresinde palizatlanan tümör hücrelerinden sentezlenir. VEGF tümör anjiogenezini indükler, vasküler geçirgenliği artırır. Bu süreçte endotelial hücreler yanı sıra perisitler, düz kas hücreleri de vasküler remodeling sürecine katılır (34).

2.1.15. Nekroz

Tümör nekrozu glioblastomun temel özelliklerinden biri olmakla birlikte kötü klinik gidiş açısından en önemli prognostik faktörlerdendir (35). Glioblastomda vasküler tromboz sıktır ve iskemik tümör nekrozundan sorumlu olduğu düşünülmektedir (36). Bu alanlar makroskopik değerlendirmede sarı/beyaz renkli granüler alanlar olarak görülür.

Diğer nekroz paterni ise glioblastom için karakteristik olan palizatlı nekrozdur (36). Küçük, çok sayıda, düzensiz sınırlı şerit veya serpenjinöz odaklar halindedir. Nekroz odaklarında ışınal uzanım gösteren sıkı kümeler halindeki yuvarlak fusiform gliom hücreleri palizatlı görünümü oluşturur (Resim 4). Önceleri psödopalizatl form olarak isimlendirilen palizatlı nekroz primer ve sekonder glioblastomda eşit sıklıktadır (37). Palizatlanan hücrelerin proliferasyon indeksi komşu tümör hücrelerinden daha düşük, apoptozis oranları ise daha yüksektir (38).

2.1.16. Apoptozis

Apoptozis, programlı hücre ölümüdür. Mitokondriyal faktörlerin salınması veya ölüm reseptörlerinin, tümör nekroz faktör (TNF) ailesinin üyeleriyle bağlanması sonucunda kaspaz-8 enzim aktivasyonu ile gerçekleşir. Glioblastomda ölüm reseptörlerinin prototipi TNFRSF10B (Ölüm reseptör 5) ve TNFRSF6 (Fas –CD95)'dir (39, 40). Nekroz çevresinde palizatlanan hücrelerdeki apoptoz artışı, ölüm reseptörü sayısının veya bu reseptöre bağlanmanın artmasına bağlıdır (39). Glioblastomlarda hücre ölümünde apoptozisin rolü, koagülasyon nekrozundan daha azdır. Apoptozis oranı ile prognoz arasında ilişki saptanmamıştır (41).

2.1.17. İnflamasyon

Glioblastomların bir kısmında özellikle gemistositik komponent içeren alanlarda perivasküler lenfositik infiltrasyonu izlenir. İnflamatuar hücrelerin büyük kısmı CD8 T lenfositler olup, CD4 T lenfositler daha az oranda saptanır (42). Perivasküler lenfositler tümör büyümesine karşı bir direnç varlığına işaret eder. Yaygın CD8 T lenfosit infiltrasyonunun sağkalımda artış ile ilişkisi gösterilmiştir (43).

2.1.18. İmmunofenotip

Glioblastomların çoğu glial fibriler asidik proteini (GFAP) eksprese eder ancak immunreaktivitenin derecesi morfolojik bulgulara göre değişkenlik gösterir. Örneğin, gemistositik alanlarda güçlü pozitivite izlenirken primitif hücreli komponent genelde negatiftir. Olig2 astrositik ve oligodendrogial tümörlerde genellikle güçlü pozitiflik gösterir (44). Az diferansiye glioblastomlarda Olig2 pozitivitesi tanısaldır. Glioblastomlarda sitokeratin pozitifliği görülebilir. Pozitiflik en sık GFAP ile çapraz reaksiyon gösteren bazı sitokeratin antikor kokteyllerinde (AE1/AE3) izlenir (45). Glioblastomlarda, missense TP53 mutasyonu varlığında diffüz, güçlü p53 immunreaktivitesi görülür. Epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR) ekspresyonu olguların %40-98'inde izlenir ve EGFR amplifikasyonu ile koreledir (46).

İDH dokuda immunohistokimyasal (İHK) ya da sekanslama yöntemiyle gösterilebilir. İHK'da kullanılan antikor gliomlarda %85-90 oranında bulunan mutant izoformu işaretler (47). Tümör hücrelerinde sitoplazmik ve nükleer boyanma izlenir. İmmunohistokimyasal yöntemle negatif saptanan olgular daha nadir mutasyonlara sahip olabileceği gibi, İDH-wild tip de olabilir. Bu nedenle İDH1 kodon 132 ve İDH2 kodon 172'de sekanslama yöntemiyle mutasyon

analizi yapılmalıdır (47). Pratikte ileri yaşta, önceden bilinen düşük dereceli gliom öyküsü olmayan olgularda, tümör orta hat yerleşimli değilse, immunohistokimyasal yöntemle İDH1-R132H negatif saptandığında sekanslama yapılmaksızın “İDH mutant olmayan glioblastom” olarak tanımlanabilir (1).

2.1.19. Hücre Kökeni

Glioblastomun hücresel orijini hala bilinmemektedir. Tümör hücrelerinin diferansiye astrositik markerlar ekspres etmesi, hücrelerin transforme olduktan sonra dediferansiye olduğunu düşündürüyordu. Ancak son yıllarda histolojik benzerliğe sahip tümörlerin farklı klinik davranış ve genetik heterojenite sergilemesi, tümörün bipotansiyel prekürsör hücre veya nöral kök hücreden köken alabileceğini düşündürmüştür (48). Subventriküler alandaki hücrelerin kök hücre benzeri özellikler gösterdiği ve bu hücrelerden glioblastom oluştuğu saptanmış, ayrıca glioblastomda kök hücre benzeri hücreler izole edilmiştir (49).

2.1.20 Genetik özellikler

Glioblastomda nöroepitelyal hücrelerin malign transformasyonu, çok aşamalı ardışık genetik değişiklikler sonucu oluşur. İDH-mutant olmayan glioblastomlarda TERT promotor mutasyonu (%80), CDKN2A/2B delesyonu (%60), kromozom 10q kaybı (%70), kromozom 10p kaybı (%50), EGFR amplifikasyonu (%35), PTEN mutasyonu (%25-35), TP53 mutasyonu (%25-30) en sık izlenen genetik değişikliklerdir (15,50)

Glioblastom olgularında histopatolojik özellikler ile açıklanamayan klinik davranış farklılıkları izlenmektedir. Son yıllarda genom sekanslama ve gen ekspresyon analizleri klinik davranışı öngörmeye daha başarılı olan moleküler alt tipleri ortaya koymuştur (51). Genom sekanslama ve gen ekspresyon profiline göre klasik,

mezenkimal, pronöral ve nöral olmak üzere dört moleküler alt tip tanımlanmıştır (52). Klasik tipte EGFR amplifikasyonu ve p16/INK4A delesyonu görülür. Nöral prekürsör/kök hücre belirteci olan NES yanısıra Notch ve Sonic hedgehog sinyal yolları yüksek oranda eksprese olur (52). Mezenkimal tipte nörofibromatozis tip 1 kaybı, Kitinaz 3 benzeri 1 (CHI3L1) ve MET ekspresyonu yüksektir. Pronöral tip İDH1ve PDGFRA mutasyonu ile tanımlanır. Daha genç hastalarda görülür ve iyi prognozludur. Nöral tipte ise NEFL, GABRA1, SYT1 nöronal gen ekspresyonları yüksektir.

2.1.20.1. Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR)

EGFR geni tümör progresyonu, invazyonu, anjiogenezinde rol oynayan transmembran tirozin kinaz reseptörünü kodlar. Glioblastomlarda en sık amplifiye olan genidir (53). Bu amplifikasyon sıklıkla protein overekspresyonu ile ilişkilidir. EGFR amplifikasyonu primer glioblastomların yaklaşık %40'ında izlenirken, sekonder glioblastomlarda nadir olarak bildirilmektedir (15). Glioblastomlarda sıklıkla EGFRvIII'i kodlayan gende varyant mutasyon mevcuttur ve sürekli aktif mutant protein üretimine neden olur (46). Bu bölgeye karşı geliştirilen spesifik peptid aşısı ile olumlu sonuçlar bildirilmektedir (54).

2.1.20.2. Reseptör tirozin kinaz/PI3K/PTEN/ AKT/ mTOR yolağı

Glioblastomların %90'ında reseptör tirozin kinaz sinyal yolağında değişiklikler izlenir (55). EGFR ve diğer büyüme faktörü reseptörleri aktive olduğunda fosfotidilinositol 3-kinaz (PI3K) fosfotidilinositol 4.5 bifosfatı (PIP2), fosfotidilinositol 4.5 trifosfata (PIP3) dönüştürür. PIP3, AKT ve mammaliantarget of rapamycin (mTOR) gibi efektör molekülleri aktive eder ve hücre proliferasyonu ile sonuçlanır. Glioblastomda PI3K mutasyon ve amplifikasyonu nadirdir (55).

Primer glioblastom olgularının %25-35'inde fosfotaz ve tensin homolog gen (PTEN) mutasyonu izlenir (15). PTEN tümör supresör genine ait iki kopyadan birinin kaybı GB onkogenezinde erken dönemde ortaya çıkan temel değişikliklerden biridir (56). PTEN fonksiyon kaybının beyindeki glial/nöral progenitör hücrelerin GB karakteristikleri kazanmasında temel mekanizma olduğu düşünülmektedir (57).

2.1.20.3. p53/MDM2/p14ARF yoluğı

İDH-mutant olmayan primer glioblastomlarda TP53 mutasyonları %25-35 oranında bildirilmektedir (58,59). MDM2 amplifikasyon ve aşırı ekspresyonu p53'ün kontrol ettiği hücre proliferasyonu denetiminden kaçmanın alternatif bir yoldur. Glioblastomların %10'unda TP53 mutasyonu olmaksızın MDM2 amplifikasyonu gösterilmiştir (60). P14ARF proteini MDM2'ye direkt bağlanarak, MDM2 aracılı p53 yıkımını inhibe eder. P14ARF ekspresyon kaybı glioblastomların %76'sında izlenir (61).

2.1.20.4 CDKN2A/CDK4/Retinoblastom yoluğı

Bu yolak hücre döngüsünde G1 fazından S fazına geçişin kontrolünde önemlidir (62). Bu yoluğın genlerinin inaktivasyonu hem primer hem sekonder glioblastomlarda (%40-50) yaygındır (63).

2.1.20.5. TERT promoter mutasyonu

Glioblastomların %80'inde TERT geninde promoter mutasyonu görülür. TERT mutasyonu İDH-mutant olmayan glioblastomlarda ve oligodendrogliomlarda sıktır (64). Mutasyon sonucunda telomerlerin uzunluğunu koruyan telomeraz enzimi aşırı eksprese olur (64). TERT mutasyonu DNA sekanslama ile gösterilebilir. İDH-mutant glioblastomlarda ve astrositomlarda ise telomer uzaması, Alfa-talasemi/mental retardasyon sendromu X'e bağlı

(ATRX) gen mutasyonu ile aktive olan telomerlerin alternatif uzaması (ALT) yolunu kullanır (65). Normal hücrelerde ATRX proteini hücre çekirdeğinde bulunur. ATRX gen mutasyonu sonucunda tüm tümör hücrelerinde protein ekspresyon kaybı görülür.

2.1.20.6. O6-Metilguanin-DNA metiltransferaz (MGMT)

Glioblastomlarda en erken tanımlanan epigenetik değişikliklerden biri MGMT promoter hipermetilasyonudur. MGMT geni mutajen alkil gruplarını guaninin O6 pozisyonundan uzaklaştıran DNA tamir proteinini kodlar (66). MGMT enzimi normal hücreleri kanserojenlerden koruduğu gibi tümör hücrelerini de kemoterapide kullanılan DNA alkilleyici ajanların öldürücü etkilerinden korur. MGMT geninde promoter hipermetilasyonu olduğunda protein ekspresyonu azalır ve Temazolamidin de içinde bulunduğu alkilleyici ajanlara duyarlılık artar (67). MGMT primer glioblastomların %36'sında, sekonder glioblastomların %75'inde hipermetiledir (68,69). Bu epigenetik değişiklik tedavi boyunca devamlılık gösterir ve uzamış sağkalım ile ilişkilidir (70). MGMT hipermetilasyonu metilasyon spesifik PCR ve pyrosekans ile saptanabilir (71).

2.1.21. Glioblastom, İDH-mutant olmayan varyantlar

2.1.21.1. Epiteloid glioblastom

Epiteloid hücrelerin dominant olduğu, rabdoid morfolojide hücreler içerebilen nadir bir varyanttır. Genç erişkin ve çocuklarda görülen agresif bir tümör olup, yaklaşık %50'sinde BRAF V600E mutasyonu görülür (72). Olguların çoğu de novo gelişim gösterir. Az sayıda olguda prekürsör bir lezyon olabileceği bildirilmiştir. SMARCB1 ekspresyonu gösteren epiteloid tümörlerde düşük dereceli bir astrositom prekürsör olabileceği gibi, bazen de pleomorfik ksantoastrositom ile birliktelik ve anaplastik transformasyon görülebilmektedir (73).

Arada az miktarda nöropil içeren, geniş eozinofilik sitoplazması, lateral yerleşimli nukleusları olan uniform hücre popülasyonu içerir. Tümörde GFAP ile fokal, yamalı pozitiflik saptanır. Bazı olgularda epitelyal markerlar ile pozitiflik izlenebilir. BRAF V600E mutasyonu immunohistokimyasal olarak VE1 antikoruna ile gösterilebilir. Prognoz hem erişkin (ortalama 6,3 ay), hem de çocuklarda (5,6 ay) kötüdür (74).

2.1.21.2. Dev Hücreli Glioblastom

Tüm glioblastomların %1'den azını oluşturur. Pediatrik olgularda daha siktir. Bizar, multinükleer dev hücreler içeren, retikülinden zengin tümörlerdir. Radyolojik olarak temporal ve paryetal loblarda subkortikal yerleşimli iyi sınırlı kitlelerdir.

Dev hücreli glioblastom, hibrid profile sahiptir. İDH-mutant olmayan glioblastomlarla ortak özellikleri kısa klinik öykü, prekürsör lezyon olmaması ve PTEN mutasyonunun (%33) sık görülmesidir. Olguların %80'inden fazlasında TP53 mutasyonu görülmesi de İDH-mutant glioblastomlarla ortak özelliğidir (75). Anaplazi derecesine rağmen klasik glioblastomlardan daha iyi prognozludur. Dev hücreli GB'da ortalama sağkalım 11 ayken, klasik formda 8 aydır (76).

2.1.21.3. Gliosarkom

Gial ve mezenkimal differansiyasyon gösteren bifazik doku paternine sahip bir varyanttır. Tüm glioblastomların yaklaşık %2'sini oluşturur (77). Sıklıkla serebral hemisferlerde yerleşir. Sarkomatöz komponent baskın ise homojen kontrast tutan iyi sınırlı hiperdens kitleler şeklinde görülür. Görüntülemelerde metastaz ve meningiom ile karışabilir. De nova gelişebileceği gibi tedavi görmüş glioblastomlarda da görülebilir Gial komponent astrositik, anaplastik özelliktedir. Sarkomatöz komponent ise genelde içsi hücreli sarkom görüntüsündedir. Nadiren kemik, kıkırdak, kas veya

yağ dokusu yönünde diferansiyasyon izlenebilir. Gliosarkom alanlarını glioblastomda izlenen dezmozoplaziden ayırmak gerekir. GFAP ile immunreaktivite göstermeyen malign mezenkimal komponentin varlığı gliosarkom lehinedir. Retikülden fakir glial komponent ise GFAP pozitifdir. İlk tanımlandığında sarkomatöz komponentin tümördeki proliferasyon damarların malign transformasyonu sonucunda geliştiği düşünülüyordu (78). Ancak sitogenetik ve moleküler çalışmalar glial ve sarkomatöz alanların neoplastik glial hücre kaynaklı olduğunu ve her iki komponentin monoklonal olduğunu göstermiştir (79,80).

Gliosarkomlarda TERT mutasyonu, PTEN mutasyonu, CDKN2A delesyonu izlenirken, EGFR amplifikasyonu nadirdir. TP53 mutasyon sıklığı İDH-wild tip glioblastom ile benzerdir (81). Klinik çalışmalarda klasik glioblastom ile arasında belirgin prognostik fark izlenmemiştir (77).

2.2. Glioblastom, İDH-Mutant (Sekonder Glioblastom)

Glioblastomların %10'unu oluşturur. Düşük dereceli prekürsör lezyon (diffüz astrositom, anaplastik astrositom) zemininde gelişen glioblastomlar hemen her zaman İDH mutasyonu içerir. Bu nedenle sekonder glioblastom ve İDH-mutant terimleri sinonim olarak kullanılır. İDH mutasyonu anahtar genetik bulgu olup, hipermetilasyon fenotipi ile ilişkilidir. Birçok lokusta CpG ada metilasyonu görülür (82). Köken aldığı prekürsör lezyonlarda görülen İDH mutasyonu en erken saptanan genetik değişiklik olup, bu tümörlerin nöral prekürsör hücreden geliştiğini düşündürür. Diğer genetik bulgular ise TP53 (%80) ve ATRX mutasyonu, kromozom 10q kaybıdır (83,84). Görülme yaşı ortalama 48'dir. İDH mutant astrositom ve oligodendrogliomlar gibi en sık frontal lobda yerleşir. Bu bulgu her üç tümörün de ortak prekürsörden geliştiği hipotezini destekler (83). İDH-mutant glioblastomlarda ayırt edici radyolojik bulgular büyük boyut, daha fazla kontrastsız alan içermesi, nekrotik alanların

azlığı ve daha yaygın kistik komponent içermesidir. Makroskopik ve mikroskopik en önemli fark ise daha az nekroz içermesidir (85). Klinik öykü İDH-wild tip glioblastomlara göre çok daha uzun olup ortalama 15 aydır (85). Sekonder glioblastomlarda, cerrahi ve radyoterapi uygulanan hastalarda ortalama sağkalım süresi 24 aydır (84).

3. PEDIATRİK YÜKSEK DERECELİ DİFFÜZ ASTROSİTİK TÜMÖRLER

DSÖ 2016 SSS Tümör Sınıflaması'nda pediatrik yüksek dereceli diffüz astrositik tümörlerin (DSÖ derece III ve derece IV) tedavi açısından tek bir kategori olarak düşünülmesi önerilmiştir. Bu yaklaşım çocukluk çağı tümörlerinin benzer genetik profil ve klinik seyre sahip olmalarındandır. Histopatolojik olarak erişkin formlara benzemesine rağmen genetik özellikleri farklıdır. Erişkinlerde görülen İDH, EGFR, TERT, PTEN mutasyonları nadir olup, tirozin kinaz reseptör/RAS/MAPK, Rb, TP53 yolaklarında rol alan genlerde görülen mutasyonlar sıktır (86). Son yıllarda histon H3- Alfa-talasemi/mental retardasyon sendromu X'e bağlı (ATRX)- death domain associated protein (DAXX) kromatin düzenleyici yolağındaki somatik mutasyonların kromatin yapısında majör değişikliklere yol açarak pediatrik glioblastomların yaklaşık %44'ünde rol oynadığı gösterilmiştir (87).

3.1. Diffüz orta hat gliomu H3K27M-mutant

Pediatrik diffüz gliomlar önceki DSÖ sınıflandırmalarında erişkin gliomları içinde yer alıyordu. Çoğunlukla pediatrik yaş grubunda izlenen, orta hat (talamus, beyin sapı, medulla spinalis) yerleşimli, diffüz patternde, H3F3A veya HIST1H3B/C histon genlerinde K27M mutasyonu gösteren astrositik tümörler 'Diffüz Orta Hat Gliomu, H3K27M-Mutant' olarak tanımlanmıştır (1). Bu tümörler mikrovasküler

proliferasyon ve nekroz kriteri aranmaksızın DSÖ tarafından derece IV olarak sınıflandırılır. Bu tümörlerde İDH mutasyonu ve EGFR amplifikasyonu görülmezken, p53 ve ATRX mutasyonu sıktır (12).

4. RADYOTERAPİ ETKİLERİ

Glioblastom tedavisinde uygulanan radyoterapi sonrasında nekroz, distrofik kalsifikasyon, dilate damarlarda malformatif değişiklikler ve komşu kortekste nörodejeneratif değişiklikler meydana gelir. Radyasyon etkisine bağlı gelişen psödoprogresyonun tümör rekürrens/progresyonundan ayrımı önemlidir.

Radyasyon nekrozunda vasküler değişiklikler belirgindir. Trombüs, hemoraji, fibrinöz eksuda, telenjiektazi izlenir. Öncelikle kan-beyin bariyerinde bozulmaya bağlı ödem ve geçici psödoprogresyon gerçekleşir. Endotelde kalıcı hasar sonucunda kronik radyasyon hasarı gerçekleşir. Vasküler fibrozis/hyalinizasyon, luminal stenoz, fibrinoid nekroza bağlı hipoksi ve nekroz ortaya çıkar.

Radyasyon etkisinde, periferi hiposellüler geniş infarkt benzeri nekroz, tümör rekürrens/progresyonunda ise nekroz çevresinde palizadik dizilim gösteren sellüler tümör odakları izlenir. Radyasyonda damarlar telenjiektatik, hyalinize özellikte olup, fibrinoid nekroz içerir, tümör rekürrens/progresyonunda ise endotelial hiperplazi görülür. Radyasyon etkisinde geniş köpüksü vakuollü sitoplazmalı bizar hücreler, rekürrens/progresyonda ise nukleus/sitoplazma oranı artmış atipik hücreler izlenir. Radyasyonda mitoz nadirken, rekürrens/progresyonda mitoz sıktır (89).

Kaynaklar

1. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, eds: WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System. 4th edition, Lyon; International Agency for Research on Cancer, 2016; p 28-59.
2. Virchow R. Die Krankhaften Geschwulste. Hirschwald: Berlin, 1863.
3. Globus JH, Strauss I. Spongioblastoma multiforme. Arch Neurol Psychiatry 1925;14:139-51.
4. Bailey P, Cushing H. A Classification of Tumors of the Glioma group on a Histogenetic Basis with a Correlation Study of Prognosis. Philadelphia:JB Lippincott, 1926; p 146-67.
5. Kernohan JW, Mabon RF, Svien HJ. A simplified classification of gliomas. PROC Staff Meetings, Mayo Clinic; 1949;24:71-4.
6. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007-2011. Neuro Oncol. 2014;16 Suppl:1-63.
7. Ohgaki H, Kleihues P. Population based studies on incidence, survival rates and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. J Neuropathol Exp Neurol. 2005;64:479-89.
8. Guo C, Pirozzi CJ, Lopez GY, Yan H. Isocitrate dehydrogenase mutations in gliomas: mechanisms, biomarkers and therapeutic target. Curr Opin Neurol. 2011;24:648-52.
9. Xu W, Yang H, Liu Y, et al. Oncometabolite 2-hydroxyglutarate is a competitive inhibitor of alpha-ketoglutarate-dependent dioxygenases. Cancer Cell. 2011;19:17-30.
10. Ogura R, Tsukamoto Y, Natsumeda M, et al. Immunohistochemical profiles of IDH1, MGMT and p53: Practical significance for prognostication of patients with diffuse gliomas. Neuropathology. 2015;35:324-35.
11. Chen JR, Yao Y, Xu HZ, Qin ZY. Isocitrate Dehydrogenase (IDH)1/2 mutations as prognostic markers in patients with glioblastomas. Medicine. 2016;95:e2583.
12. Parsons DW, Jones S, Zhang X, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. Science. 2008;321:1807-12.
13. Scherer HJ. The forms of growth in gliomas and their practical significance. Brain. 1940;63:1-35.
14. Ohgaki H, Kleihues P. Epidemiology and etiology of gliomas. Acta Neuropathol. 2005;109:93-108.

15. Ohgaki H, Kleihues P. Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma: a population-based study. *Am J Pathol.* 2007;170:1445-53.
16. Bernstein JJ, Woodard CA. Glioblastoma cells do not intravasate into blood vessels. *Neurosurgery.* 1995;36: 124-32.
17. Pompili A, Calvosa F, Caroli F, et al. The transdural extension of gliomas. *J Neurooncol.* 1993;15: 67-74.
18. Knott JC, Mahesparan R, Garcia-Cabrera I, et al. Stimulation of extracellular matrix components in the normal brain by invading glioma cells. *Int J Cancer.* 1998;75: 864- 72.
19. Berkman RA, Clark WC, Saxena A, et al. Clonal composition of glioblastoma multiforme. *J Neurosurg.* 1992;77: 432-7.
20. Burger PC, Green SB. Patient age, histologic features and length of survival in patients with glioblastoma multiforme. *Cancer.* 1987;59:1617-25.
21. Watanabe K, Tachibana O, Yonekawa Y, et al. Role of gemistocytes in astrocytoma progression. *Lab. Invest.* 1997;76: 277-84.
22. Schittenhelm J, Psaras T. Glioblastoma with granular cell astrocytoma features: a case report and literature review. *Clin Neuropathol.* 2010;29:323-9.
23. Kepes JJ. Astrocytomas: old and newly recognized variants, their spectrum of morphology and antigen expression. *Can J Neurol Sci.* 1987;14:109-21.
24. Mork SJ, Rubinstein LJ, Kepes JJ, et al. Patterns of epithelial metaplasia in malignant gliomas II. Squamous differentiation of epithelial like formations in gliosarcomas and glioblastomas. *J Neuropath Exp Neurol.* 1988;47:101-18.
25. Perry A, Aldape KD, George DH, Burger PC. Small cell astrocytoma: an aggressive variant that is clinicopathologically and genetically distinct from anaplastic oligodendroglioma. *Cancer.* 2004;101:2318-26
26. Joseph NM, Phillips J, Dahiya S, et al. Diagnostic implications of IDH1-R132H and OLIG2 expression patterns in rare and challenging glioblastoma variants. *Mod Pathol.* 2013;26:315-26.
27. Perry A, Aldape KH, George DH, Burger PC. Small cell astrocytoma: an aggressive variant that is clinicopathologically and genetically distinct from anaplastic oligodendroglioma. *Cancer.* 2004;101:2318-26.
28. Song X, Allen RA, Dunn TS, et al. Glioblastoma With PNET-like Components Has a Higher Frequency of Isocitrate Dehydrogenase 1 (IDH1) Mutation and Likely a Better Prognosis Than Primary Glioblastoma. *Int J Clin Exp Pathol.* 2011;4:651-60.

29. Burger PC, Shibata T, Kleihues P. The use of monoclonal antibody Ki-67 in the identification of proliferating cells: application to surgical neuropathology. *Am J Surg Pathol*. 1986;10: 611-7.
30. Moskowitz SI, Jin T, Prayson RA. Role of MIB1 in predicting survival in patients with glioblastomas. *J Neurooncol*. 2006;76:193-200.
31. Haddad SF, Moore SA, Schelper RL, Goekan JA. Vascular smooth muscle hyperplasia underlies the formation of glomeruloid vascular structures of glioblastoma multiforme. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1992;51:488-92.
32. Acker P, Plate KH. Hypoxia and hypoxia inducible factors (HIF) as important regulators of tumour physiology. *Cancer Treat Res*. 2004;117:219-48.
33. Machine MR, Plate KH. Role of VEGF in developmental angiogenesis and in tumor angiogenesis in the brain. *Cancer treat Res*. 2004;117:191-218.
34. Fisher I, Gagner JP, Law M, et al. Angiogenesis in gliomas: biology and molecular pathophysiology. *Brain Pathol*. 2005;15:297-310.
35. Homma T, Fukushima T, Vaccarella S, et al. Correlation among pathology, genotype and patient outcomes in glioblastoma. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2006;65:846-54.
36. Rong Y, Durden DL, Van Meir EG, Brat DJ. Pseudopalisading necrosis in glioblastoma: a familiar morphologic feature that links vascular pathology, hypoxia and angiogenesis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2006;65:529-39.
37. Tohma Y, Gratas C, Van Meir EG, et al. Necrogenesis and Fas/APO-1 (CD95) expression in primary glioblastomas (de novo) and secondary glioblastomas. *J Neoropath Exp Neurol*. 1998;57:239-45.
38. Hunter SB, Pecot M, Cohen C, et al. Pseudopalisades in glioblastoma are hypoxic, express extracellular matrix proteases and are formed by an actively migrating cell population. *Cancer Res*. 2004;64: 920-7.
39. Tachibana O, Nakazawa H, Lampe J, et al. Expression of Fas/APO-1 during the progression of astrocytomas. *Cancer Res*. 1995;55:5528-30.
40. Hao C, Beguinot F, Condorelli G, et al. Induction and Intracellular Regulation of Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand (TRAIL) Mediated Apoptosis in Human Malignant Glioma Cells. *Cancer Res*. 2001;61:1162-70.
41. Schiffer D, Cavalla P, Migheli A, et al. Apoptosis and cell proliferation in human neuroepithelial tumors. *Neurosci Lett*. 1995;195: 81-4.

42. Bodey B, Bodey B Jr, Siegel SE. Immunophenotypic characterization of infiltrating polynuclear and mononuclear cells in childhood brain tumors. *Mod Pathol.* 1995;8:333-8.
43. Yang I, Tihan T, Han SJ, et al. CD8 + T cell infiltrate in newly diagnosed glioblastoma is associated with long term survival. *J Clin Neurosci.* 2010;17:1381-5.
44. Ishizawa K, Komori T, Shimada S, Hirose T. Olig2 and CD99 are useful negative markers for the diagnosis of brain tumors. *Clin Neuropathol.* 2008;27:118-28.
45. Terada T. Expression of cytokeratins in glioblastoma multiforme. *Pathol Oncol Res.* 2015;21:817-9.
46. Faulkner C, Palmer A, Williams H, et al. EGFR and EGFRvIII analysis in glioblastoma as therapeutic biomarkers. *Br J Neurosurg.* 2015;29:23-9.
47. Hartmann C, Meyer J, Balss J, et al. Type and Frequency of IDH1 and IDH2 Mutations Are Related to Astrocytic and Oligodendroglial Differentiation and Age: A Study of 1,010 Diffuse Gliomas. *Acta Neuropathol.* 2009;118:469-74.
48. Mayer-Proschel M, Kaljani AJ, Mujtaba T, Rao MS. Isolation of lineage- restricted neuronal precursors from multipotent neuroepithelial stem cells. *Neuron.* 1997;19:773-85.
49. Sanai N, Alvarez-Buylla A, Berger MS. Neural stem cells and the origin of gliomas. *N Eng J Med.* 2005;353:811-22.
50. Lang FF, Miller DC, Koslow M, Newcomb EW. Pathways leading to glioblastoma multiforme: a molecular analysis of genetic alterations in 65 astrocytic tumors. *J Neurosurg.* 1994;81:427-36.
51. Verhaak RG, Hoadley KA, Purdom E, et al. An integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR and NF1. *Cancer Cell.* 2010;17: 98-110.
52. Philips HS, Kharbanda S, Chen R, et al. Molecular Subclasses of High-Grade Glioma Predict Prognosis, Delineate a Pattern of Disease Progression and Resemble Stages in Neurogenesis. *Cancer Cell.* 2006;9:157-73.
53. Fuller GN, Bigner SH. Amplified cellular oncogenesis in neoplasms of the human central nervous system. *Mutat Res.* 1992;276:299-306.
54. Sampson JH, Heimberger AB, Archer GE, et al. Immunologic Escape After Prolonged Progression-Free Survival With Epidermal Growth Factor Receptor Variant III Peptide Vaccination in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2010;28:4722-9.
55. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive Genomic Characterization Defines Human Glioblastoma Genes and Core Pathways. *Nature.* 2008;455:1061-8.

56. Frattini V, Trifonov V, Chan JM, et al. The Integrated Landscape of Driver Genomic Alterations in Glioblastoma. *Nat Genet.* 2013;45:1141-9.
57. Duan S, Yuan G, Liu X, et al. PTEN Deficiency Reprogrammes Human Neural Stem Cells Towards a Glioblastoma Stem Cell-Like Phenotype. *Nat Commun.* 2015;6:10068.
58. Ohgaki H, Dessen P, Jourde B, et al. Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study. *Cancer Res.* 2004;64:6892-6899.
59. Watanabe K, Sato K, Biernat W et al. Incidence and timing of p53 mutations during astrocytoma progression in patients with multiple biopsies. *Clin Cancer Res.* 1997;3: 523-30.
60. Biernat W, Kleihues P, Yonekawa Y, Ohgaki H. Amplification and overexpression of MDM2 in primary (de novo) glioblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1997;56: 180-5.
61. Nakamura M, Watanabe T, Klangby U, et al. p14ARF deletion and methylation in genetic pathways to glioblastomas. *Brain Pathol.* 2001;11:159-68.
62. Serrano M, Hannon GJ, Beach D. A new regulatory motif in cell-cycle control causing specific inhibition of cyclin D/CDK4. *Nature.* 1993;336:704-7.
63. Biernat W, Tohma Y, Yonekawa Y, et al. Alterations of cell cycle regulatory genes in primary (de novo) and secondary glioblastomas. *Acta Neuropathol.* 1997;94:303-9.
64. Nonoguchi N, Ohta T, Oh JE, et al. TERT promoter mutations in primary and secondary glioblastomas. *Acta Neuropathol.* 2013;126:931-7.
65. Abedalthagafi M, Philips JJ, Kim GE, et al. The Alternative Lengthening of Telomere Phenotype Is Significantly Associated With Loss of ATRX Expression in High-Grade Pediatric and Adult Astrocytomas: A Multi-Institutional Study of 214 Astrocytomas. *Mod Pathol.* 2013;26:1425-32.
66. Lotfi M, Afsharnejhad S, Raziee HR, et al. Immunohistochemical assessment of MGMT expression and p53 mutation in glioblastoma multiforme. *Tumori.* 2011;97:104-8.
67. Esteller M, Garcia -Foncillas J, Andion E, et al. Inactivation of the DNA repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *N Engl J Med.* 2000;343: 1350-4.
68. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolamide in glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352:997-1003.
69. Nakamura M, Watanabe T, Yonekawa Y, et al. 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*. 2006;22:1715-9.
70. Weller M, Cloughesy T, Perry JR, Wick W. Standards of care for treatment of recurrent glioblastoma—are we there yet? *Neuro Oncol*. 2013;15:4-27.
 71. Park SH, Won J, Kim S, et al. Molecular Testing of Brain Tumor. *J Pathol Transl Med*. 2017;51:205-23.
 72. Kleinschmidt-DeMasters BK, Aisner DL, Birks DK, Foreman NK. Epithelioid GBMs show a high percentage of BRAF V600E mutation. *Am J Surg Pathol*. 2013;37:685-98.
 73. Tanaka S, Nakada M, Nobusawa S, et al. Epithelioid glioblastoma arising from pleomorphic xanthoastrocytoma with the BRAF V600E mutation. *Brain Tumor Pathol*. 2014;31:172-6.
 74. Broniscer A, Tatevossian RG, Sabin ND, et al. Clinical, radiological, histological and molecular characteristics of paediatric epithelioid glioblastoma. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2014;40:327-36.
 75. Peraud A, Watanabe K, Schwachheimer K, et al. Genetic profile of the giant cell glioblastoma. *Lab Invest*. 1999;79:123-9.
 76. Kozak KR, Moody JS. Giant cell glioblastoma: a glioblastoma subtype with distinct epidemiology and superior prognosis. *Neuro Oncol*. 2009;11:833-41.
 77. Galanis E, Buckner JC, Dinapoli RP, et al. Clinical outcome of gliosarcoma compared with glioblastoma multiforme: North Central Cancer Treatment Group results. *J Neurosurg*. 1998;89:425-30.
 78. Feigin IH, Gross SW. Sarcoma arising in glioblastoma of the brain. *Am J Pathol*. 1955;31:633-53.
 79. Boerman RH, Anderl K, Herath J, et al. The glial and mesenchymal elements of gliosarcomas share similar genetic alterations. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1996;55:973-81.
 80. Biernat W, Aguzzi A, Sure U, et al. Identical mutations of the p53 tumor suppressor gene in the gliomatous and the sarcomatous components of gliosarcomas suggest a common origin from glial cells. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1995;54:651-6.
 81. Actor B, Cobbers L, Büschges R, et al. Comprehensive Analysis of Genomic Alterations in Gliosarcoma and Its Two Tissue Components. *Genes Chromosomes Cancer*. 2002;34:416-27.
 82. Noushmehr H, Weisenberger DJ, Diefes K, et al. Cancer Genome Atlas Research Network. Identification of a CpG island methylator phenotype that defines a distinct subgroup of glioma. *Cancer Cell*. 2010;17:510-22.

83. Ohgaki H, Kleihues. The definition of primary and secondary glioblastoma. *Clin Cancer Res.* 2013;19:764-72.
84. Jiao Y, Killela PJ, Reitman ZJ, et al. Frequent ATRX, CIC, FUBP1 and IDH1 mutations refine the classification of malignant gliomas. *Oncotarget.* 2012;3:709-22
85. Nobusawa S, Watanabe T, Kleihues P, Ohgaki H. IDH1 mutations as molecular signature and predictive factor of secondary glioblastomas. *Clin Cancer Res.* 2009;15:6002-7.
86. Wu G, Diaz AK, Paugh BS, et al. The genomic landscape of diffuse intrinsic pontine glioma and pediatric non-brainstem high-grade glioma. *Nat Genet.* 2014;46:444–50.
87. Schwartzenuber J, Korshunov A, Liu XY, et al. Driver Mutations in Histone H3.3 and Chromatin Remodelling Genes in Paediatric Glioblastoma. *Nature.* 2012;482:226-31.
88. Solomon DA, Wood MD, Tihan T, et al. Diffuse Midline Gliomas With Histone H3-K27M Mutation: A Series of 47 Cases Assessing the Spectrum of Morphologic Variation and Associated Genetic Alterations. *Brain Pathol.* 2016;26:569-80.
89. Perry A, Schmidt RE. Cancer Therapy-Associated CNS Neuropathology: An Update and Review of the Literature. *Acta Neuropathol.* 2006;111:197-212.

4. GLİOBLASTOMDA GÜNCEL CERRAHİ YAKLAŞIM

Uzm. Dr. Nevhis Akıntürk
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı

1. GİRİŞ

Glioblastomlar malign primer beyin tümörlerinin en sık rastlanan şekli olup malign gliomların yaklaşık %60-70'ini oluşturmaktadır (1-5). Yaşlanan popülasyonla birlikte glioblastom sıklığı artmakta, en sık 5-6. dekatlarda görülmektedir (2,5,6). Primer beyin tümörlerinde glioblastom, mortalite ve morbiditenin en önemli etkenidir (1,7). Klinik özelliklerine göre glioblastomlar, primer ve sekonder olarak sınıflandırılabilir. Primer glioblastomlar de novo olarak görülürken, sekonder glioblastomlar düşük dereceli gliomların progrese olması ile karakterizedir (2,8).

Dünya çapında insidansı değişkenlik göstermekle birlikte, Amerika Birleşik Devletleri'nde insidansı 3,22/100.000 olarak bildirilmiş, ileri yaş ve erkek cinsiyette daha sık görüldüğü izlenmiştir (1,7,9). 5 yıllık sağkalım süresi %6,8 olarak saptanmıştır (7).

Glioma biyolojisi ile ilgili yeni gelişmelere rağmen glioblastom olgularının prognozu hala kötü seyretmektedir. Cerrahi sonrası radyo-kemoterapiye rağmen ortalama yaşam süresi genellikle 15-18 ay olup; 5 yıllık sağ kalım %10'dan daha azdır (1,10,11). İleri yaş, kötü performans skalası, nörolojik defisit varlığı ve periventriküler tümör yerleşimi glioblastom için kötü prognoz belirtileridir (2,12). Tekrarlayan glioblastom olgularında ortalama yaşam süresi 24-44 hafta arasında bildirilmektedir (13,14).

Çoğunlukla glioblastomların hızlı büyümesine ve beyin yapılarını infiltrate etmesine bağlı olarak gelişen semptomlarla (epilepsi, şiddetlenen baş ağrısı, fokal nörolojik bulgular, artmış intrakranial basınç belirtisiyle birlikte seyreden mental durum değişiklikleri) kendini gösterir (15).

Hastalarda genellikle ilk görüntüleme yöntemi bilgisayarlı tomografidir (BT). BT'de lezyon saptanmasıyla ileri tetkikler planlanmaktadır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) glioblastomlar için tanı koydurucudur. Genellikle kontrastlanan, nekrotizan görünümlü lezyonlar olup çevresinde ödeme ve tümör infiltrasyonuna bağlı sinyal değişiklikleri izlenir. Hemoraji, kistik komponent ya da multisentrik kontrastlanma sıklıkla eşlik eder (16). Cerrahi planlamada MRG ile anatomik yapıların belirlenmesi önemlidir. Özellikle hassas bölge cerrahisinde fonksiyonel MRG ile optimal cerrahi yaklaşımın saptanması ve kontrast tutan lezyonda maksimal güvenli rezeksiyona ulaşılması sayesinde hastanın yaşam süresinde uzama görülmektedir (12,17). Tümör anjiogenezine bağlı olarak mikrovasküler proliferasyon, glioblastomlarda ayırıcı özelliklerden biri olup serebral kan volümünü ölçümünde kullanılan Perfüzyon MRG ayırıcı tanıda veya histolojik gradelemede sıklıkla kullanılmaktadır (18,19). Perfüzyon MRG, radyo-immunoterapi sonrası gelişen psödötümör gelişiminin ayırımında da faydalıdır (20).

Glioblastom cerrahisi sıklıkla yapılmasına karşın birçok zorluğu da beraberinde getirmektedir. Son yüzyılda teknik ilerlemeler sayesinde glioblastom cerrahisi değişmektedir. Tümör dokusunun MRG ile sınırlarının saptanmasıyla birlikte maksimum tümör rezeksiyonu standart yaklaşım olmuştur. Yıllar içerisinde subtotal rezeksiyon ve gross total rezeksiyon yerini supratotal rezeksiyona bırakmıştır. İntraoperatif görüntüleme, intraoperatif monitörleme,

uyanık kraniotomi gibi tekniklerle yapılan supratotal rezeksiyonla minimal invazif cerrahi uygulanarak yaşam kalitesinin mümkün olduğunca korunması amaçlanmaktadır. Supratotal rezeksiyonla birlikte yaşam süresinin arttığı gösterilmiştir. Supratotal rezeksiyon agresif bir yöntem olmasına karşın kontrollü, seçici ve monitörize olması nedeniyle glioblastoma cerrahisindeki en belirgin gelişme olmuştur. Ancak hassas bölgelerdeki tümör infiltrasyonunda maksimum güvenli rezeksiyonun ne kadar olacağı ve nörolojik defisite yol açıp açmayacağı karşılaşılan en önemli zorluktur (21,22)

Cerrahi rezeksiyon yapılan hastalarda ortalama yaşam süresinin 7 ay olduğu; buna karşın bu sürenin sadece biyopsi yapılan hastalarda 3,5 ay olduğu saptanmıştır (23,24). Tümör rezeksiyonunun oranı, ana prognostik faktör olup glioblastom cerrahisinde yeni yaklaşım olan supratotal rezeksiyon önem kazanmaktadır (12,17,23). Bu bölümde glioblastom cerrahi seçenekleri ve yaklaşımları tartışılacaktır.

2. CERRAHİ TEDAVİ

Glioblastomda cerrahi girişim günümüzde de ana tedavi şeklidir. Cerrahi öncesi glioblastom hastalarında peritümöral vazojenik ödemi azaltmak için deksametazon, osmotik diüretikler kullanılmaktadır (2,25). Bu ilaçlarla nörolojik defisit ve artmış intrakranial basınç belirtilerinin azaltılması amaçlanmaktadır. Ancak uzun süreli ve yüksek dozlarda kullanımında bu ilaçların yan etkileri akılda bulundurulmalıdır.

Glioblastomlu olguların %20-60'ında kitle etkisine bağlı olarak nöbet ilk başvuru şikayetidir. Hastalığın seyrinde ek olarak %20 oranında nöbet gelişmektedir (1,2,26). Nöbet ile başvuran hastalara fenitoin, levetiracetam gibi antiepileptik ilaçlar uygun dozlarda uygulanmalıdır (1).

Patolojik tümör dokusunun cerrahi rezeksiyonu (lobektomi-hemisferektomi dahil) yıllardır uygulanan standart nöroşirurjikal yöntemdir (2,21,27,28). Cerrahinin amacı mümkün olduğunca tümörün rezeke edilmesi olup güncel çalışmalarda da glioblastom cerrahisindeki önemi gösterilmiştir (2,28).

3. GLİOBLASTOM CERRAHİSİNİN TARİHÇESİ

İlk kez 1884 yılında Bennet ve Godlee tarafından glioblastom cerrahisi bildirilmiş olup Keen 1892'de tümörlerin boşaltılmasını önermiş, Horsley ise 1893'te özellikle malign tümörlerin ak madde liflerine kadar çıkartılmasını ve ayrıca tümörün üzerindeki kemiğin çıkartılması ile baş ağrısı, kusma gibi semptomların düzeldiğini ancak şekil bozukluğu, enfeksiyon gibi durumların arttığını belirtmiştir (29,30).

Cerrahi mortalitenin %60 civarında olması nedeniyle Bruns cerrahinin palyasyon amacıyla yapılmasını önerirken Cushing özenli cerrahi ve hemostazla birlikte hastaların sağkalımında artış görülebileceğini belirtmiştir (29).

Dandy'nin 1918 yılında ventrikülografiyi ardından 1919 yılında pnömoensefalografiyi; Moniz'in 1927'de anjiyografiyi kullanması ile birlikte tümör lokalizasyonu yapılmaya başlanmış; Cushing'in hemoklipleri tasarlaması, Bowie'nin elektrokoteri kullanması ile mortalite belirgin olarak azalmıştır (29,30).

Bailey ve Cushing 1926 yılında beyin tümörlerini sınıflandırmışlar; tümör tanısının gliom cerrahisi başarısını etkilediğini göstermişlerdir (29). McKenzie tarafından 1936 yılında internal dekompresyon tanımlanmıştır. 1949 yılında Davis glioblastomda total rezeksiyon uygulanan hastalarda yaşam süresinin en az bir yıl olduğunu belirterek önemli bir başarıya ulaşmıştır (29).

Garfield primer malign beyin tümörleri için cerrahi amaçları; patolojik tanıya ulaşma, semptomların rahatlatılması, yaşam kalitesinin ve yaşam süresinin arttırılması olarak belirtmiştir (29).

Cerrahi planlama bireysel olmalı, endikasyon, risk-yararlanma oranı, prognostik faktörlerin varlığı her olgu için ayrı değerlendirilmelidir. Cerrahi uygulanamayacak durumdaki hastalara en azından stereotaktik/açık biyopsi yapılması, histolojik ve moleküler tanı açısından önemlidir (15).

Her ne kadar yüksek invazyon gösterse de glioblastom cerrahisinde amaç total rezeksiyon olmalıdır. Yapılan çalışmalar total rezeksiyonun daha iyi sonuçlandığını göstermektedir (1,17,27). Ancak glioblastom ilerlemesinde rezeksiyon miktarının önemi ve buna bağlı fonksiyonel riskler en önemli sorunlardandır (21). Bu sorunların çözümü amacıyla nöronavigasyon, fluorensans kullanımı, intraoperatif MRG, intraoperatif ultrason gibi teknikler geliştirilmiştir (31,32). İntraoperatif tekniklerin gelişimi ile glioblastom rezeksiyon miktarı artmış ve yaşam kalitesi üzerine olumlu etki sağlanmıştır (31,32).

Cerrahi planlanan hastalar öncelikle bilgilendirilmeli, ardından yazılı aydınlatılmış onamları ameliyathaneye alınmadan önce imzalatılmalıdır.

4. CERRAHİ TEKNİKLER

Glioblastom hücrelerinin infiltratif özelliği nedeniyle bu hücrelerin tamamen eradike edilmesi mümkün değildir. Migratuar özelliği nedeniyle pial sınırdaki, damar çevresinde ve beyaz cevherde ilerlediği gösterilmiştir. Rekürrens oranı %100 olarak bilinmektedir (23,33). Hızlı proliferasyon oranı, nekroz, anjiyogenez ve özellikli hücre alt tipi (Brain Tumor Initiating Cells/BTIC) nedeniyle çoğu tedavi yanıtızsız kalmaktadır (23,34).

Glioblastomlarda tümörün yerleşimi ve hastanın Karnofsky performans durumuna göre; biyopsi, subtotal rezeksiyon, gross total rezeksiyon, supratotal rezeksiyon yapılabilir.

4.1 Biyopsi

Biyopsi, minimal invazif girişim ile doku örneği alınmasıdır. Multisentrik lezyonlar, cerrahi açıdan ulaşılması zor olgular, tümör ayırıcı tanısında patolojik tanı konulması ile tedavinin şekli değişecek olgular (lenfoma gibi) ve Karnofsky performans skalası düşük yaşlı hastalar için biyopsi önerilmektedir (21).

Günümüzde biyopsi amacıyla frame bazlı stereotaksi (örn: Leksell frame), frameless stereotaksi ve navigasyon bazlı sistemler sıklıkla kullanılmaktadır. Leksell frame kullanılarak uygulanan biyopsi işleminin; beyindeki herhangi bir noktaya kesin doğrulukla ulaşması ve BT veya MRG ile uyumlu olması avantajları arasında yer alırken, frame'in ameliyat sırasında zorluk çıkarması ve cerrahi sırasında eş zamanlı görüntüleme yapılamaması da dezavantajları arasında yer almaktadır.

Frameless stereotaksinin avantajları arasında, kolay kullanım, preoperatif planlama yapılmaması, girişim yolunun ek hesaplama/planlama yapmaya gerek kalmadan değiştirilebilmesi yer alırken, dezavantajları arasında belirlenen noktadan en az 2-5 mm arasında sapma sayılabilir (21).

4.2 Subtotal rezeksiyon

Subtotal rezeksiyon, tümörün bir kısmının çıkartıldığı durumdur. İntraoperatif olarak eloquent bölgedeki tümörlerde, hastanın yaşam kalitesini korumak amacıyla subtotal rezeksiyon yapılabilmektedir. Postoperatif görüntülemelerle rezidü tümör dokusu ayırt edilmektedir (32). Subtotal rezeksiyon ile biyopsi karşılaştırıldığında

morbiditeyi etkilemeden yaşam süresinde anlamlı olarak artış saptanmıştır (32,35).

4.3 Gross total rezeksiyon

Gross total rezeksiyon cerrahi sınırların temiz olması ile karakterizedir. Yapılan çalışmalarda glioblastom dokusunun en az %78'inin çıkartılması ile yaşam süresinin uzadığı gösterilmiştir (17,31). Güncel cerrahi yöntemler ile gross total rezeksiyon insidansının arttığı ve yaşam süresinin olumlu şekilde etkilendiği gösterilmiştir (31,32). Ancak agresif gross total rezeksiyonunun, artmış morbidite ve komplikasyonlara neden olduğu da bildirilmiştir (21,36).

Rezidü volüm ve rezeksiyon miktarının yaşam süresi ve glioblastom rekürrensinden bağımsız olduğu gösterilmiş, rezidü volümünün $<2 \text{ cm}^3$ olup %95 rezeksiyon yapılan olgularda ölüm oranının anlamlı olarak azaldığı izlenmiştir (12). Gross total rezeksiyonu ile özellikle yaşlı hastalarda yaşam süresi, Karnofsky performans skoru ve progresyon izlenmeden geçen sürenin anlamlı olarak iyi olduğu gösterilmiştir (35).

4.4 Supratotal rezeksiyon

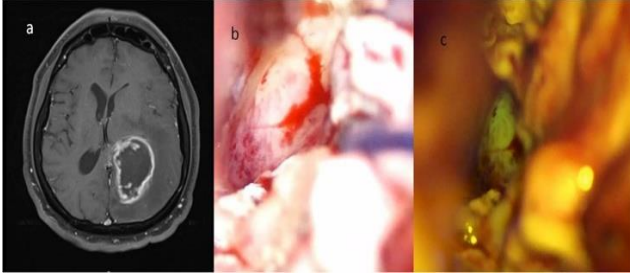
Supratotal rezeksiyonda amaç tümörün total olarak çıkartılmasını takiben perilezyonel normal beyin dokusunun da çıkartılmasıdır. Son yıllarda glioblastom cerrahisinde supratotal rezeksiyon revaçtadır. Glioblastomun infiltratif doğası nedeniyle rezeksiyon sonrası tümöral hücrelerin kalması tedavi sürecinde zorluklar oluşturmakta, rekürrens, yaşam süresi ve kalitesi üzerine olumsuz etkilere yol açmaktadır (28,37).

Glioblastom tümör hücreleri, tümöral dokuyla aynı hemisferde diffüz olarak, hatta karşı hemisferde de gösterilmiştir; bu da rezeksiyon sonrası tümörün yayılımını

ve rekürrensini açıklamaktadır (28,37). Yapılan başka bir çalışmada supratotal rezeksiyon yapılan glioblastomlu olgular ile gross total rezeksiyon yapılan olgular karşılaştırıldığında, supratotal rezeksiyon ile yaşam süresinin arttığı gösterilmiştir (38).

Güncel cerrahi yardımcı yöntemler arasında nöronavigasyon sistemleri, intraoperatif MRG, intraoperatif ultrason, intraoperatif fonksiyonel monitörleme, florasan boyalar (5-aminolevulinic acid (5-ALA), fluorescein sodyum, indocyanine green) sayılabilir (Resim-1), (39,40-43). Uyanık kraniotomi, hastanın fonksiyonlarının intraoperatif kontrol edilerek; hassas kortikal-subkortikal bölgede yerleşimli tümörlerin rezeksiyon miktarını arttırma, morbiditede azalma, Karnofsky performans skalasının postoperatif daha iyi olması, hastanede kalış süresinin kısalması için kullanılmaktadır (23,44,45). Bütün yöntemlerin amacı rezeksiyon oranını arttırırken yeni nörolojik defisit oluşumunu en aza indirmektir (1,2,46-48). İntraoperatif MRG kullanımının gliom hastalarında yaşam süresi, yaşam kalitesi ve rezeksiyon miktarında artışla sonuçlandığı gösterilmiştir (2,49).

Genel prensip olarak yeni kalıcı nörolojik defisiti önlemek, rezeksiyon oranını arttırmaktan daha önemlidir. Çünkü glioblastomlar sadece cerrahi olarak tedavi edilememekte, postoperatif dönemde radyo-kemoterapi almaktadır. Postoperatif defisitler, negatif prognostik faktörler arasında sayılmaktadır (1,21). Glioblastom cerrahisinin morbidite, mortalite ve yaşam kalitesi üzerine etkileri her olgu için ayrı ayrı değerlendirilmeli ve kâr zarar hesabı yapılmalıdır.



Resim-1. 48 yaşındaki erkek hastada şiddetli baş ağrısı, sağ hemiparezi nedeniyle çekilen kranial MRG'de; **(A)** T1 post-kontrast aksiyal görüntüde sol parietookcipital bileşke paraatrial alanda periferik düzensiz kontrastlanma gösteren santrali nekrotik 5,8x4,2 cm boyutlarında kitle saptanmıştır. **(B)** İntra-operatif görüntüde; sol oksipital kraniotomi sonrası transsulcal yol ile ulaşılan tümör dokusunun kirlili gri renkli olduğu görülmektedir. **(C)** Aynı hastanın fluorescein ile boyanmış yeşil refle veren tümör dokusu görülmektedir. Hastanın patolojisi Glioblastom, Derece IV olarak sonuçlanmıştır.

4.5 Pozisyon

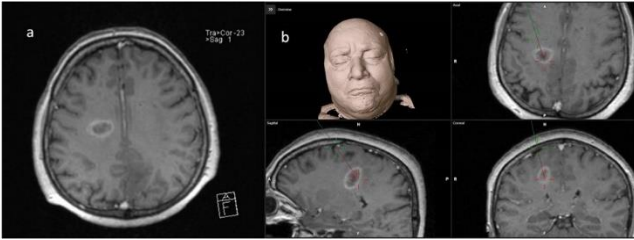
Olguların pozisyonu, cerrahi işlem öncesi en önemli noktalardan biridir. Operasyon öncesi pozisyonda; yeterli cerrahi alana ulaşabilme, hasarlanmanın önlenmesi, fazla fleksiyon/ekstansiyon/rotasyondan kaçınılmasına dikkat edilmesi gereklidir (2,50). Hastanın normotermik olması periferik hipoperfüzyon ve hücre hipoksisini önlemek amacıyla önemlidir (2). Antiemboli çorabı, aralıklı pnömotik kompresyon; venöz tromboemboliyi önlemek amacıyla kullanılmalıdır (2,51). Elektrocerrahi aletlerin kullanımı yanı sıra yol açabileceği için hastanın metal ile teması önlenmelidir (2,50). Çivili başlık uygun cerrahi pozisyonlama için kullanılmaktadır;

kullanımı sırasında özellikle ince kemiklerden kaçınılması gereklidir.

4.6 Supratentoriyal girişim

Supin pozisyon; anterior ve orta fossa girişimlerinde, anterior servikal bölgede ve üst-alt ekstremitte anterior/medial/lateral bölgelerinde iyi görüş alanı sağlaması nedeniyle sıklıkla tercih edilir. Brakial pleksus hasarı, subklavian/aksiller arter okluzyonu açısından kolların 90°'den daha az fleksiyonda olmasına dikkat edilmelidir (2).

Preoperatif çekilen MRG'ye göre, lezyon yerine göre cilt insizyonu ve uygun kraniotomiye yönelik şekilde çivili başlık takılır. Yüksek hızlı drill kullanılarak burr hole açılarak kraniotomi yapılır. Dura insizyonu C şeklinde ya da + şeklinde yapılabilir (Resim-2).



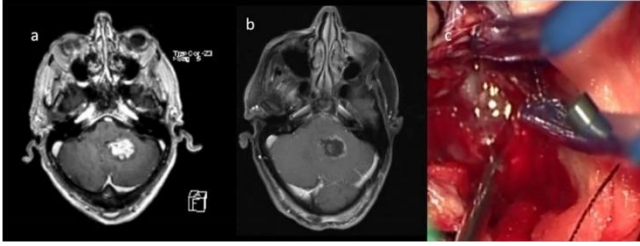
Resim-2. 70 yaşındaki kadın hastada ani başlangıçlı sol hemipleji nedeniyle çekilen (A) kranial T1 post-kontrast aksiyal MRG'de sağ frontal lob düzeyinde beyaz cevher yerleşimli 21x15 mm boyutunda çevresinde belirgin ödem bulguları izlenen, periferik halkasal kontrastlanma gösteren kitlesel lezyon saptanmıştır. (B) Hastaya intraoperatif nöronavigasyon uygulanmış ardından sağ frontal kraniotomi ile kitle eksizyonu uygulanmıştır. İntraoperatif olarak hedeflenen doku gross-total olarak çıkartılmıştır. Patoloji sonucu Glioblastom, DERECE IV, IDH WILD TİP olarak raporlanmıştır.

Trans-sulcal yöntemle intraaksiyal lezyona ulaşılır. Bu yöntemle derin yerleşimli tümörlerde kortikal dokuya daha az hasar verilir. Sulcusun üzerindeki araknoid keskin olarak açılır ve genellikle subaraknoid aralığın en geniş olduğu yer seçilmelidir. Sulcus içindeki arter ve venlerin koagüle edilmesi önerilmemektedir. Tümöre ulaşıldıktan sonra lezyon, en-blok ya da piecemeal olarak tümör forcepsi ya da ultrasonic aspiratör kullanılarak çıkartılır. Transkortikal yol, belirgin bir sulcusun altında yerleşmeyen ve hassas bölgeden uzak yerleşimli subkortikal tümörler için kullanılabilir.

4.7 İnfratentoriyal girişim

İnfratentoriyal girişim 1990'lardan beri asterionu landmark olarak kullanmak üzere kraniotomi ya da kraniektomi ile yapılmaktadır (2). Anterior/posterior petrosektomi, translabirintin, transcochlear girişim gibi birçok girişim şekli geliştirilmiştir. Hastaya doğru pozisyon verilmesiyle cerrahi komplikasyonları ve beyin dokusunun retraksiyonunu en aza indirmek ana amaçtır.

Prone pozisyon; baş, boyun ve spinal kolona posteriordan yaklaştırmaya olanak verir. Oksipital ve suboksipital lezyonlar için göğüs altına ve bası yapan diğer noktalarda destek konulmalıdır. Posterior fossa lezyonları için genellikle suboksipital kraniotomi kullanılır (Resim-3).



Resim-3. 69 yaşındaki erkek hastada bulantı, kusma ve dengesizlik şikâyeti ile yapılan **(A)** kranial MRG'sinde T1 post-kontrast aksiyal kesitlerde, sol serebellar bölge medial bölümde 4. ventrikül ve serebellar pediküle yakın komşulukta 16x14 mm boyutlarında kontrast tutulumu gösteren santral bölümünde kistik lezyon saptanmış. Hasta prone pozisyonda suboksipital kraniotomi ile opere edildi; postop **(B)** kranial MRG'sinde T1 postkontrast aksiyal kesitlerinde gross total eksizyon izlenmektedir, **(C)** hastanın intraoperatif mikroskopik görüntüsünde hemorajik, kirli gri renkli tümör dokusu görüntülenmektedir. Hastanın patoloji sonucu Glioblastom, DERECE IV saptanmıştır.

Oturur pozisyon; ilk kez 1931 yılında De Martel tarafından kullanılmıştır (2,52). %6-76 oranında venöz hava embolisi, pnömosefal, bradikardi gibi dezavantajları vardır (2,52). Santral venöz katater, sürekli kan basınç ölçümü, elektrokardiyogram, pulse oksimetre ve kapnogram (end tidal CO₂) ile yakın anestezi takibi yapılması gereklidir (52).

Park bench pozisyon; genellikle lateral serebellar hemisfer, serebellopontin açığı gibi lateral yerleşimli lezyonlar için kullanılmaktadır. Baş fleksiyonda ve vertex yere doğru bakmaktadır. Başın aşırı fleksiyonunun venöz geri dönüşü engelleyebileceği unutulmamalıdır. Hastanın bası yapan noktalarının desteklenmesi ulnar, brakial ve popliteal sinir hasarlarını önlemede yardımcıdır (2).

Cerrahi sırasında histolojik tanı ve gradeleme için yeterli materyal alınmalıdır. Cerrahi tümör dokusunun canlı olan

solid kısımları hedeflenmeli ve mümkün olduğu kadar tümör dokusu çıkartılmalıdır. Günümüzde kullanılan genetik belirteçler (İzositrat Dehidrogenaz (IDH) 1/2 mutasyon, MetilGuanin MetilTransferaz (MGMT) promotör metilasyon) tümör dokusunda homojen olarak dağılmaktadır (1). Rezeksiyon miktarı erken dönem çekilen postoperatif kontrastlı MRG ile değerlendirilmelidir.

4.8 Komplikasyonlar

Tümör rezeksiyonunu takiben 30 gün içerisinde inme (%2,1), myokard infarktüsü (%1,3), venöz emboli, pnömoni, ölüm (%2,7), enfeksiyon (%2,4), revizyon cerrahisi (%6,6) gibi komplikasyonlar sıklıkla görülmektedir. Üriner kateterin en kısa sürede çıkartılması, erken mobilizasyon ile enfeksiyon, venöz emboli riski en aza indirilmektedir. Erken taburculuk ile hastalar günlük yaşantısına erken dönmektedir (53).

5. SONUÇ

Özetle; günümüzde cerrahi, glioblastomlarda yaşam kalitesini arttıran, yaşam süresini uzatan en önemli tedavi seçeneklerinden biridir. Nörolojik fonksiyonların korunduğu, yaşam kalitesinin yüksek olduğu, maksimum cerrahi rezeksiyon ilk seçenek olmalıdır. Teknolojinin gelişmesiyle birlikte nöronavigasyon, intraoperatif MRG, intraoperatif ultrason, beyin haritalandırma, flourasans gibi yöntemler kullanılarak olguya özgü cerrahi girişim planlanarak supratotal rezeksiyona ulaşılabilenkte böylece olguların yaşam kalitesi ve süresinde artış gözlenebilmektedir.

Kaynaklar

1. Wen PY, Weller M, Lee EQ, et al. Glioblastoma in Adults. A Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) Consensus Review on Current Management and Future Directions. *Neuro-Oncol* 2020; 22: 1073-113.
2. Manrique-Guzmán S, Herrada-Pineda T, Revilla-Pacheco F. Surgical Management of Glioblastoma. Glioblastoma [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2017 Sep 27. Chapter 12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK469999/> doi:10.15586/codon.glioblastoma.2017.ch12 (15 Mayıs 2020).
3. Wen PY, Kesari S. Malignant gliomas in adults. *N Engl J Med* 2008; 359: 492–507.
4. McGirt MJ, Chaichana KL, Gathinji M, et al. Independent association of extent of resection with survival in patients with malignant brain astrocytoma. *J Neurosurg* 2009; 110: 156–62.
5. Stupp R, Tonn JC, Brada M, et al. High-grade malignant glioma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21: 190–3.
6. Omuro A, DeAngelis LM. Glioblastoma and other malignant gliomas: A clinical review. *JAMA* 2013; 310: 1842–50.
7. Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016. *Neuro Oncol* 2019; 1: v1-v100.
8. Zhu Y, Parada LF. The molecular and genetic basis of neurological tumours. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 616–26.
9. Leece R, Xu J, Ostrom QT, et al. Global incidence of malignant brain and other central nervous system tumors by histology, 2003-2007. *Neuro Oncol* 2017;19:1553-64.
10. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 987-96.
11. Gilbert MR, Wang M, Aldape KD, et al. Dose-dense temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 4085-91.
12. Chaichana KL, Jusue-Torres I, Navarro-Ramirez R, et al. Establishing percent resection and residual volume thresholds affecting survival and recurrence for patients with newly diagnosed intracranial glioblastoma. *Neuro Oncol* 2014;16: 113–22.
13. Lamborn KR, Yung WK, Chang SM, et al. Progression-free survival: an important end point in evaluating therapy for recurrent high-grade gliomas. *Neuro Oncol* 2008; 10: 162-70.

14. Wu W, Lamborn KR, Buckner JC, et al. Joint NCCTG and NABTC prognostic factors analysis for high-grade recurrent glioma. *Neuro Oncol* 2010;12:164-72.
15. Weller M, van den Bent M, Tonn JC, et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Lancet Oncol* 2017; 18: e315-e329.
16. Ly KI, Wen PY, Huang RY. Imaging of Central Nervous System Tumors Based on the 2016 World Health Organization Classification. *Neurol Clin* 2020; 38: 95-113.
17. Sanai N, Polley MY, McDermott MW, et al. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *J Neurosurg* 2011;115:3–8.
18. Suh CH, Kim HS, Jung SC, et al. MRI as a diagnostic biomarker for differentiating primary central nervous system lymphoma from glioblastoma: A systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging* 2019; 50: 560-72.
19. Law M, Yang S, Babb JS, et al. Comparison of cerebral blood volume and vascular permeability from dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion MR imaging with glioma grade. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25: 746-55.
20. Gharzeddine K, Hatzoglou V, Holodny AI, Young RJ. MR Perfusion and MR Spectroscopy of Brain Neoplasms. *Radiol Clin North Am* 2019; 57: 1177-88.
21. Omerhodzic I, Džurlić A, Ahmetspahić A, et al. Neurosurgical Options for Glioma. Intechopen. 10.5772/intechopen.82603. (21 Mayıs 2020).
22. Yang K, Nath S, Koziarz A, et al. Biopsy versus subtotal versus gross total resection in patients with low-grade Glioma: A systematic review and meta-analysis. *World Neurosurgery* 2018;120: e762-e775.
23. Lara-Velazquez M, Al-Kharboosh R, Jeanneret S, et al. Advances in Brain Tumor Surgery for Glioblastoma in Adults. *Brain Sci* 2017; 7:166.
24. Markert J.M. The role of early resection vs. biopsy in the management of low-grade gliomas. *JAMA* 2012; 308: 1918–9.
25. Pace A, Dirven L, Koekkoek JAF, et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guidelines for palliative care in adults with glioma. *Lancet Oncol* 2017; 18: e330-e340.
26. Tremont-Lukats IW, Ratilal BO, Armstrong T, Gilbert MR. Antiepileptic drugs for preventing seizures in people with brain tumors. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 2: CD004424.
27. Marko NF, Weil RJ, Schroeder JL, et al. Extent of resection of glioblastoma revisited: personalized survival modeling facilitates more accurate survival prediction and supports a

- maximum-safe-resection approach to surgery. *J Clin Oncol* 2014; 32: 774-82.
28. Yordanova YN, Dufau H. Supratotal resection of diffuse gliomas—An overview of its multifaceted implications. *Neurochirurgie* 2017;63:243-9.
 29. Selby RJ. The surgical treatment of cerebral glioblastoma multiforme: An historical review. *Neuro-Oncol* 1994;18:175-82.
 30. Özdoğan K, Hacıhanefioğlu M, Pamir MN. Glioblastom. *Türk Nöroşir Derg* 2019; 29: 305-34.
 31. Hardesty DA, Sanai N. The value of glioma extent of resection in the modern neurosurgical era. *Frontiers in Neurology* 2012; 3:140.
 32. Coburger J, Segovia von Riehm J, Ganslandt O, et al. Is there an indication for intraoperative MRI in subtotal resection of Glioblastoma? A multicenter retrospective comparative analysis. *World Neurosurgery* 2018; 110: e389-e397.
 33. Tilghman J., Wu H., Sang Y., et al. Hmnr maintains the stemness and tumorigenicity of glioblastoma stem-like cells. *Cancer Res* 2014; 74: 3168–79.
 34. Huang Z, Cheng L, Guryanova OA, et al. Cancer stem cells in glioblastoma-molecular signaling and therapeutic targeting. *Protein Cell* 2010; 1: 638–55.
 35. Almenawer SA, Badhiwala JH, Alhazzani W, et al. Biopsy versus partial versus gross total resection in older patients with high-grade glioma: A systematic review and metaanalysis. *Neuro-Oncology* 2015; 17: 868-81.
 36. Ushio Y, Kochi M, Hamada J, et al. Effect of surgical removal on survival and quality of life in patients with supratentorial glioblastoma. *Neurologia Medico-Chirurgica (Tokyo)* 2005; 45: 454-60.
 37. D'amico RS, Englander ZK, Canoll P, Bruce JN. Extent of resection in Glioma-a review of the cutting edge. *World Neurosurgery* 2017; 103: 538-49.
 38. Li YM, Suki D, Hess K, Sawaya R. The influence of maximum safe resection of glioblastoma on survival in 1229 patients: Can we do better than gross-total resection? *J Neurosurg* 2016; 124: 977-88.
 39. Ishizuka M, Abe F, Sano Y, et al. Novel development of 5-aminolevulinic acid (ALA) in cancer diagnoses and therapy. *Int Immunopharmacol* 2011; 11: 358–65.
 40. Esteves S, Alves M, Castel-Branco M, Stummer W. A pilot cost-effectiveness analysis of treatments in newly diagnosed high-grade gliomas: The example of 5-aminolevulinic acid compared with white-light surgery. *Neurosurgery* 2015; 76: 552–62.

41. Stummer W. Factors confounding fluorescein-guided malignant glioma resections: Edema bulk flow, dose, timing, and now: Imaging hardware? *Acta Neurochir (Wien)* 2016; 158: 327–8.
42. Acerbi F, Broggi M, Eoli M, et al. Is fluorescein-guided technique able to help in resection of high-grade gliomas? *Neurosurgical Focus* 2014; 36: E5.
43. Orringer DA, Golby A, Jolesz F. Neuronavigation in the surgical management of brain tumors: Current and future trends. *Expert Rev Med Devices* 2012; 9: 491–500.
44. Southwell DG, Hervey-Jumper SL, Perry DW, Berger MS. Intraoperative mapping during repeat awake craniotomy reveals the functional plasticity of adult cortex. *J. Neurosurg* 2016; 124: 1460–9.
45. Eseonu CI, Rincon-Torroella J, ReFaey K., et al. Awake craniotomy vs. craniotomy under general anesthesia for perirolandic gliomas: Evaluating perioperative complications and extent of resection. *Neurosurgery* 2017; 81: 481–9.
46. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 392-401.
47. Jenkinson MD, Barone DG, Bryant A, et al. Intraoperative imaging technology to maximise extent of resection for glioma. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 1: CD012788.
48. Sanai N, Berger MS. Operative techniques for gliomas and the value of extent of resection. *Neurotherapeutics* 2009; 6: 478–86.
49. Kubben PL, ter Meulen KJ, Schijns OE, et al. Intraoperative MRI-guided resection of glioblastoma multiforme: A systematic review. *Lancet Oncol* 2011; 12: 1062–70.
50. St-Arnaud D, Paquin MJ. Safe positioning for neurosurgical patients. *AORN J* 2008; 87: 1156–68.
51. Danish SF, Burnett MG, Stein SC. Prophylaxis for deep venous thrombosis in patients with craniotomies: A review. *Neurosurg Focus* 2004; 17: E2
52. Feigl GC, Decker K, Wurms M, et al. Neurosurgical procedures in the semisitting position: Evaluation of the risk of paradoxical venous air embolism in patients with a patent foramen ovale. *World Neurosurg* 2014; 81: 159–64.
53. Hagan KB, Bhavsar S, Raza SM, et al. Enhanced recovery after surgery for oncological craniotomies. *J Clin Neurosci* 2016; 24: 10–6.

5. PEDIATRİK POPÜLASYONDA GLİOBLASTOM

Uzm. Dr. Elif BOLAT

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı

1. GİRİŞ

Çocukluk çağıında en sık görülen solid tümörler santral sinir sistemi tümörleridir. Erişkinlerde primer beyin tümörleri arasında meningiomlar ve glioblastom (GB)'ler büyük çoğunluğu oluştururken çocukluk yaş grubunda düşük dereceli gliomlar (DDG) ve medulloblastom gibi embriyonel tümörler daha sık görülür. Erişkin beyin tümörlerinin %75'i supratentoriyel alanda görülürken pediatrik tümörlerin %75'i posterior fossada yerleşir. Çocukluk çağı beyin tümörleri, serebellum, beyin sapı ve diensefalona yerleşim gösterme eğilimindedir (1).

Gliomlar, çocukluk çağıında en sık karşılaşılan beyin tümörleridir. Histopatolojik ve terapötik açıdan bakıldığında serebellar pilositik astrositomlar gibi, total rezeksiyon sonrası genellikle kütle sonuçlanan düşük dereceli tümörlerin yanı sıra diffüz intrinsik pons gliomu (DIPG) gibi fatal yüksek dereceli tümörleri kapsayan heterojen bir gruptur. Çocukluk çağıında DDG arasında en sık görüleni pilositik astrositomdur ve bu grup tümörlerin %85'ini oluşturur. Pilositik astrositomlar Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Derece1 tümörlerdir ve esas olarak serebellum ve hipotalamik/kiazmatik bölge yerleşimlidirler. Kalan DDG'lerin büyük çoğunluğu Derece2 tümörler olan diffüz astrositomlar (DA) ve pleomorfik ksantoastrositomlar (PXA)'dır. Diffüz oligodendrogliom ve oligoastrositomlar çocuklarda nadir görülür. Yüksek dereceli gliomlar (Derece3 ve 4), DDG'lerden histolojik olarak, Derece3 ve 4'lerden

canlı mitotik aktivite ve nükleer pleomorfizm varlığı, Derece4 tümörlerden (Glioblastoma) ise ek olarak mikrovasküler proliferasyon ve nekroz varlığı ile ayrılırlar (2).

GB erişkinlerde en sık ve en fatal primer beyin tümörüdür. Çocuklarda ise, santral sinir sistemi tümörlerinin en sık görülen solid tümörleri olmasına ve bu tümörlerin %40-50'sini astrositik tümörler oluşturmasına rağmen, primer santral sinir sistemi tümörlerinin ancak %3-15'ini oluşturmaktadır. Bu nadir görülme durumu, pediatrik GB'lerin tam anlamıyla deşifre edilmesine engel teşkil etmektedir. Pediatrik GB'ler için ortalama sağkalım 13-73 ay arasında değişir ve 5 yıllık sağkalım %20'den azdır (3,4).

2. EPİDEMİYOLOJİ

Santral sinir sistemi (SSS) tümörleri, lösemiden sonra çocukluk çağının en sık görülen ikinci tümörü ve en sık görülen solid tümördür (5). Yukarıda da belirtildiği gibi astrositik tümörler, çocuklarda SSS tümörlerinin %40-50'sini oluşturmasına rağmen yüksek dereceli gliomlar göreceli olarak nadirdir. Çalışmalarda daha geniş örneklem boyutu elde edebilmek amacıyla genellikle pediatrik GB'ler (Derece4) ve anaplastik astrositomlar (Derece3) birlikte değerlendirildiğinden, pediatrik GB'nin gerçek insidansını tespit etmek kolay olmamaktadır. Pediatrik yaş grubu tanımlaması ile ilgili de fikir birliği bulunmamaktadır. Çalışmaların çoğu pediatrik yaş grubu üst yaş sınırı için 18'i kabul ederken bazı çalışmalarda üst sınır 16, bazılarında ise 21 olarak kabul edilebilmektedir. Çoğu çalışma pediatrik yüksek dereceli gliom insidansını %8-12 olarak bildirirken yalnızca GB'ler göz önünde bulundurulduğunda insidans %3-15 arasında değişebilmektedir (6,7).

Pediyatrik GB'ler, in utero bildirilen olgular olmakla birlikte, sıklıkla yaşamın ikinci dekadında görülmektedir; en yüksek insidans 15-19 yaşları arasındadır (7).

Pediyatrik GB'ler, beyin sapı hariç tutulduğunda, en sık supratentoriyel alanda görülür (8,9). Primer spinal kord yüksek dereceli gliomları, tüm pediyatrik yüksek dereceli gliomlarının yalnızca %3'ünü oluşturur. Supratentoriyel alanda %50 oranında serebral hemisferler etkilenir. Talamus, korpus kallozum, hipotalamus gibi derin orta hat yapılarının tutulumu nadirdir. İnfratentoriyel kompartmanda serebellum oldukça nadir bir yerleşim yeridir (%1-2). Beyin sapı intrinsik tümörleri arasında yüksek dereceli gliomlar %20'lik bir oranı oluşturmaktadır (6,10,11).

Pediyatrik GB'ler, diğer yaş grupları ve sistemlere ait malignitelerle benzer şekilde multifaktöriyel bir hastalık grubudur. İyonize radyasyon maruziyeti, tümörögenizde etkili bir faktördür. Nörofibromatozis-1, Li-Fraumeni Sendromu ve Turcot Sendromu'nun çocuklarda yüksek dereceli gliom birlikteliği ile ilişkili olduğu da bilinmektedir (12).

3. PATOLOJİ VE MOLEKÜLER BİYOLOJİ

Glioblastoma, santral sinir sisteminin ana glial yapıtaşı olan astrositlerden köken alır. Pediyatrik GB'lerin gross ve mikroskopik özellikleri erişkin GB'den farklı değildir. Radyolojik görüntülemelerde veya cerrahi esnasında her ne kadar iyi sınırlı görünümü olabilse de oldukça infiltratif tümörlerdir. Genellikle kolay dağılan, sarımsı pembe renkli, vaskülarize tümörlerdir. Tümör içerisinde tromboze damarların görülmesi oldukça karakteristiktir. Kitle içerisinde hemoraji veya nekroz alanları görülebilir. Kalsifik içerik görülmesi nadirdir; özellikle sekonder GB'lerde görülebilir (8,9). Ekstrakraniyal uzak metastaz hemen hemen hiç görülmezken beyin içerisinde veya

leptomeningitlerde sekonder disseminasyon yaklaşık %17 hastada görülebilir (13).

Glöblastomun histopatolojik açıdan dört önemli özelliği vardır; hipersellülerite, nükleer atipi, psödopalizad nekroz ve vasküler endotelial hücre proliferasyonu (14). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 3 GB varyantı kabul edilmiştir: dev hücreli GB, gliosarkom ve en son kabul edilen epitelooid GB. Dev hücreli GB ve gliosarkom çocuklarda göreceli olarak daha nadirken, geniş eozinofilik hücreler, belirgin melanoma benzer nükleuslar ve sıklıkla rabdooid hücrelerle karakterize epitelooid GB çocuklarda daha sık görülür. Bu tümörler orta hatta ortaya çıkma eğilimindedir ve tipik olarak BRAF V600E pozitif immünreaktivitesi gösterirler. Bu pozitiflik tümörün orijininin daha önceden var olan düşük dereceli prekürsörden olduğunu gösterir. Primitif nöroektodermal komponentleri olan GB, küçük hücreli GB ve granüler hücreli GB gerçek varyantlar olmamakla birlikte DSÖ tarafından kabul edilen spesifik paternlerdir. Primitif nöroektodermal komponentleri olan GB yüksek BOS yayılım riski ile ilişkilidir. Diğer iki patern ise tümör içerisinde nekroz olmamasına rağmen kötü prognoza işaret eder (15).

Beyin tümörleri, DSÖ tarafından 2016'da yeniden gözden geçirilmiştir. Halihazırda GB İzositrat Dehidrogenaz (İDH) gen mutasyon durumuna göre sınıflandırılmıştır. Bu duruma göre GB, İDH mutasyon pozitif tip ya da negatif (vahşi tip) olabilir. İDH mutasyon pozitif grup sekonder GB'leri temsil ederken vahşi tip GB, genellikle ileri yaşta ortaya çıkan de novo lezyonları temsil eder. Pediatrik GB'leri de içeren yüksek dereceli gliomlar üzerine yapılan çalışmalar, özellikle küçük çocuklarda İDH mutasyonunun oldukça düşük oranda olduğunu bildirmektedir. Dolayısıyla pediatrik GB'ler hemen her zaman İDH vahşi

tip olarak görülmektedir. İDH mutasyonunun negatif olması tedavi sonuçlarını olumsuz yönde etkilemektedir (16,17).

Altta yatan genetik değişiklikler söz konusu olduğunda, günümüzde pediatrik GB'lerde, erişkin GB'lerin tipik özelliği olan epitelyal growth faktör reseptör (EGFR) mutasyonu veya fosfataz tensin homolog (PTEN) delesyonundan ziyade p53 mutasyonu/overekspresyonun daha yüksek oranda görüldüğü iyi bilinmektedir. P53 mutasyonu, 3 yaş altı GB'li çocuklarda belirgin olarak sıktır (18). ATRX mutasyonu, genellikle p53 mutasyon varlığında bir kısım pediatrik GB olgusunda bildirilmiştir. Bu mutasyon daha büyük çocuklarda görülmekte ve prognozu olumlu yönde etkilemektedir (19).

Son dönemde yapılan çalışmalar, pediatrik yüksek dereceli gliom hastalarının DNA'larında histon mutasyonlarını (H3.3) ortaya koymuştur. Yirmi yedinci pozisyonda lizin yerine metiyoninin geçtiği H3K27M varyantı, pediatrik yüksek dereceli gliomlarda özel bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Ek olarak, görece daha büyük çocuklarda, H3.3 nükleik asidinde 34. pozisyonda glisinine yerine valin veya arjininin geçtiği mutasyon (G34V/R) sıklıkla görülebilmektedir. H3K27M varyantı kötü prognozla ilişkilendirilirken G34V/R mutasyonunda prognostik sonuçların dahi iyi olduğu kanısına varılmıştır (20).

Vasküler endotelial growth faktör (VEGF), sıklıkla erişkin GB hücreleri tarafından salgılanır. Artmış vaskülariteden, tümör progresyonundan ve GB'nin infiltrasyon kapasitesinden sorumludur. Anti-VEGF (Bevacizumab), erişkin GB'lerinde sıklıkla kullanılmaktadır. VEGF ekspresyonu pediatrik GB'lerde göreceli olarak daha azdır. Dolayısıyla çocuklarda anti-VEGF tedavinin etkinliği oldukça düşüktür. Son dönemde yapılan çalışmalarda

pediatrik yüksek dereceli gliomlarda PDGFRA somatik mutasyonları da bildirilmiştir. Anti-PDGFRA tedavisi, reseptör tirozin kinaz inhibitörü İmatinib şeklinde karşımıza çıkmaktadır (21). Pediatrik GB'lerde, tanımlanan bu moleküler değişiklikler dışında, 1q geninde eklentiler ve 16q ve 4q genlerinde kayıplar yüksek oranda görülebilmektedir. 1p19q kodelesyonları oligodendroglial kökenin karakteristiğidir. Özellikle sekonder GB'ler, 1p veya daha sıklıkla 19q kollarında parsiyel delesyona sahip olabilirler ve bu durum iyi prognozla ilişkilendirilmiştir. Bu GB'ler nadirdir ve DSÖ 2007 sınıflandırmasında oligodendroglial komponenti olan GB'ler olarak anılmıştı. Metilguanin DNA metiltransferaz (MGMT) metilasyon durumu GB'lerde önemli prognostik değere sahiptir. MGMT'nin inaktivasyonu, genellikle, tümörlerin kemoterapiye olumlu yanıtıyla koreledir. Pediatrik GB'lerde MGMT ekspresyonu üzerine yapılan çalışmalar, çocuklarda promoter metilasyon durumunda küçük değişiklikler olduğunu ortaya koymuştur. Bazı çalışmalar çocuklardaki tümörlerde MGMT fazla ekspresyonu olduğunu açığa çıkarmıştır ve bu durum çocuklarda erişkinlerle karşılaştırıldığında Temozolamid'in daha düşük etkinliğe sahip olmasını açıklayabilmektedir (22,23).

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

GB kliniği oldukça değişken ve büyük oranda non-spesifiktir. Semptomların süresi genellikle kısadır (birkaç ay). En sık klinik tablo artmış intrakraniyal basıncı gösteren baş ağrısı, kusma, diplopi gibi belirtilerden oluşur. GB olan çocuklar, genellikle intratümöral hemoraji nedeniyle ortaya çıkabilen akut nörolojik kötüleşme ile prezente olabilirler. GB'de epileptik nöbet insidansı yaklaşık %30'dur ve frontotemporal yerleşimli lezyonlarda ve sekonder GB'lerde daha sık olma eğilimindedir (4,9).

Nörolojik defisitler, kraniyal sinir disfonksiyonları veya serebellar semptomlar gibi fokal semptomlar, lezyonun yerine göre ortaya çıkar. Preoperatif dönemde hastada nörolojik defisit varlığının postoperatif prognozu olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir (24). İnfantlar ve küçük çocuklar, gelişme geriliği, letarji, kusma, makrosefali gibi belirtilerle ortaya çıkabilir. GB gibi bir hastalıkta fonksiyonel durumu değerlendirmek kritik önem taşır. Erişkinlerde olduğu gibi, beyin tümörü olan çocuklarda hem preoperatif dönemde hem de tedavi sonrası dönemde fonksiyonel durumu değerlendirmek için kullanılan bazı skalalar vardır. Karnofsky performans skalası, sıklıkla kullanılan skalaların başında gelir. Yine nörolojik fonksiyon skalası çocuklarda diğer bir değerlendirme skalasıdır (6).

5. GÖRÜNTÜLEME

Nörogörüntüleme, GB'nin tanısında, tedavisinde ve prognozunun belirlenmesinde önemli rol oynar. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme radyolojik değerlendirmenin temelini oluşturur. BT'de ve MR'nin konvansiyonel sekanslarında bu tümörler düzensiz şekilli, heterojen kontrast tutulumu gösteren, belirgin periferik ödeme sahip kitleler olarak görülür. Nekroz ve hemoraji de sıklıkla görülür. Ayırıcı tanıda metastaz, lenfoma, beyin absesi akılda tutulmalıdır. Kontrastlı tomografi genellikle karakteristik olmasına rağmen MR görüntüleme, cerrahi ve radyoterapi planlaması için daha ayrıntılı bilgiler verir. MR spektroskopi, tümör bölgesinde tipik olarak kolin piki ve azalmış N-asetil aspartat seviyesi gösterir. Nekroz alanlarında bu değişiklikler görülmez. Diffüzyon ağırlıklı görüntülerde difüzyon kısıtlaması görülebilir. Kontrastlı görüntüler tümörün kan-beyin bariyer bozukluğu olan kısımlarını belirlerken FLAIR görüntüler kontrast tutmayan

ve ödematöz kısımları belirgin bir şekilde ortaya koyar. Fonksiyonel MR, traktografi gibi teknikler, özellikle fonksiyonel beyin alanlarındaki veya bu alanlara yakın lezyonlar için cerrahi rezeksiyon planlamasında oldukça yardımcıdır. Perfüzyon MR görüntüleri rutin olarak kullanılsa da yüksek dereceli gliomlar için karakteristik bir özellik olan, tümör içerisinde artmış vaskülariteyi gösterir (25).

Görüntülemenin bir diğer önemli rolü de tedaviye yanıtın değerlendirilmesidir. Volümetrik MR ile eksizyonun genişliği saptanabilir. McDonald's ve RANO kriterleri gibi yanıt değerlendirme kriterleri tedavi sonrası görüntülemelere dayanmaktadır. Bu bağlamda görüntüleme yöntemleri, yüksek dereceli gliomlarda 'psödoprogresyon' ve 'psödoyanıt' olmak üzere iki ilginç radyolojik fenomenin gerçek doğasını deşifre etmede önemli rol oynar (25). Psödoprogresyon, tipik olarak, kemoradyasyondan 3 ay sonra ortaya çıkar ve yanlışlıkla tümör progresyonu gibi değerlendirilebilir. MR spektroskopisi, difüzyon ağırlıklı MR, pozitron emisyon tomografi (PET) ve perfüzyon ağırlıklı MR gibi çeşitli nörogörüntüleme modaliteleri bu sahte radyolojik bulgunun gerçek doğasını açığa çıkarabilmektedir. Gerçek tümör progresyonunda MR spektroskopide yüksek kolin, kolin: kreatinin >2 ve düşük N-asetil aspartat pikleri ile görülen tipik metabolit profili, difüzyon ağırlıklı görüntülerde difüzyon kısıtlaması mevcuttur. PET ve perfüzyon ağırlıklı MR'de hipermetabolizma ve ilgili alanda artmış kan akımı gerçek tümör progresyonuna işaret eder. Psödoyanıt ise anti-VEGF tedavisinin (Bevacizumab) oldukça erken döneminde (bazen 24 saat sonunda) ortaya çıkan, tümör halen orada olduğu halde kontrastlı görüntülerde kontrast tutulumu olmaması ile karakterizedir. Psödoyanıt durumu T2 flair ve difüzyon ağırlıklı görüntülerde saptanır. T2 flair görüntülerde

kontrast tutmayan tümör hiperintens alan olarak görülürken şüphelenilen alanda persistan difüzyon kısıtlaması rezidüel tümör dokusu için diagnostiktir (26).

6. TEDAVİ

6.1 Cerrahi

Erişkin GB'de maksimum cerrahi rezeksiyon ve sonrasında uygulanan kemoradyoterapi halen en iyi tedavi seçeneğidir. Pediatrik GB'de de maksimum tümör rezeksiyonu hem progresyonsuz sağkalım hem de genel sağkalım üzerine en belirleyici faktördür (4,7,27). Bununla birlikte rezeksiyon genişliği tümör yerleşimiyle yakından ilişkilidir. Beyin sapı, supratentoriyel orta hat, fonksiyonel alanlara yakın yerleşimli tümörleri nörolojik defisiti yaratmaksızın total eksize etmek sıklıkla güçtür. Tanı için doku elde etmenin yanında cerrahi rezeksiyon kitle etkisini azaltır ve adjuvan tedavinin etkisini potansiyalize eder. İntraoperatif olarak kullanılan çeşitli görüntüleme teknikleri (nöronavigasyon, intraoperatif ultrason, intraoperatif MR, intraoperatif kortikal haritalama, vb) tümör eksizeyonunun sınırlarının genişlemesine peroperatif olarak katkıda bulunur (4,28).

6.2 Radyoterapi

Radyoterapi (RT) pediatrik GB'nin kapsamlı tedavi şemasının ayrılmaz bir parçasıdır. Genellikle RT dozları 5-6 haftalık fraksiyone şekilde 50-60 Gy arasındadır. RT, gelişmekte olan beyin üzerine hasar verici etkilerle nörokognitif komplikasyonlara yol açabilir. Ayrıca yaşamın erken dönemlerinde gelişen tümörler RT'ye daha az yanıt vermektedir. Bu nedenle rutin olarak 3 yaş üzeri çocuklarda uygulanır. Çocukluk döneminde kraniyal irradyasyonun uzun dönem sekelleri arasında endokrin bozukluklar, nörokognitif bozukluklar, psikososyal ve davranışsal bozukluklar, ototoksikite, gelişim

anormallikleri, sekonder malignite gelişimidir. Son dönemde bu hastalarda RT'nin uygulanım yolunda değişikliğe gidilmektedir. Önceden RT protokolleri, tüm beyin RT ve ek olarak tümör yatağına ve 2cm periferine boost şeklinde uygulanmaktaydı. Ancak teknolojik ilerlemelerle ve tümör sınırlarının tam olarak ortaya konulabilmesiyle günümüzde RT 3 boyutlu konformal tekniklerle yürütülmektedir. Konformal RT teknikleri arasında yoğunluk ayarlı RT, stereotaktik RT ve proton beam RT yer alır (6).

6.3 Kemoterapi

Kemoterapi, erişkin GB'de kapsamlı tedavinin önemli ve ayrılmaz bir parçasını oluşturur. Pediatrik hastalarda bu durum geçerli değildir. Stupp ve ark tarafından yapılan çalışmada, erişkin GB'de adjuvan Temozolamid'in (TMZ) progresyonsuz ve genel sağkalım üzerine olumlu etkisi gösterilmiş ve bu çalışma GB'de TMZ kullanımı için öncü çalışma olmuştur (8). Bu çalışmada 5 yıllık genel sağkalım TMZ kolu için %9,8 iken tek başına RT kolu için %1,9 olarak belirtilmişti. Bu çalışma ile, erişkin GB'de eş zamanlı ve adjuvan TMZ standart tedavi şemasına girmiştir. Bununla birlikte Stupp çalışması pediatrik GB'leri kapsamamaktaydı. Çoğu çalışma TMZ kemoterapisinin çocuklarda sağkalım üzerine etkisinin olmadığını gösterirken son dönemde yapılan bir çalışma aksini bildirmiştir. Hastada MGMT promoter metilasyonunun var oluşu TMZ aktivitesini çocuklarda dahi potansiyalize etmektedir. Çalışmaların sonuçlarındaki belirsizlik nedeniyle pediatrik GB olgularının tedavisinde rutin TMZ kullanımı tartışmalıdır (29).

6.4 Anti-anjiyogenez İnhibitörleri

Pediatrik GB'ler, erişkinlere benzer şekilde VEGF salgırlarlar. Bununla birlikte anti-VEGF tedavisi

(Bevacizumab) ile yapılan klinik çalışmalar çocuklarda yüz güldürücü olmamıştır. İrinotecan ve Bevacizumab kombinasyonunu uygulayan çalışmalarda da sonuçlar üzerine olumlu etki görülememiştir (30).

6.5 Moleküler Hedef Tedavi

Yakın zamanda genel olarak gliomların ve spesifik olarak pediatrik yüksek dereceli gliomların moleküler biyolojisi üzerine odaklanılması, direkt moleküler hedeflere yönlenen bazı ajanların geliştirilmesi fikrini doğurmuştur. Bu ajanlar arasında İmatinib (anti-PDGFR), Erlotinib, Gefitinib (anti-EGFR), Tipifarnib (farnesiltransferaz inhibitörü) gibi monoklonal antikörler yer alır. Bu ajanların çoğu halen deney aşamasındadır ve henüz beklentileri tam anlamıyla karşılamamıştır. Umulan başarının olmamasının önde gelen nedenlerinden biri bu tümörlerde, eş zamanlı olarak birkaç tümöral yolağın birden rol oynamasıdır (6,31).

7. SONUÇLARI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Pediatrik GB'de genel sağkalım 10-73 ay arasında değişmektedir. Uzun dönem sonuçları belirleyen faktörler üzerine halen çalışmalar devam etse de bazı belirli faktörlerin pediatrik GB'lerde sağkalım üzerine etkili olduğu halihazırda bilinmektedir.

Demografik faktörlerden hastanın 5 yaş altı olması ve kadın cinsiyet; klinik faktörlerden semptomların uzun süredir var olması, nöbetle prezentasyon, preoperatif dönemde nörolojik defisit olmaması, preoperatif performans durumunun iyi olması; radyolojik olarak tümörün yüzeyel ve iyi sınırlı olması, yoğun dem ve kontrast tutulumunun olmaması; patolojik faktörlerden nekroz olmaması, epiteloid/dev hücreli varyantlar; moleküler genetik faktörlerden IDH mutasyon varlığı, MGMT promoter metilasyon varlığı, P53 fazla

ekspresyonu, PTEN delesyonu, BRAF/ATRX/G34V/R mutasyonları varlığı; tedavi ilişkili faktörlerden gros total tümör eksizyonu, kemoradyoterapi, tüm tedavi rejiminin tamamlanması, uzun sağkalımla ilişkilendirilen faktörlerdir. Bildirilen tüm faktörlerin içerisinde cerrahi tümör rezeksiyonunun genişliği en güçlü sonuç belirleyici faktör olduğu kabul edilmektedir (6).

Kaynaklar

1. Baker S, Ellison D, Gutmann D. Pediatric Gliomas as Neurodevelopmental Disorders. *Glia* 2016;64:879-95.
2. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007;114(2):97-109.
3. Perkins SM, Rubin JB, Leonard JR, Smyth MD, et al. Glioblastoma in children:A single-institution experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80:1117–21
4. Das KK, Mehrotra A, Nair AP, et al. Pediatric glioblastoma: Clinicoradiological features and factors affecting the outcome. *Childs Nerv Syst.* 2012;28:2055–62
5. Staneczek W, Jänisch W. Epidemiology of primary tumors of the central nervous system in children and adolescents. A population-based study. *Pathologe.* 1994;15:207–15
6. Das KK, Kumar R. Pediatric glioblastoma. In: De Vleeschouwer S, ed. *Glioblastoma.* Brisbane; Australia, 2017;pp297-312
7. Nikitovic´ M, Stanic´ D, Pekmezovic´ T, et al. Pediatric glioblastoma: A single institution experience. *Childs Nerv Syst.* 2016;32:97–103.
8. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352:987–96.
9. Milano GM, Cerri C, Ferruzzi V, et al. Congenital glioblastoma. *Pediatr. Blood Cancer.* 2009;53:124–6.

10. Fangusaro J. Pediatric high grade glioma: A review and update on tumor clinical characteristics and biology. *Front Oncol.* 2012;2:105.
11. Neglia JP, Robison LL, Stovall M, et al. New primary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:1528–37.
12. Sgouros S, Fineron PW, Hockley AD. Cerebellar astrocytoma of childhood: Long-term follow-up. *Childs Nerv Syst.* 1995;11(2):89–96.
13. Singh G, Mehrotra A, Sardhara J, et al. Multiple glioblastomas: Are they different from their solitary counterparts? *Asian J Neurosurg.* 2015;10:266–71.
14. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: A summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131:803–20.
15. Yan H, Parsons DW, Jin G, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med.* 2009;360:765–73.
16. Pollack IF, Hamilton RL, Sobol RW, et al. IDH1 mutations are common in malignant gliomas arising in adolescents: A report from the Children's Oncology Group. *Childs Nerv Syst.* 2011;27:87–94.
17. Pollack IF, Finkelstein SD, Woods J, et al. Expression of p53 and prognosis in children with malignant gliomas. *N Engl J Med.* 2002;346:420–7.
18. Suri V, Das P, Pathak P, et al. Pediatric glioblastomas: A histopathological and molecular genetic study. *Neuro Oncol.* 2009;11:274–80.
19. Simon JA, Kingston RE. Mechanisms of polycomb gene silencing: Knowns and unknowns. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2009;10:697–708.
20. Wu G, Broniscer A, McEachron TA, et al. Somatic histone H3 alterations in pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas and non-brainstem glioblastomas. *Nat Genet.* 2012;44:251–3.
21. Raymond E, Brandes AA, Dittrich C, et al. Phase II study of imatinib in patients with recurrent gliomas of various histologies: A European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group study. *J Clin Oncol.* 2008;26:4659–65.
22. Lee JY, Park CK, Park SH, et al. MGMT promoter gene methylation in pediatric glioblastoma: Analysis using MS-MLPA. *Childs Nerv Syst.* 2011;27:1877–83.
23. Cervoni L, Celli P, Salvati M, Palma L. Supratentorial glioblastoma in children: A series of 27 surgically treated cases. *Childs Nerv Syst.* 1993;9:7–9.

24. Huang RY, Neagu MR, Reardon DA, Wen PY. Pitfalls in the neuroimaging of glioblastoma in the era of antiangiogenic and immuno/targeted therapy—Detecting illusive disease, defining response. *Front Neurol.* 2015;6:33.
25. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: Response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol.* 2010;28:1963–72.
26. Wangaryattawanich P, Hatami M, Wang J, et al. Multicenter imaging outcomes study of The Cancer Genome Atlas glioblastoma patient cohort: Imaging predictors of overall and progression-free survival. *Neuro Oncol.* 2015;17:1525–37.
27. Adams H, Adams HH, Jackson C, et al. Evaluating extent of resection in pediatric glioblastoma: A multiple propensity score-adjusted population-based analysis. *Childs Nerv Syst.* 2016;32:493–503.
28. Aibaidula A, Zhao W, Wu JS, et al. Microfluidics for rapid detection of isocitrate dehydrogenase 1 mutation for intraoperative application. *J Neurosurg.* 2016;124:1611–8.
29. Narayana A, Kunnakkat S, Chacko-Mathew J, et al. Bevacizumab in recurrent high-grade pediatric gliomas. *Neuro Oncol.* 2010;12:985–90.
30. Turner CD, Chi S, Marcus KJ, et al. Phase II study of thalidomide and radiation in children with newly diagnosed brain stem gliomas and glioblastoma multiforme. *J Neurooncol.* 2007;82:95–101.
31. Warren K, Jakacki R, Widemann B, et al. Phase II trial of intravenous lobradimil and carboplatin in childhood brain tumors: A report from the Children's Oncology Group. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2006;58:343–7.

6. OMURİLİK GLİOBLASTOMUNA CERRAHİ YAKLAŞIM

Uzm. Dr. Emre ÇALIŞKAN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı

1. GİRİŞ

Spinal tümörler, tedavi edilmediklerinde sakatlık oranlarının yüksek olması ancak erken tanı ve uygun cerrahi yaklaşım ile olumlu sonuçlar alınması nedeni ile beyin ve sinir cerrahisinin ilgi odağı olmuştur. Günümüzde teknolojik gelişmelere bağlı olarak artan cerrahi teknik kapasite, cerrahi sonrası uygulanan adjuvan tedaviler ve uygun rehabilitasyon teknikleri ile spinal tümörlerin neden olduğu ölüm ve sakatlık oranları azalmıştır.

Yerleşim yerlerine göre spinal tümörlerin sınıflandırılması, tanı ve tedavinin planlanmasında kolaylık sağlar. Spinal tümörlerin duramater ile ilişkisi göz önüne alınarak bir sınıflama yapılacak olursa spinal tümörler, ekstradural ve intradural olarak iki grup halinde değerlendirilirler. Intradural spinal tümörler ise intramedüller ve ekstramedüller olarak gruplandırılırlar. Tüm spinal tümörlerin %55'i ekstradural, %40'ı intradural ekstramedüller, %5'i ise intradural intramedüller yerleşimli tümörlerdir (1,2).

Ekstradural tümörlerin büyük bölümünü, metastatik tümörler geri kalanını ise primer spinal tümörler oluştururken; intradural ekstramedüller spinal tümörlerin ise büyük bölümünü nörofibromalar ve meningiomalar oluştururlar. (1,2) Tüm yaş gruplarında intradural intramedüller spinal tümörlerin ise %80'ini omurilik gliomları oluştururlar. Omurilik gliomlarının ise %60-70'ini ependimomlar, %30-40'ını astrositomlar, %3-8'ini ise daha nadir görülen

gangliogliom, lenfoma, hemanjioblastom, melanoma gibi tümörler oluştururlar (3-5).

Spinal astrositomlar, çocuklarda en sık görülen intramedüller tümörler olup erişkinlerde ependimomlardan sonra ikinci sıklıkla görülen intramedüller tümörlerdir. Astrositomlar genellikle soliter tümörlerdir. Ayrıca intramedüller astrositomlar, Nörofibromatozis Tip 1 ve Tip 2 hastaları diğer spinal tümörlerle birlikte görülebilirler. Omurilik astrositomları, infiltratif tümörler olup radikal eksizyonları genellikle mümkün değildir (6,7).

Bu bölümde omurilik glioblastomlarının genel epidemiyolojik, klinik, radyolojik ve genetik özelliklerine, cerrahi tedavisine ve sağkalım oranlarına değinilecektir.

2. EPİDEMİYOLOJİ

Spinal kord gliomlarının insidansı 0.22 olgu/ 100.000/ yıl iken Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 850-1700 olgu, primer omurilik gliomu tanısı almaktadır (5,8).

Primer omurilik astrositomları, tüm spinal tümörlerin yaklaşık %7,5'ini oluştururlarken, literatürde bildirilmiş omurilik glioblastomu tanısı almış olgu sayısının yaklaşık 200 ile sınırlı olduğu göz önüne alındığında, primer omurilik glioblastomların tüm omurilik gliomlarının yaklaşık %1,4'ini ve serebral glioblastomlar da dahil edildiğinde tüm glioblastomların %0,2'sini oluşturduğu görülür (8,9).

Omurilik glioblastomu tanısını almış olguların ortalama yaşı 22 (0-76)'dir. Serebral glioblastom tanısı almış olguların yaş ortalamasının, omurilik glioblastomu tanısı almış olgulardan daha yüksek olması dikkat çekici bir özelliktir. Omurilik glioblastomu, erkeklerde kadınlara oranla biraz daha fazla görülür. Literatürdeki 135 olgu değerlendirildiğinde erkek olguların oranı; %53, kadın olguların oranı ise %47 olarak bulunmuştur (10).

3. OMURİLİK ASTROSİTOMLARININ SINIFLANDIRILMASI

Omurilik astrositomları, astrositik glial hücrelerden köken alan tümörler olup DSÖ'nün (Dünya Sağlık Örgütü) 2016 yılında santral sinir sistemi tümörleri sınıflandırmasında tümörlerin hem histolojik hem de moleküler özelliklerinin kullanıldığı değişiklikler yapmıştır. DSÖ-2016 sınıflamasına göre omurilik astrositomları derece I, II, III ve IV olmak üzere derecelendirilmişlerdir. Ancak tümörün moleküler özellikleri, omurilik astrositomların derecelendirilmesinde serebral astrositomların derecelendirilmesine göre kesinlik kazanmamıştır. Güncel olarak kabul gören omurilik astrositomlarının sınıflandırması Tablo-1'de özetlenmiştir. Düşük dereceli tümör kavramı, derece I ve II tümörler için yüksek dereceli tümör kavramı ise derece III ve IV tümörler için kullanılır (11).

Tablo-1. Omurilik astrositomlarının DSÖ-2016 sınıflaması. Derece I ve II tümörler, düşük dereceli tümörler; derece III ve IV tümörler ise yüksek dereceli tümörler olarak değerlendirilirler.

DSÖ-2016 Derece I	DSÖ-2016 Derece II	DSÖ-2016 Derece III	DSÖ-2016 Derece IV
Pilositik astrositom	IDH wild tip diffüz astrositom	IDH wild tip anaplastik astrositom	IDH wild tip glioblastom
Subependimal dev hücreli astrositom	IDH mutant tip diffüz astrositom	IDH mutant tip anaplastik astrositom	IDH mutant glioblastom
	Pleomorfik ksantoastrositom	Anaplastik pleomorfik ksantoastrositom	H3 K27M mutant diffüz orta hat gliomu

IDH: İzositrat dehidrogenaz

4. GENETİK VE MOLEKÜLER ÖZELLİKLER

Omurilik gliomların genetik ve moleküler özellikleri ile ilgili literatürde az sayıda çalışma olmakla birlikte, H3K27M mutasyonu en sık rastlanan genetik mutasyondur. H3K27M mutasyonu, daha önce orta hat gliomlarında tanımlanmış olup omurilik gliomlarında kötü prognozun göstergelerinden biri olarak sayılabilir. Tanımlanan diğer mutasyon ise H3F3A mutasyonudur ve genç olgularda daha sık görülürken, ileri yaşta daha nadirdir. p53, p16, ATRX, PTEN, IDH mutasyonları daha önce tanımlanmış diğer mutasyonlardır. EZH2 gen defektinin ise yüksek dereceli omurilik gliomların gelişiminde rol oynadığı düşünülmekte ve gen tedavisi için aday olarak görülmekte olup bu konu ile ilgili çalışmalar sürdürülmektedir (12,13).

5. KLİNİK ÖZELLİKLER

Omurilik astrositomların semptomları, tümörün lokalizasyonu, büyüme paterni, volümü ve derecesi ile yakın ilişkilidir. İntramedüller tümörlerde en sık izlenen semptomlar; ağrı, yürüyüş ataksisi, motor güçsüzlük, duyu kusuru ve sfinkter problemleridir. Ancak spinal kord glioblastomu gibi malign tümörler, tümörün hızlı büyümesine ve spinal kord invazyonuna bağlı olarak ağrıdan ziyade hızlı gelişen motor güçsüzlüğe neden olabilir. Omurilik glioblastomunda, semptomların başlaması ile sağlık merkezine başvuru süresi benign karakterli tümörlere göre daha kısadır. Bunun nedeni benign karakterli tümörlerde ağrı ve duyu kusuru ön plandayken malign karakterli tümörlerde hızlı gelişen bir motor güçsüzlüğün ön planda olması, olguların ağrıyı ve duyu kusurunu daha uzun süre tolere etmesi, motor güçsüzlük gelişmesi durumunda ise zaman kaybetmeden sağlık merkezine başvurmasıdır (14,15).

6. TANI

Kontrastlı Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), intramedüller tümörlerin tanısında olduğu gibi omurilik glioblastomu için de altın standart tanı yöntemidir. MRG, tümörün hangi vertebra seviyesinde lokalize olduğunu, tümörün alt ve üst sınırlarını, spinal kord ile ilişkisini, tümörün solid ya da kistik olduğunun belirlenmesinde önemli bir görüntüleme yöntemidir. Ayrıca kontrastlı spinal MRG, tümörün tedavi sonrasında izleminde, cerrahi sonrası erken dönemde eksizyon miktarının, postoperatif dönemde gelişebilecek olan kanama ve enfeksiyon gibi komplikasyonların belirlenmesinde kullanılmaktadır (7).

Omurilik glioblastomu, T2 ağırlıklı MRG'de yüksek sinyalli, postkontrast T1 ağırlıklı görüntülerde ise heterojen kontrast tutan ekspansil, infiltratif bir lezyon olarak izlenir. Ancak omurilik glioblastomunun karakteristik bir kontrast tutuluşu olmadığı için diğer spinal patolojilerle özellikle transvers miyelit ve diğer intramedüller tümörler ile ayırıcı tanısında zorluk yaşanabilir. MRG'de kistik bir lezyonun görülmesi genellikle yüksek dereceli bir gliomu, sprints izlenmesi ise düşük dereceli bir gliomu düşündürür. Bunun nedeni düşük dereceli gliomların, yüksek dereceli gliomlara göre spinal kordu daha az infiltre etmesi ve daha çok beyin omurilik sıvısının (BOS) akışını engelleyerek sprints oluşumuna neden olmasıdır (14,16,17).

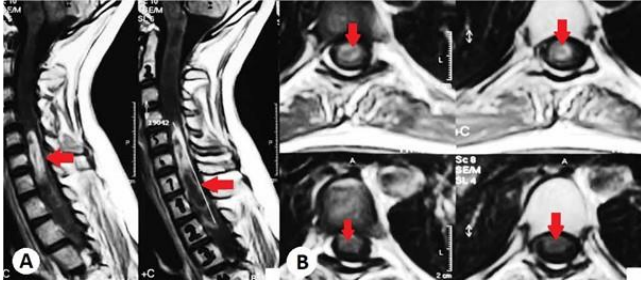
Difüzyon tensör görüntüleme ve perfüzyon MRG azalmış fraksiyonel anizotropi (FA) ve artmış göreceli serebral kan hacmi ile tanıda yardımcı olabilir (18).

Bilgisayarlı tomografi ve iki yönlü direk grafiler ise operasyon öncesi omurganın durumunun belirlenmesinde, instabilite araştırılmasında, postoperatif dönemde yeni gelişen instabilitenin belirlenmesinde yardımcı görüntüleme yöntemleridir.

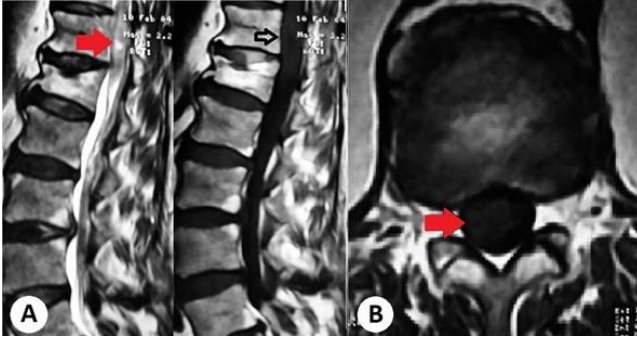
MRG, omurilik gliblastomunun tanısında altın standart görüntüleme yöntemi olsa da kesin tanı yöntemi tümör biopsisidir.

Omurilik gliblastomları, en sık servikal, servikotorakal ve torakal bölgede yerleşirler. Ayrıca konus medullaris de spinal kord gliblastomlarının sık görüldüğü lokalizasyonlardandır (19).

Omurilik gliblastomu tanısı ile Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi A.D 'da opere edilmiş olgu örnekleri Resim-1 ve 2'de gösterilmiştir (20).



Resim-1. Omurilik gliblastomu tanısı almış bir olgunun preoperatif kontrastlı MRG. **(A)**; T1 ağırlıklı kontrastlı MRG sagittal kesitlerinde C5-T2 seviyesine heterogen kontrast tutuluşu gösteren intramedüller tümör izlenmektedir. **(B)**; T1 ağırlıklı kontrastlı MRG aksial kesitlerinde heterogen kontrast tutuluşu gösteren intramedüller tümör izlenmektedir.



Resim 2: Omurilik glioblastomu tanısı almış bir olgunun preoperatif kontrastlı MRG. **(A);** T1 ağırlıklı kontrastsız ve T2 ağırlıklı MRG sagittal kesitlerinde T12-L1 seviyesine T1; hiperintens, T2; hiperintens intramedüller tümör izlenmektedir. **(B);** T1 ağırlıklı kontrastsız MRG aksial kesitlerinde kontrast tutuluşu göstermeyen, T1; hiperintens intramedüller tümör izlenmektedir.

7. CERRAHİ TEDAVİ

Intradural intramedüller spinal tümörün başarılı şekilde çıkartılması ilk kez Anton Von Eiselberg tarafından Avusturya'da 1907 yılında gerçekleştirilmiştir. Ülkemizde ise ilk başarılı spinal tümör cerrahisi Abdülkadir Cahit Tuner tarafından yapılmıştır (21,22).

Omurilik glioblastomları için optimal tedavi stratejisi, cerrahi rezeksiyon sonrası kemoterapi ve radyoterapinin tedavie eklendiği multidisipliner bir tedavi şeklinde olmalıdır. Cerrahi yaklaşım ise tümörün eksize edilerek dekompresyonun sağlanması şeklinde değildir (23). Ancak omurilik glioblastomların infiltratif doğaları nedeni ile total rezeksiyon imkanları yok denecek kadar azdır. Omurilik glioblastomlarında cerrahi rezeksiyon miktarı ve bunun postoperatif morbidite ve uzun dönem sağkalıma etkisi

literatürde tartışmalıdır. Literatürdeki kısıtlı olgu sayıları ile yapılmış çalışmalar göz önüne alındığında rezeksiyon miktarının yaşam süresi ile doğru orantılı olmadığı anlaşılrsa da uluslararası kanser enstitüsünün verileri ile çalışmaktadır. Uluslararası kanser enstitüsü verilerine göre sağkalım ile cerrahi rezeksiyon miktarı arasında anlamlı bir ilişki vardır (24). Literatür verilerinin taranması ile bildirilen olguların %72,5'in cerrahi olarak tedavi edildiği geri kalan olguların ise cerrahi olarak tedavi edilmeyen ve adjuvan tedavi ile izlenen olgular olduğu anlaşılmaktadır. Cerrahi olarak tedavi edilen olguların %15'ine yalnızca biopsi uygulanmıştır. Grostotal ya da subttotal rezeksiyon yapılan olgular, yalnızca biopsi yapılan olgular ile cerrahi tedavi ya da biopsi uygulanan olguların sağkalımları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. Buna karşılık grostotal rezeksiyon, sağkalım süresini uzatmadığı gibi postoperatif morbidite oranlarını arttırdığı bildirilmiştir (25,26). Literatür değerlendirilmesi sonrasında omurilik glioblastomlarının optimal tedavisinin subttotal rezeksiyon sonrasında uygulanan adjuvan radyoterapi ve kemoterapi olduğu kanısına varılmaktadır. Grostotal rezeksiyon yanında daha radikal bir girişim olan kordektomi de literatürde sınırlı sayıda olguya uygulanmış ve bildirilmiştir. Kordektomi uygulanan olgularda kordektomi uygulanan seviyenin altında fonksiyon kaybı olacağı için kordektomi için tümör seviyesinin altında nörolojik fonksiyon kaybı olan ve tümörün torakal ya da lomber bölgede yerleştiği olguların seçilmesi önerilmiştir. Ayrıca kordektomi sonrası adjuvan radyokemoterapinin sağkalıma olumlu etkisinin olduğunu iddia eden yayınlar bulunmaktadır (27,28).

Omurilik glioblastomların cerrahisi sırasında diğer omurilik tümörlerinde de olgunun MEP ve SSEP değerlerinin intraoperatif monitorizasyonu, cerrahi rezeksiyon ve etraf dokunun manipülasyonu sırasında gelişebilecek olan

nörolojik etkilenmelere karşı önlem olarak kullanılmalıdır. Ayrıca tümör lokalizasyonu ve rezeksiyon miktarının artırılması için intraoperatif floresan kullanılması yararlı olduğu bildirilmiştir. Ayrıca intraoperatif ultrason kullanımının rezeksiyon miktarını ve güvenliğini arttırdığına dair yayınlar mevcuttur (29-32).

Tüm bu yardımcı yöntemlerin yanı sıra cerrahi deneyimle birlikte yeni bir nörolojik sorun yaratmadan rezeksiyon sağlanabilen maksimum tümör dokusunun eksizyonu ana hedef olmalıdır.

8. CERRAHİ KOMPLİKASYONLAR

Literatürde operasyon sonrası yeni gelişen nörolojik defisit oranı, %21 ile %57 arasında bildirilmiştir. Cerrahi sonrası yeni gelişen nörolojik defisit en önemli nedeni olarak grostotal rezeksiyon uygulanması gösterilmişken ileri hasta yaşı, tümör lokalizasyonunun servikal bölgede olması, preoperatif dönemde yüksek McCormick derecesi de postoperatif dönemde nörolojik defisit gelişmesine etki eden faktörlerdendir (8,33-35).

Beyin omurilik sıvısı (BOS) fistülü, psödomeningosel, spinal kord infarktı, epidural hematoma, cerrahi sırasında spinal kord hasarı ve yara yeri enfeksiyonları diğer cerrahi komplikasyonlar olarak sayılabilirler. Genel olarak cerrahi sonrası komplikasyon gelişme oranı %18 ile %34 arasında bildirilmiştir (8). Bu komplikasyonlar arasında en sık karşılaşılanı BOS fistülleridir. BOS fistülleri, hastanede yatış süresinin uzaması, santral sinir sistemi enfeksiyonlarına neden olması, tekrar cerrahi girişim gereksinimi gösterebilmesi ve operasyon sonrası mortalite riskini artırması nedeni ile önemlidir. BOS fistüllerinin tedavisinde primer sütürasyon, lomber drenaj ile BOS drenajı ve bu yöntemler ile tedavi sağlanamaması halinde ise duraplasi uygulanması yöntem olarak kullanılabilir.

Postoperatif dönemde gelişen sensorial defisitlerin en önemli nedeni myelotomidir. Myelotominin longitudinal yönde yapılması ve myelotomi uzunluğu, postoperatif dönemde sensorial defisit ile yakın ilişkilidir. Ayrıca postoperatif immobilizasyon nedeni ile derin ven trombozu, pulmoner emboli ve serebral iske mi gibi mortalite oranları yüksek komplikasyonlar da görülebilir (8,36).

Postoperatif gelişen spinal instabilite tekrar cerrahi gerektirebilen komplikasyonlardan biridir. Laminoplastinin postoperatif spinal instabilite gelişme ihtimalini azalttığı ve 2 veya daha fazla vertebra seviyesinde tümör tutulumu olan olgularda kullanılmasının uygun olduğu bildirilmiştir. Ancak laminektomi ve laminoplasti tekniklerinin hemen hemen aynı derecede instabilite yaratma riski olduğunu bildiren yayınlar da vardır. Preoperatif radyolojik görüntüleme yöntemlerinin incelenmesi ve peroperatif cerrahi gözlem ile spinal instabilite gelişme ihtimali olan olgulara tümör eksizyonunun yanında spinal stabilizasyon uygulanması ile postoperatif dönemde gelişecek deformitelerin ve bu nedenle uygulanacak ikinci bir cerrahi girişimin önüne geçilebilir (36,37).

9. PROGNOZ

Omurilik glioblastomu, diğer intramedüller tümörlerle kıyaslandığında daha nadir görülen ancak daha düşük sağ kalım oranına sahip tümörlerdir. Genel olarak sağ kalım süresi 12-24 ay, ortalama hayatta kalma süresi ise yaklaşık 6 aydır (39-41). Ancak literatürde 14 ay sağ kalım süresi bildirilmiş olgu bulunmaktadır (28).

İleri yaş, kötü prognostik faktör olarak bildirilmiştir. 65 yaş üzerinde mortalitenin belirgin şekilde arttığı, 40 yaş üzerinde ise sağ kalım süresinin belirgin olarak düştüğü bildirilmiştir. Kadın ve erkek cinsiyeti arasında sağ kalım oranlarında farklılık yoktur (42,43).

Omurilik glioblastomunun servikal bölgede yerleşmiş olması, kötü prognoz göstergesidir. Bunu nedeni servikal spinal kordda tümör invazyonu, postoperatif gelişen spinal instabilitedir (44).

Rezeksiyon miktarı ile sağkalım süresi arasında ilişki bulunmasa da grostotal rezeksiyonun postoperatif morbidite nedeni olduğu bunun da sağkalım süresini kısalttığı yönünde yayınlar vardır. Ayrıca kordektominin, preoperatif alt ekstremitte güçsüzlüğü olan olgularda sağkalım süresini arttırdığını iddia eden çalışmalar mevcuttur (45,46,28).

Leptomeningeal yayılım omurilik glioblastomunda (%39), serebral glioblastomlara (%23-27) göre daha sık izlenir. Leptomeningeal yayılım gösteren omurilik gliomlarının ile leptomeningeal yayılım göstermeyen olguların ortalama sağkalım sürelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmadan leptomeningeal yayılım gösteren olguların ortalama yaşam süre 2 ay olarak belirlenmişken leptomeningeal yayılım göstermeyen olguların ortalama yaşam süresi 23 ay olarak belirlenmiştir. Leptomeningeal yayılımın, sağkalım süresini kısaltmasının nedeni leptomeningeal yayılım gösteren omurilik glioblastomlarında daha yüksek oranda serebral metastaz ve hidrosefali izlenmesi olduğu öne sürülmüştür (47-49).

Omurilik glioblastomlarında rekürrens oranı 52 olguluk bir seride %17,8 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmaya göre omurilik glioblastomlarında rekürrens olmadan geçen süre; grostotal rezeksiyon yapılan olgularda 12 ay, subtotal rezeksiyon yapılan olgularda 5 ay, yalnızca biopsi yapılan olgularda ise 3 aydır (38).

Omurilik glioblastomu, nadir rastlanan ancak ortalama sağkalım süresi 12-24 ay ile sınırlı, birincil tedavisi subtotal cerrahi rezeksiyon sonrası adjuvan kemoradyoterapi olan DSÖ-2016 dere IV tümörlerdir. Literatürde bildirilen toplam

olgu sayısının yaklaşık 200 olması ve bu olgulardan edinilen deneyimlerin kısıtlı olması nedeni ile daha fazla olgunun dahil edildiği çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Mc.Cormick PC, Stein BM. Spinal cord tumors in adults. In: Youmans Julian R (Ed), Neurosurgical Surgery. Fourth Edition. Volume 4, Ch 143 WB Saunders Company. 1997
2. Zeidman SM. Intradural intramedullary and extramedullary tumors. Vacaro AR, Betz RRB, Zeidman SM. Principles and practice of spine surgery, Mosby, chapter 2003; 17:223-39
3. Parsa AT, Chi JH, Acosta FL, et al. Intramedullary spinal cord tumors: molecular insights and surgical innovation. Clin Neurosurg. 2005;52:76-84.
4. Lonsker RR, Weil RJ, Wanebo JE, et al. Surgical management of spinal cord hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease. J Neurosurg. 2003;98:106-16
5. Milano MT, Johnson MD, Sul J, et al. Primary spinal cord glioma: a surveillance, epidemiology, and end results database study. J Neurooncol. 2010; 98:83-92
6. Benes V, Barsa P, Suchomel P. Prognostic factors in intramedullary astrocytomas: a literature review. Eur Spine J. 2009;18:1397-422.
7. Samii JKM. Surgery of spinal tumors. Berlin: Springer; 2007.
8. Raco A, Esposito V, Lenzi J, et al. Long-term follow-up of intramedullary spinal cord tumors: a series of 202 cases. Neurosurgery. 2005;56(5):972-981; discussion 972-981.
9. Miller DC. Surgical pathology of intramedullary spinal cord neoplasms. J Neurooncol. 2000;47:189-94.
10. van Walraven C, Davis D, Forster AJ, et al. Time-dependent bias was common in survival analyses published in leading clinical journals. J Clin Epidemiol. 2004;57:672-82.
11. Chang, EL, Brown, PD, Lo, SS, et al. Adult CNS Radiation Oncology: Principles and Practice. Springer. 2018;65-102.
12. Shankar GM, Lelic N, Gill CM, et al. BRAF alteration status and the histone H3F3A gene K27M mutation segregate spinal cord astrocytoma histology. Acta Neuropathol. 2016;131:147-50.
13. Nagaishi M, Nobusawa S, Yokoo H, et al. Genetic mutations in high grade gliomas of the adult spinal cord. Brain Tumor Pathol. 2016;33:267-269.

14. Parker F, Campello C, Lejeune JP, et al. Intramedullary astrocytomas: A French retrospective multicenter study. *Neurochirurgie*. 2017;63(5):402-409.
15. Fakhreddine MH, Mahajan A, Penas-Prado M, et al. Treatment, prognostic factors, and outcomes in spinal cord astrocytomas. *NeuroOncol*. 2013;15:406–12
16. Ryu SJ, Kim JY, Kim KH, et al. A retrospective observational study on the treatment outcomes of 26 patients with spinal cord astrocytoma including two cases of malignant transformation. *Eur Spine J*. 2016;25:4067–79.
17. Houten JK, Cooper PR. Spinal cord astrocytomas: presentation, management and outcome. *J Neurooncol*. 2000;47:219–24.
18. Klekamp J. Treatment of intramedullary tumors: analysis of surgical morbidity and long-term results. *J Neurosurg Spine*. 2013;19(1):12-26.
19. Guidetti B, Mercuri S, Vagnozzi R. Long-term results of the surgical treatment of 129 intramedullary spinal gliomas. *J Neurosurg* 1981; 54:323–30,
20. Ozgiray, Erkin, et al. Primary glioblastoma of the medulla spinalis: a report of three cases and review of the literature. *Turkish neurosurgery* 2013; 23.6 828-34.
21. Jallo GI, Freed D, Epstein F. Intramedullary spinal cord tumors in children. *Childs Nerv Syst* 2003; 19: 641–9.
22. Tuğbay E. Nöroşirürji ders kitabı, İzmir: Duyal Matbaası, 1985.
23. Yi S, Choi S, Shin DA et al. Impact of H3. 3 K27M mutation on prognosis and survival of grade IV spinal cord glioma on the basis of new 2016 world health organization classification of the central nervous system. *Neurosurgery* 2019; 84:1072-81.
24. Wong AP, Dahdaleh NS, Fessler RG, et al. Risk factors and long-term survival in adult patients with primary malignant spinal cord astrocytomas. *J Neurooncol*. 2013;115:493-503.
25. Seki T, Hida K, Yano S, et al. Clinical Factors for Prognosis and Treatment Guidance of Spinal Cord Astrocytoma. *Asian Spine J*. 2016;10:748-54.
26. Behmanesh B, Setzer M, Konczalla J, et al. Management of Patients with Primary Intramedullary Spinal Cord Glioblastoma. *World Neurosurg*. 2017;98:198-202.
27. Marchan EM, Sekula RF Jr, Jannetta PJ, Quigley MR. Long-term survival enhanced by cordectomy in a patient with a spinal glioblastoma multiforme and paraplegia. Case report. *J Neurosurg Spine*. 2007;7:656-9.
28. Viljoen S, Hitchon PW, Ahmed R, Kirby PA. Cordectomy for intramedullary spinal cord glioblastoma with a 12-year survival. *Surg Neurol Int*. 2014;5:101.

29. Ivanov M, Budu A, Sims-Williams H, Poeata I. Using Intraoperative Ultrasonography for Spinal Cord Tumor Surgery. *World Neurosurg.* 2017;97:104–11
30. Brotchi J. Intramedullary astrocytomas surgery in adult patients: the rationale for cautious surgery. *World Neurosurg.* 2013;80(5):e139–40
31. Sala F, Palandri G, Basso E, et al. Motor evoked potential monitoring improves outcome after surgery for intramedullary spinal cord tumors: a historical control study. *Neurosurgery.* 2006;58:1129–43.;discussion 1129–43
32. Eicker SO, Floeth FW, Kamp M, Steiger HJ, Hänggi D. The impact of fluorescence guidance on spinal intradural tumour surgery. *Eur Spine J.* 2013;22:1394–401
33. Babu R, Karikari IO, Owens TR, Bagley CA. Spinal cord astrocytomas: a modern 20-year experience at a single institution. *Spine (Phila Pa 1976).* 2014;39:533–40.
34. Nakamura M, Chiba K, Ishii K, et al. Surgical outcomes of spinal cord astrocytomas. *Spinal Cord.* 2006;44:740–5.
35. Lee HK, Chang EL, Fuller GN, et al. The prognostic value of neurologic function in astrocytic spinal cord glioma. *Neuro Oncol.* 2003;5:208–13.
36. Eroes CA, Zausinger S, Kreth FW, et al. Intramedullary low grade astrocytoma and ependymoma. Surgical results and predicting factors for clinical outcome. *Acta Neurochir.* 2010;152:611–8.
37. Wiedemayer H, Sandalcioglu IE, Aalders M, et al. Reconstruction of the laminar roof with miniplates for a posterior approach in intraspinal surgery: technical considerations and critical evaluation of follow-up results. *Spine (Phila Pa 1976).* 2004;29:E333–42.
38. Konar SK, Maiti TK, Bir SC, et al. Predictive Factors Determining the Overall Outcome of Primary Spinal Glioblastoma Multiforme: An Integrative Survival Analysis. *World Neurosurg.* 2016;86:341-8.e1-3.
39. Gee TS, Ghani AR, Idris B, Awang MS. Case report: a rare case of pediatric conus medullaris glioblastoma multiforme. *Med J Malaysia.* 2012;67:438-41.
40. Banczerowski P, Simó M, Sipos L, et al. Primary intramedullary glioblastoma multiforme of the spinal cord: report of eight cases. *Ideggyogy Sz.* 2003;56:28-32.
41. Medhkour A, Chan M. Extremely rare glioblastoma multiforme of the conus medullaris with holocord and brain stem metastases, leading to cranial nerve deficit and respiratory failure: a case report and review of the literature. *Surg Neurol.* 2005;63:576-82; discussion 582-3.

42. Santi M, Mena H, Wong K, et al. Spinal cord malignant astrocytomas. Clinicopathologic features in 36 cases. *Cancer*. 2003;98:554-61.
43. Adams H, Avendaño J, Raza SM, et al. Prognostic factors and survival in primary malignant astrocytomas of the spinal cord: a population-based analysis from 1973 to 2007. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012;37:E727-35.
44. Raco A, Esposito V, Lenzi J, et al. Long-term follow-up of intramedullary spinal cord tumors: a series of 202 cases. *Neurosurgery*. 2005;56:972-81; discussion 972-81.
45. Lam S, Lin Y, Melkonian S. Analysis of risk factors and survival in pediatric high-grade spinal cord astrocytoma: a population-based study. *Pediatr Neurosurg*. 2012; 48:299-305.
46. Wolff B, Ng A, Roth D, Parthey K, et al. Pediatric high grade glioma of the spinal cord: results of the HIT-GBM database. *J Neurooncol*. 2012;107:139-46.
47. Mayer RR, Warmouth GM, Troxell M, et al. Glioblastoma multiforme of the conus medullaris in a 28-year-old female: a case report and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012;114:275-7.
48. Merchant TE, Nguyen D, Thompson SJ, et al. High-grade pediatric spinal cord tumors. *Pediatr Neurosurg*. 1999;30:1-5.
49. Ciappetta P, Salvati M, Capoccia G, et al. Spinal glioblastomas: report of seven cases and review of the literature. *Neurosurgery* 1991;28:302-6.

7. GLİOBLASTOM CERRAHİSİNDE KULLANILAN PER-OPERATİF YARDIMCI TEKNİKLER ve İNTRA-VENÖZ AJANLAR

Doç. Dr. Erkin Özgiray
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı

1. GİRİŞ

Glioblastom (GBM) beynin en sık görülen primer malign tümörüdür (1,2). Güncel tedavi protokolünde, gross total rezeksiyonu (GTR) takip eden radyoterapi ve kemoterapi yer alır. Ancak ilk tanımlandığı 1930'lu yıllardan günümüze dek elde edilen tüm tanı ve tedavideki gelişimlere karşın ortalama ömür beklentisi yaklaşık bir yıldır. Günümüzde sağ kalım üzerine etki eden belli başlı birkaç faktör tanımlanmıştır. Hastaya ait faktörler yaş ve tanı anındaki Karnofsky performans skoru (KPS) genel kabul gören iki belirteçtir. Tedavide sağ kalımı etkileyen başlıca kriter ise, adjuvan tedavi yanında rezeksiyon miktarıdır (3-6). Günümüzde rezeksiyon miktarının artışıyla sağ kalım sürelerinin uzadığı giderek daha çok kabul görmektedir. Ancak kimi yazarlara göre global olarak hassas (eloquent) kabul edilmesi gereken beyinde, rezeksiyonun nerede bitirilmesi gerektiğine karar vermek her zaman kolay olmamaktadır. Menenjiomlar ya da metastazların aksine sınırları belirgin olmayan GBM'da bu sorun daha da önem kazanmaktadır. Bazı çalışmalara göre, erken postoperatif dönemde çekilen MRG'ler değerlendirildiğinde GTR yapılan olgu oranları ancak %20'lerde kalmaktadır (7,8). MRG'de kontrastlanmaya neden olan tümör etkisiyle bozulan kan beyin bariyeri (KBB) aynı mekanizmayla 5 amino levilünik asit (5-ALA) ya da sodyum fluorescein (SF) gibi intravenöz

(IV) olarak verilen ajanlarla intraoperatif olarak tümörün sağlıklı beyin dokusundan ayrılmasını sağlayacak şekilde boyanmasını sağlayabilir (9,10). Bu bölümde, günümüzde GBM cerrahisi sırasında kullanılmakta olan üç farklı intravenöz ajanın özellikleri, kullanım teknikleri ve sonuç üzerine etkileri üzerinde durulacaktır.

2. SODYUM FLUORESCEİN (SF)

Fluorescein'in sodyum tuzudur. 540-690 nm dalga boyunda ışığa yapar. Oftalmolojide retinal anjiyografi amacıyla 1961'den bu yana, çok uzun zamandır kullanılan, suda çözünebilen, güvenli bir boyadır (11-13). İntraoperatif kullanımına bağlı anafilaksi gibi advers olaylar nadiren bildirilmiştir (12,14). Sensitivitesi ve spesifitesi oldukça yüksek, özellikle spesifitesinin %100'e ulaştığını bildiren bir kısmı hayvan modelleri üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar mevcuttur (15). (Tablo-1).

Tablo-1. Fluorescein fluorescence'in tanısal performansı (30 referanstan derlenmiştir). Sayılar yüzdeleri ifade etmektedir.

Yazar ve yıl	Doğruluk*	Spesifite	Sensitivite	NPV	PPV	n
Murray, 1982	89	81	96	95	85	23
Acerbi et al, 2014	92	89	94	94	89	9
Moore et al, 1948+	95	92	97	92	97	46
Rey-Dios et al, 2014#	85	100	79	64	100	6
Diaz et al, 2015	85	91	82	71	95	12

*Değerler aksi belirtilmedikçe yüzdeyi ifade eder.

+Kuşkulu olmayan örneklerle sınırlı.

#Stereotaktik iğne biyopsi yapılan olguları kapsar.

n; Hasta sayısı

Son yıllarda SF'in yüksek dereceli gliom cerrahisinde intraoperatif kullanımını değerlendiren geniş bir gözden geçirme Acerbi ve ark. tarafından yayınlanmıştır (16). 2014'te yayınlanan çalışmalarında Acerbi ve ark.'ları (16) saptadıkları anahtar kelimeleri içeren toplam 412 kanıt dayalı makale tanımlamışlardır. Bunların içerisinde sadece 17 tanesini yüksek dereceli gliomların rezeksiyonunda SF kullanımının etkisini değerlendiren çalışmalar olarak seçmiş ve detaylı değerlendirmesini yapmışlardır.

Glioblastom cerrahisinde SF ilk kez Moore tarafından 1947 yılında kullanılmıştır (17-20). Tanıda tomografi kullanımı için daha 30 yıl kadar beklemek gereken o yıllarda, 46 olguda ventrikülografi öncesi 1 gr SF IV yolla uygulanmıştır. Subkortikal yerleşimli tümörlere iğne biopsisi yapılması esnasında, cerrahi salonunda ultraviyole ışığın etkisiyle, olguların %96'nda biopsi sonuçlarının pozitif olduğu bildirilmiştir. Operasyon mikroskopunun rutin kullanımın dahi olmadığı bu yıllarda SF yardımıyla elde edildiği anlaşılan pozitif sonuçların oldukça yüksek olması dikkat çekicidir ve daha 1940'lı yıllardan itibaren bu ajanın pozitif etkisi hakkında bilgi sağlamaktadır.

SF'in oftalmolojide, retina anjiyografisinde rutin kullanımı devam etmekteyken, tümör dokusunun saptanmasında etkinliğinin sistematik olarak çalışılması için uzun yıllar beklemek gerekmiştir. Ancak 1982'de Murray 23'ü beyin malinitesi olan 186 olguda etkinliğini sistematik olarak değerlendirmiştir. Murray çalışması sonucunda SF kullanımının sensitivitesini %96, spesifitesini de %81 olarak hesaplamıştır (21).

Florosan kullanımının glioblastom rezeksiyonu üzerine etkileri ise ancak son iki on yılda gündeme gelmiştir (16). Shinoda ve ark (9), ilk defa 2003 yılında SF kullanılarak rezeksiyon yapılan 32 olguluk serilerinin retrospektif değerlendirmesini yayınlamışlardır. Bu çalışmalarında henüz mikroskop filtresi

kullanılmadığı için dura açılışı sırasında 20 mg kg⁻¹ gibi, günümüz için yüksek sayılan bir dozda, SF'i IV olarak uygulamışlardır (9). Başlangıçta verilen yüksek doz nedeniyle, dura açıldığında normal korteks, arter ve venöz yapıların da oldukça belirgin olarak boyandığını gözlemlenmişlerdir. Ancak yaklaşık beş dakikalık beklemenin ardından tümörün nekrotik merkezi ve periferal kısmı boyanmayı sürdürürken tümör invazyonu olmayan korteks ve diğer yapıların boyadan arındığını bildirmişlerdir. Shinoda'nın serisinde erken postoperatif kontrol MRG'lerde gross total rezeksiyon (GTR) oranının SF kullanılan olgularda %85'e dek çıktığı saptanmıştır. Oysa aynı ekibin SF kullanılmadan yapılan önceki benzer vakalarında GTR oranının ancak %30 düzeylerinde olduğu bildirilmiştir. Ancak GTR açısından oldukça büyük fark olan bu iki grup arasında sağ kalım yönünden istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır (9).

Koç ve ark.'ları da (22) benzer bir çalışmayı 2008 yılında yayınlamışlardır. Randomize olmayan GBM ön-tanıli iki grup hastadan birinci gruba Shinoda ve ark.'larının çalışmasındakine benzer şekilde, yüksek doz SF (dura açılışı sırasında 20 mg kg⁻¹) uygulanmıştır. SF uygulanan hastaların operasyonunda kullanılan mikroskopta filtre bulunmamaktaydı. İkinci gruba ise SF uygulanmamıştır (22). Erken postoperatif kontrol MRG değerlendirmesinde SF uygulanan grupta GTR oranı %83, ikinci grupta ise %55 olarak hesaplanmıştır. Toplam 80 olgunun sonuçlarının değerlendirildiği bu çalışmada da GTR oranında elde edilen artış, yine tıpkı Japon ekibin çalışmasında olduğu gibi, sağ kalım üzerinde etkili olmamıştır (9,22). Ancak yazarlar fark bulunamamasının bir nedeni olarak yeterli çoklukta hasta sayısına erişilememesini göstermektedirler. Sağ kalım üzerine etkisi olduğu bilinen yaş, cerrahi öncesi Karnofsky performans skoru, gibi parametrelerin her iki grup arasında homojenize edilebildiği bir durumda, intraoperatif SF kullanımının sağ kalım üzerine olumlu etkisini göstermek daha mümkün olabilir.

3. INDOCYANİNE GREEN (ICG)

Indocyanine green (ICG) suda çözünebilen, molekül ağırlığı 744.96 Da olan küçük bir moleküldür. 780 nm dalga boyunda uyarılır ve 700-850 nm dalga boyunda, gözle görülemeyen, ışınma yayar. İntravenöz olarak uygulanır. Plazma proteinlerine bağlanır ve karaciğerde metabolize olur. Beyin tümörleri cerrahisinde 5-25 mg konsantrasyonda kullanılır ve gözlemlenme süresi en fazla 10 dakika olmak üzere sınırlıdır (13,23). ICG, nöroşirurjide yüksek dereceli tümör rezeksiyonu yanında, 2003 yılında Raabe tarafından başlatılan, başlıca serebrovasküler cerrahide, anevrizma kliplenmesi ve arteryo-venöz malformasyonların rezeksiyonunda da kullanılmaktadır (24,25). Raabe ve ark (25) ICG'yi 2003 yılında anevrizma kliplenmesinde ana damar patensini gözlemlenme amacıyla kullanıp ilk vakalarını yayınladıklarında başta oftalmoloji olmak üzere başka birçok cerrahide halihazırda kullanılır durumdaydı. Göz hekimleri uzun yıllardır retina anjiyografisi amacıyla kullanmaktayken plastik cerrahlar da daha sonradan olmak üzere özellikle greftlemede damar patensini değerlendirmek amacıyla bu florosan maddeden intraoperatif olarak yararlanmaktaydılar (25,26).

ICG'nin tümör rezeksiyonu sırasında tümör dokusunu görünür hale getirebileceği öncelikle in-vivo olarak sıçan modelinde ortaya konmuştur (27). Operasyon sırasında IV yolla ICG enjeksiyonuyla, glial tümör dokusunda artmış kan akımı ve bozulmuş kan beyin bariyerine sekonder olarak patolojik doku görünür hale gelir. Ancak görünür hale gelme, vasküler cerrahide de olduğu gibi, operasyon mikroskobu ve bunun üzerinde özel filtrelerin geçici olarak devreye alınmasıyla mümkün olur (13,24).

Britz ve ark.'ları (28) sıçan modelinde IV yolla ICG verilmeden önce bradykinin analogu uygulanmasının tümör dokusunu daha görünür hale getirdiğini bildirmişlerdir.

Ancak bu uygulama pratikte yer bulamamıştır. Beyin cerrahisinden çok önce oftalmologlar tarafından uzun yıllardır ve güvenle kullanılmakta olan ICG'nin glioblastom cerrahisinde dezavantajları halen tam olarak giderilememiştir. Vasküler yapıları ve yanında tümör dokusunu da görünür hale getirmesine karşın, görünür kılmak için bazı filtrelerin devreye alınması, görüntünün ancak bir monitörden izlenebilmesi bu dezavantajlar arasında sayılabilir.

4. 5-AMİNOLEVULİNİK ASİT (5-ALA)

5-Aminolevulinik asit hem sentez yolağında ara ürünlerden bir tanesidir. Endojen bir fluorophore olan protoporphyrin IX'a (PpIX) dönüştürülür. PpIX 5-ALA uygulanmasından altı saat sonra en tepe noktasına ulaşır. Gadolonyumda da olduğu gibi malign glial hücreler içerisinde 5-ALA birikiminin başlıca nedeni bozulmuş olan KBB'dir (13,29,30). PpIX menekşe mavisi ışığında (405 nm) uyarılma eşiğine sahiptir. Dolayısıyla mavi ışık aydınlatması altında normal dokular ışığı yansıtırken PpIX birikimi olan malign glial hücreler iki farklı tepe noktası olan parlak kırmızı bir ışımaya yaparlar (13).

Nöro-onkolojinin 5-ALA'ya olan ilgisi, diğer onkolojik alanlarda ümit vaad eden sonuçlar elde edilmesiyle olmuştur. 5-ALA bu tedavilerde foto-sensitivite geliştiren ajan olarak kendine yer bulmuştur. PDT'nin etkili olduğu başlıca organlar, içerisi boş olan sindirim sisteminin mide, kolon, rektum gibi yapılarıyla başlıca cilt kanserleridir. Bu tedavi çeşidinin başarılı olabilmesinin başlıca koşulu, tümörün, ışımının yeterli derinliğe nüfuz etmesine olanak verecek şekilde yüzeyle yakın olmasıdır (13,31,32)

Tümör rezeksiyonuna başlamadan hemen önce, intraoperatif olarak uygulanan ICG'nin aksine 5-ALA malign dokuda maksimum birikime ulaşabilmesi için, cerrahiden üç

saat önce hastaya verilmelidir. Glioblastomda uygun koşullar sağlandığında elde edilen görünüm, homojen değil ama yamalı tarzda, yoğunluğu değişkendir. Işıma uygulamadan dokuz saat sonra kaybolur.

5-ALA kullanılan çalışmaların pek çoğunda tümör rezeksiyon miktarında artış gösterilmiştir (10,13,33,34). Stummer ve ark (33), faz III çalışmalarında hastaliksız sağ kalımı 1,5 ay arttırdığını bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada ise tümör lokalizasyonundan bağımsız olarak 55 yaşından büyük hastaların tümünde progresyonsuz sağ kalımın altı aydan fazla arttırıldığı bildirilmiştir (35).

Hali hazırda yayınlanmış bazı çalışmalar 5-ALA teknojisinin geleceğinin daha da parlak olabileceğini düşündürmektedir. Bunlardan bir tanesi cerrahi esnasında floresan yansımanın spektroskopik analiziyle tümörün malinite derecesinin intraoperatif olarak değerlendirilmesini ön görmektedir. Ancak henüz ex-vivo olarak yapılan çalışmanın in-vivo olarak geliştirilmesine ihtiyaç vardır (36). Konfokal endomikroskopi de gelişmesi ve kullanıma girmesi beklenen yeniliklerden bir diğeridir. Optik teknolojideki gelişmeler sayesinde hücre düzeyinde 5-ALA pozitifliği tespit edilebilmektedir. Histopatolojik incelemeler konfokal pozitiflikle paralellik gösterse de hayvan modelinde yararı henüz teyid edilememiştir (37,38).

5-ALA'nın da diğer intraoperatif boyama yöntemlerinde olduğu gibi kısıtlılıkları vardır. Bu floresan ajanın hücre içerisinde birikebilmesi için kan beyin bariyerinin bozulmuş olmasına ihtiyaç vardır. Bu gereklilik düşük dereceli gliomlarda optik filtrelerle saptanabilecek düzeyde birikim oluşmasına ve dolayısıyla tümörün görünür hale gelmesine engel oluşturabilmektedir. Ancak glioblastomlarda bariyerin ağır şekilde bozulmuş olması nedeniyle bir görüntüleme engeli söz konusu değildir. Ayrıca yüksek dereceli olup ve görünebilir hale de gelse, üzerinde biriken kan pıhtısı ya da

sağlıklı ya da düşük dereceli gliomlar, boyanan kitlenin cerrah tarafından görülmesini engeller. Bu durumda radyolojinin göz önüne alınması, cerrahın farkındalığı ve anatomi bilgisi, gizlenmiş olan yüksek dereceli tümöre ulaşılmasını ve total rezeksiyonu mümkün kılacaktır. 5-ALA kullanımının ve PpIX sentezinin çok değişken olması da sorunlardan bir tanesidir. Kan glikoz düzeyi, pH derecesi, hücre tipi bu değişikliğe neden olan etmenler arasındadır. (13,39,40).

Özet olarak 5-ALA'nın özellikle yüksek dereceli gliomlarda, tümör dokusunun boyanarak görünür hale gelmesini ve dolayısıyla daha güvenli ve yüksek miktarda rezeksiyonu mümkün kılan, güvenilir bir ajan olduğunu söyleyebiliriz. Ancak optik ve bilişim teknolojilerindeki gelişmelerle henüz deneysel ya da ex-vivo uygulamalarının da zamanla gelecekteki ameliyathanelerde yerini almasını bekleyebiliriz.

Kaynaklar

1. Walker AE, Robins M, Weinfeld FD. Epidemiology of brain tumours: the national survey of intracranial neoplasms. *Neurology* 1985;35:219–26.
2. Özdoğan K, Hacıhanefioğlu M, Pamir MN. Glioblastoma. *Türk Nöroşir Derg* 2019;29:305-34 E.
3. Lacroix M, Abi-Said D, Fournay DR, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 2001;95:190–8.
4. Mineo JF, Bordron A, Baroncini M, et al. Prognosis factors of survival time in patients with glioblastoma multiforme: a multivariate analysis of 340 patients. *Acta Neurochir (Wien)* 2007;149:245–53.
5. Yuile P, Dent O, Cook R, et al. Survival of glioblastoma patients related to presenting symptoms, brain site and treatment variables. *J Clin Neurosci* 2006;13:747–51.

6. Brown TJ, Brennan MC, Li M, et al. Association of the extent of resection with survival in glioblastoma: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2016;2:1460-9.
7. Albert FK, Forsting M, Sartor K, et al. Early postoperative magnetic resonance imaging after resection of malignant glioma: objective evaluation of residual tumour and its influence on regrowth and prognosis. *Neurosurgery* 1994;34:45-60.
8. Willems PWA, Taphoorn MJB, Burger H, et al. Effectiveness of neuronavigation in resecting solitary intracerebral contrast-enhancing tumours: a randomized controlled trial. *J Neurosurg* 2006;104:360-8.
9. Shinoda J, Yano H, Yoshimura S, et al. Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using high-dose fluorescein sodium. Technical note. *J Neurosurg* 2003;99:597-603.
10. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomized controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 2006;7:392-401.
11. Kwan AS, Barry C, McAllister IL, Constable I. Fluorescein angiography and adverse drug reactions revisited: the Lions Eye experience. *Clin Exp Ophthalmol* 2006;34:33-8.
12. Kwiterovich KA, Maguire MG, Murphy RP, et al. Frequency of adverse systemic reactions after fluorescein angiography. Results of a prospective study. *Ophthalmology* 1991;98:1139-42.
13. Belykh E, Martirosyan NL, Yagmurlu K, et al. Intraoperative Fluorescence Imaging for Personalized Brain Tumor Resection: Current State and Future Directions. *Front Surg* 2016;3:55.
14. Dilek O, Ihsan A, Tulay H. Anaphylactic reaction after fluorescein sodium administration during intracranial surgery. *J Clin Neurosci* 2011;18:430-1.
15. Diaz RJ, Dios RR, Hattab EM, et al. Study of the biodistribution of fluorescein in glioma-infiltrated mouse brain and histopathological correlation of intraoperative findings in high-grade gliomas resected under fluorescein fluorescence guidance. *J Neurosurg* 2015;122:1360-9.
16. Acerbi F, Cavallo C, Broggi M, et al. Fluorescein-guided surgery for malignant gliomas: a review. *Neurosurg Rev* 2014;37:547-57.
17. Moore GE, Peyton WT, French LA, Walker WW. The clinical use of fluorescein in neurosurgery; the localization of brain tumors. *J Neurosurg* 1948;5:392-8.

18. Moore GE. Fluorescein as an agent in the differentiation of normal and malignant tissues. *Science* 1947;106(2745):130–1.
19. Valdés PA, Roberts DW, Lu FK, Golby A. Optical technologies for intraoperative neurosurgical guidance. *Neurosurg Focus*. 2016;40(3):E8.
20. Rey-Dios R, Hattab EM, Cohen-Gadol AA. Use of intraoperative fluorescein sodium fluorescence to improve the accuracy of tissue diagnosis during stereotactic needle biopsy of high-grade gliomas. *Acta Neurochir (Wien)* 2014;156:1071–5.
21. Murray KJ. Improved surgical resection of human brain tumors: part I. A preliminary study. *Surg Neurol* 1982;17:316–9.
22. Koc K, Anik I, Cabuk B, Ceylan S. Fluorescein sodium- guided surgery in glioblastoma multiforme: a prospective evaluation. *Br J Neurosurg* 2008;22:99–103.
23. Hojo M, Arakawa Y, Funaki T, et al. Usefulness of tumor blood flow imaging by intraoperative indocyanine green videoangiography in hemangioblastoma surgery. *World Neurosurg* 2014;82(3-4):e495-501.
24. Özgiray E, Aktüre E, Patel N, et al. How reliable and accurate is indocyanine green video angiography in the evaluation of aneurysm obliteration? *Clin Neurol Neurosurgery* 2013;115:870-8.
25. Raabe A, Beck J, Gerlach R, et al. Near-infrared indocyanine green video angiography: a new method for intraoperative assessment of vascular flow. *Neurosurgery* 2003;52:132–9.
26. Hope-Ross M, Yannuzzi LA, Gragoudas ES, et al. Adverse reactions due to indocyanine green. *Ophthalmology* 1994;101:529–33.
27. Hansen DA, Spence AM, Carski T, Berger MS. Indocyanine green (ICG) staining and demarcation of tumor margins in a rat glioma model. *Surg Neurol* 1993;40:451–6.
28. Britz GW, Ghatan S, Spence AM, Berger MS. Intracarotid RMP-7 enhanced indocyanine green staining of tumors in a rat glioma model. *J Neurooncol* 2002;56:227–32.
29. Tonn JC, Stummer W. Fluorescence-guided resection of malignant gliomas using 5-aminolevulinic acid: practical use, risks, and pitfalls. *Clin Neurosurg* 2008;55:20–6.
30. Valdés PA, Moses ZB, Kim A, et al. Gadolinium- and 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX levels in human gliomas: an ex vivo quantitative study to correlate protoporphyrin IX levels and blood-brain barrier breakdown. *J Neuropathol Exp Neurol* 2012;71:806-13.

31. Namikawa T, Yatabe T, Inoue K, et al. Clinical applications of 5-aminolevulinic acid-mediated fluorescence for gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2015;21:8769–75.
32. Morton C, Szeimies RM, Sidoroff A, et al. European dermatology forum guidelines on topical photodynamic therapy. *Eur J Dermatol* 2015;25: 296-311.
33. Stummer W, Novotny A, Stepp H, Goetz C, Bise K, Reulen HJ. Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: a prospective study in 52 consecutive patients. *J Neurosurg* 2000;93:1003–13.
34. Potapov AA, Goryaynov SA, Okhlopov VA, et al. [Clinical guidelines for the use of intraoperative fluorescence diagnosis in brain tumor surgery]. *Zh Vopr Neirokhir Im N N Burdenko* 2015;79:91–101.
35. Yamamoto T, Ishikawa E, Miki S, et al. Photodynamic diagnosis using 5-aminolevulinic acid in 41 biopsies for primary central nervous system lymphoma. *Photochem Photobiol* 2015;91:1452–7.
36. Ishihara R, Katayama Y, Watanabe T, et al. Quantitative spectroscopic analysis of 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX fluorescence intensity in diffusely infiltrating astrocytomas. *Neurol Med Chir* 2007;47:53–7.
37. Martirosyan NL, Georges J, Eschbacher JM, et al. Potential application of a handheld confocal endomicroscope imaging system using a variety of fluorophores in experimental gliomas and normal brain. *Neurosurg Focus* 2014;36(2):E16.
38. Sanai N, Snyder LA, Honea NJ, et al. Intraoperative confocal microscopy in the visualization of 5-aminolevulinic acid fluorescence in low-grade gliomas. *J Neurosurg* 2011;115:740–8.
39. Wyld L, Burn JL, Reed MW, Brown NJ. Factors affecting aminolaevulinic acid-induced generation of protoporphyrin IX. *Br J Cancer* 1997;76:705–12.
40. Bech O, Berg K, Moan J. The pH dependency of protoporphyrin IX formation in cells incubated with 5-aminolevulinic acid. *Cancer Lett* 1997;113:25–9

8. GÜNCEL ADJUVAN KEMOTERAPİ

Doç. Dr. Şaziye Burçak KARACA
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Onkoloji Anabilim Dalı

Glioblastom (GBM), erişkin malign beyin tümörlerinin %60'ı kadar büyük kısmını oluşturan ve en agresif seyreden tümördür (1). GBM'nin tüm dünyada insidansı 100000'de <10 kadardır (2). Bu rakam son 10 yılda daha fazla artış göstermiştir (3). GBM tanısı almış hastaların 1 yıllık sağkalım %37,2, 5 yıllık sağkalım %5,1 ve medyan sağkalım 10 ay kadar kısa olup oldukça kötü prognoza sahiptir (4,5). Semptomlar daha çok lokalizasyona uygun olarak gelişmiş olup en sık başvuru şekli baş ağrısı (%60), nöbet (%50) ve nörolojik bozukluklarla olur (6).

GBM'ler İzositrat dehidrogenaz (İDH) mutasyonunun varlığına göre İDH mutant ve yabani tip olmakla 2 grupta incelenirler (7,8). En sık görülen İDH mutasyonu R132H, immunhistokimyasal olarak belirlenebiliyor. İDH mutasyonunun varlığı grade II ve III gliom ve astrositomları belirlediği gibi glioblastomun sekonder olarak geliştiğinin de göstergesidir. Primer glioblastomlar ve grade 1 non-infiltratif gliomlarda İDH mutasyonu görülmediği için, bu belirteç ayırıcı tanıda büyük öneme sahiptir (9). Diagnostik öneminin yanı sıra İDH'nin prognostik rolü de mevcuttur. İDH mutasyonunun varlığı alkilleyici ajanlara ve radyoterapiye daha iyi yanıtla ilişkili olup, daha iyi prognozu işaret eder (10,11).

Prognostik markerlardan biri de MGMT (metil guanin metil transferaz) promotör bölgesinde metilasyon olup olmamasıdır. Normal hücrelerde MGMT alkilleyici ajanlarla oluşan DNA kırıklarını onaran enzimdir. Metilasyon

varlığında DNA tamir mekanizmalarının bozulması nedeniyle alkilleiyici ajanlara karşı artmış duyarlılık görülebilir (12). Bu da MGMT mutasyonunun sağkalım açısından iyi prognostik faktör olmasına neden olur (13). Ayrıca yaşlı hastalarda tedavi seçimi açısından MGMT mutasyonunun bilinmesi, gereksiz toksisiteden kaçınılması için önemlidir (14,15).

Konvansiyonel tedaviler yüksek oranda rekürrens, olası ilaç direnci ve nörolojik defisit oluşturması nedeniyle pek başarılı sayılamaz. Bu nedenle GBM için yeni tedavi modalitelerine ihtiyaç duyulmaktadır (16). Tanı için alınan doku özellikle stereotaktik biyopsi uygulanmışsa histopatolojik testlerin uygulanması için genelde yetersiz olmaktadır. Mümkün olduğu kadarıyla her dokudan ileri histopatolojik testler yapılması, hedefe yönelik ajanların tedavide kullanılması için yol gösterici olabilir.

Küratif olmamakla birlikte GBM tedavisinde cerrahi eksizyon vazgeçilmez ilk tedavi aşamasıdır. Cerrahi sonrası hastalar mutlak bir şekilde radyoterapi ve kemoterapi kombinasyon tedavisine ihtiyaç duymaktadır. Halen GBM tedavisinde standart yaklaşım olan radyoterapi ile eşzamanlı Temozolamid tedavi rejimi ilk kez 2005'te Avrupa Araştırma ve Tedavi Organizasyonu/Kanada Kanseri Enstitüsü (EORTC/NCIC) tarafından yapılmış açık etiketli FAZ III çalışma ile onay almıştır (17). Bu çalışmada 5 yıllık izlem sürecinde genel sağkalımda (GS) temozolamid eklenmesiyle 2,5 aylık (12,1 aya karşı 14,6 ay) fark sağlanmıştır (17). Çalışmaya katılan hastalar retrospektif olarak MGMT metilasyon statüsüne göre incelendiklerinde MGMT metilasyonu olan %45 hastanın genel sağkalımının temozolamid eklenmesiyle ikiye katlandığı dikkat çekmiştir (%46 vs. %23, medyan GS 21,7 aya 15,3 HR 0.45, 95% CI 0.32-0.61). MGMT metilasyonu olmayanlarda fark istatistik anlamlılığa ulaşmamıştır (Medyan GS12,7 vs. 11,8 ay HR

0.69, 95% CI 0.47-1.02) (18). MGMT metilasyonu olmayan GBM tanılı hastalar temozolamiddenden daha az fayda görmekte ve genel sağkalım süreleri de daha kötü olmaktadır (18). Bu nedenle MGMT metilasyonu olmayan tümörler için temozolamide alternatif tedaviler araştırma konusudur. FAZ II Glarius Çalışmasında RT'yle eşzamanlı temozolamid alan hasta grubuyla RT'le eşzamanlı Bevasizumab ve ardışık olarak bevasizumab/irinotecan tedavisi alan 182 hasta değerlendirilmiştir. Bevasizumab kolunda olan hastalarda 6 aylık PSK'da (Progresyonsuz Sağkalım) anlamlı fark saptansa da (%79'a karşı %43) GS'da anlamlı farklılığa ulaşılammıştır (16,6 karşı 17,5 ay) (19).

Hücre bölünmesini durduran alterne elektrik alanı ile temozolamidin kombine edildiği tedavi şekli de FAZ III EF-14 çalışmasında belirgin etkinlik göstermiş olup Performans skoru (PFS) iyi olan hastaların için önerilen alternatif tedavi şeklidir (20).

Cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi gibi üçlü tedavi modalitesine rağmen hastaların birçoğu nüks etmektedir. Nüks hastalıkta, tekrar cerrahi ve radyoterapi gibi lokal tedaviler çok az sayıda hastada kullanılabilir (21,22) ve hastaların performans skoruna göre uygun kemoterapi alması esas tedavi seçeneğine dönüşüyor. Rekürrens zamanı uzun olup, özellikle de MGMT metilasyonu olan tümörlerde temozolamid tekrar kullanılması bir tedavi seçeneğidir. Steroid toksitesi ve beyin ödemi olan hastalar için bevasizumab daha iyi bir seçenektir.

GBM iyi kanlanan bir tümör olduğu bilinmektedir. Vasküler endotelial büyüme faktörüne karşı geliştirilmiş bir monoclonal antikor olan Bevasizumab, reküren glioblastomda tedavisinde 2015 de FDA onayı aldı (23). Bevasizumab tek ajan veya lomustin ve irinotecan gibi kemoterapötiklerle kombine şekilde kullanıldığında hem

radlyolojik yanıt hem de progresyonsuz sağkalıma katkı sağlamaktadır. Klinik pratikte en sık bevasizumab ile semisentetik kamptotetin olan irinotekanın kombine rejmi kullanılmaktadır. Bu tedavi kombinasyonu Friedman ve arkadaşlarının (24) 2009'da 167 hasta ile yaptığı FAZ II çalışmada bevasizumab ile irinotecan kombinasyonunun tek ajan bevasizumaba göre hem yanıt oranlarının (%28'e %38), hem de 6 aylık PFS VE GS'ın (%43'e %50 ve 9,2 aya 8,7 ay) stn olmasıyla onay almıştır.

Bevasizumab'a karşı herhangi bir kontraendikasyonu olan hastalar için nitrozüre bazlı tedaviler de bir alternatiftir. Prospektif çalışmalarda tek ajan lomustin %9-14'lk bir yanıt oranı sağlamıştır (25). Prokarbazin, lomustin, vinkristin kombine rejimini temozolamidle kıyaslayan FAZ III çalışmada daha önce sadece RT alıp progrese olmuş hastalarda PCV'nin herhangi üstünlüğü gösterilememiştir (26). Bu rejim 1p/19 q-kodelesyonu olan, özellikle de daha önce tedavi görmemiş gliomların tedavisinde iyi bir seçimdir (26).

GBM de çok çeşitli genetik ve epigenetik mutasyonlar tespit edilmiştir. Bu mutasyonların prognostik önemi bilinse de prediktif önemi için kesin bilgi yoktur ve bu alan günümüzde en çok ilgi odağı olan ve çok sayılı araştırmaların yapıldığı alandır. Glioblastomlarda alterasyon görülen yolaklardan en önemlisi: Reseptör Tirozin Kinaz aktivasyonu (RTK/RAS/PI3K), Retinoblastoma (RB) sinyal yolağı aktivasyonu ve p53 inhibisyonudur (27).

PI3K (Fosfatidilinositol 3-kinaz) sinyal yolağı hücre bölünmesi, proliferasyonu, migrasyon ve anjiojenezi gibi birçok proste görev alır (28). Genelde RTK üzerinden aktive olan bu yolak sonrasında AKT üzerinden tümör büyümesi, kanlanması ve metastazı için gerekli birçok aşamayı başlatmış oluyor. PI3K inhibitörlerinden Buparlisip, klinik araştırmalarda en çok denemiş olanıdır. Etkinliği *in*

vitro ve *in vivo* gösterilmiş olan bu ajan kan beyin bariyerini (KBB) geçebilse de FAZ II çalışmalarda minimal etkinlik gösterebilmiştir (29). Sonolisib bu grubun daha potent ajanı hesap edilse de onun da FAZ II çalışma sonuçları beklenen etkiyi gösteremedi (30).

Multipl TK inhibisyonu GBM'lerin %37'sinde birkaç tirozin kinaz reseptörü ile eksprese olabilir. Bu nedenle de birçok yolak üzerinden etki edebilen ajanlar GBM tedavisinde ilgi odağıdır. İmatinib PDGFRA ve PDGFRB, c-Abl, c-KIT yolaklarını inhibe edebilen bir ajandır. *In vitro* çalışmalarda GBM hücre serilerinde etkinlik umulsa da Hidroxiüre ile yapılan FAZ III çalışmada PSK'a katkısı gösterilemedi (31). Multipl Kinaz İnhibitörlerinin diğer üyesi sunitinib VEGFR yolağını da inhibe ettiği için bevasizumab'a benzer şekilde etkin olacağı beklenmişti. *In vitro* çalışmalarda ve hayvan deneylerinde apoptozu indüklediği ve tümör vaskülarizasyonunu azalttığı gösterilse de FAZ çalışmalarında bevasizumab kadar klinik aktivite gösteremedi (32).

Beyin tümörlerinin Hepatosit Büyüme Faktörü (HBF) salgılayarak HBFR/MET yolağını aktive ettiği ve bunun kötü prognozla ilişkili olduğu bilinmektedir (33). MET yolağı tümör proliferasyonu ve invazyonunu indükleyen bir faktördür ve GBM'de MET 17-8 mutasyonu %6 oranında görülmektedir (34). MET inhibitörü amuvatnib (MP470) *in vitro* ve *in vivo* olarak GBM hücre hatlarında radyosensitizasyonu artırdığı görülmüştür (35). Yine bir MET inhibitörü olan krizotinib'in bu anlamda sadece hücre çalışmaları mevcut olup ümit vericidir (36).

Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü amplifikasyonu GBM'lerin %40-60'ında saptanabiliyor ve yine bu da kötü prognoz belirteçidir (37). Büyüme faktörünün reseptöre bağlanması sonucu apoptoz inhibisyonu ve tümör proliferasyonuna olanak sağlıyor (37). EGFR inhibitörü

olarak en iyi bilinen ajanlardan biri olan erlotinib'in tek başına kullanıldığı çalışmalarda herhangi bir sağkalım avantajı olmamıştır, ancak temozolamid ve radyoterapi ile kombine kullanıldığı zaman 5,2 aylık sağkalım farkı yarattığı Prados ve arkadaşlarının yaptığı FAZ II çalışma ile gösterildi (38). Bu anlamda ümit verici olması nedeniyle daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır.

Lancet'de yayınlanan FAZ II REGOMA çalışmasında regorafenib ile lomustin karşılaştırıldığında medyan genel sağkalım regorafenib kolunda 7,4 ay ve lomustin kolunda 5,6 ay (hazard oranı 0,50, %95 CI 0.33-0.75 p=0.0009) istatistiksel anlamlı bulunmuştu (39). Bu sonuca dayanarak bir anti VEGF ajan olan regorafenib'in standart tedavide yerini alabilmesi için sonuçların FAZ III çalışma ile desteklenmesi gerekiyor.

Onkolojinin her alanında olduğu gibi tedavisi zor olan bu hastalıkta da immunoterapi çalışmaları yapılmıştır. CheckMate 143 GBM'de immunoterapiyi araştıran ilk FAZ II çalışmadır (40). Nivolumab +/-ipilimumab'ı, Bevasizumab'la karşılaştıran bu çalışma primer sonlanım noktası olan GS'da herhangi bir istatistiksel anlamlı fark sağlayamadı (9,8 karşı 10 ay) (40). Onun ardından yapılan CheckMate 498'de nivolumab'ın radyoterapiye eklenmesiyle sağkalım avantajı gösterilemedi (41). CheckMate 548'de MGMT metilasyonu olan GBM tanılı hastalarda nivolumab tedavisiyle progresyonsuz sağkalımda herhangi bir üstünlük görülmedi ve çalışma bu açıdan negatif gibi görünse de GS sonuçları halen açıklanmadı.

GBM immunsupresif mikroçevreye sahip tümör olması nedeniyle immunoterapiye iyi yanıtın elde edilememesi beklenen bir bulgudur, ancak çok hızlı progrrese olan bir tümör olması da immunoterapinin etkisini gösterebilmesi için gereken zamanı sağlayamıyor. Bu fikirden yola çıkılarak nivolumab ve pembrolizumab'ın neoadjuvant tedavide

kullanıldığı FAZ II çalışmalar daha ümit vericidir. Pembrolizumab'ın adjuvant +/- neoadjuvan tedavide kullanıldığı FAZ II çalışmada neoadjuvan pembrolizumab eklenmesi 6,2 ay genel sağkalım farkı sağlamıştır (median 13,7 ay karşı 7,5 ay) (42).

Neoadjuvan tedavide immunoterapinin daha etkin olmasında cerrahiden önce tümörün organizmada bulunmasının zengin T hücre kaynağı rolünü oynamasından kaynaklanabilir (42). İmmunoterapinin daha erken evrede kullanıldığı çalışmalar bu anlamda yol gösterici olacaktır. Literatürde vakalar halinde DNA onarım genlerinde, özellikle MSH2, MSH6, PMS2 ve MLH2 mutasyonu olan hastalarda immunoterapiye iyi yanıt olduğu bildirilmektedir (43-46). Bu ve diğer bildirilen vaka bazlı sonuçlar, GBM tedavisinde kişiselleştirilmiş tedavi modalitelerinin genel yaklaşımdan daha faydalı olabileceği yönündedir. Kliniklerimizde uyguladığımız standart tedavilerle hastaların ömrüne sadece birkaç ay eklenebilmektedir. Hedefe yönelik tedaviler ya da immunoterapi için daha iyi prediktif markerlerin keşfedilmesi gerekmektedir. *In vitro* değerlendirilen ilaçların kan beyin bariyerini geçme özelliği de göz önünde bulundurulmalıdır. Daha ümit vadeden tedaviler için daha çok araştırmaların yapılması gerekli görünmektedir.

Kaynaklar

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin. 2010;60:277–300.
2. Jacob G, Dinca EB. Current data and strategy in glioblastoma multiforme. J Med Life. 2009;2:386–93.
3. Dobes M, Khurana VG, Shadbolt B, et al. Increasing incidence of glioblastoma multiforme and meningioma, and decreasing incidence of Schwannoma (2000–2008): findings of a multicenter Australian study. Surg Neurol Int. 2011;2:176.

4. Ostrom QT, Gittleman H, Fulop, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008–2012. *Neuro Oncol.* 2015;17(Suppl.4):iv1–62.
5. Zhu P, Du XL, Lu G, Zhu JJ. Survival benefit of glioblastoma patient after FDA approval of temozolomide concomitant with radiation and bevacizumab: a population-based study. *Oncotarget.* 2017;8:44015–31.
6. Chang SM, Parney IF, Huang W, et al. Patterns of care for adults with newly diagnosed glioma. *JAMA.* 2005;293:557.
7. Kleihues P, Ohgaki H. Primary and secondary glioblastomas: from concept to clinical diagnosis. *Neuro Oncol.* 1999;1:44–51.
8. Ohgaki H, Kleihues P. The definition of primary and secondary glioblastoma. *Clin Cancer Res.* 2013;19:764–72.
9. Hartman C, Meyer J, Balss J, et al. Type and frequency of IDH 1 ve IDH 2 mutations are related to astrocytic and oligodendroglial differentiation and age: a study of 1,010 diffuse gliomas. *Acta Neuropathol* 2009;118:469-74.
10. Eckel-Passow JE, Lachance DH, Molinaro AM, et al. Glioma Groups Based on 1p/19q, IDH, and TERT Promoter Mutations in Tumors. *N Engl J Med.* 2015;372:2499-508.
11. Hartmann C, Hentschel B, Wick W, et al. Patients with IDH1 wild type anaplastic astrocytomas exhibit worse prognosis than IDH1-mutated glioblastomas, and IDH1 mutation status accounts for the unfavorable prognostic effect of higher age: implications for classification of gliomas. *Acta Neuropathol.* 2010;120:707-18.
12. Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E, et al. Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents [published correction appears in *N Engl J Med* 2000 Dec 7;343(23):1740]. *N Engl J Med.* 2000;343:1350-4.
13. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352:997-1003.
14. Malmström A, Grønberg BH, Marosi C, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:916-26.
15. Wick W, Platten M, Meisner C, et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:707-15.

16. Kim SS, Harford JB, Pirollo KF, Chang EH. Effective treatment of glioblastoma requires crossing the blood-brain barrier and targeting tumors including cancer stem cells: The promise of nanomedicine. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015;468,485–9.
17. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *N Engl J Med.* 2005;352:987.
18. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352:997.
19. Herrlinger U, Schäfer N, Steinbach JP, et al. Bevacizumab Plus Irinotecan Versus Temozolomide in Newly Diagnosed O6-Methylguanine-DNA Methyltransferase Non methylated Glioblastoma: The Randomized GLARIUS Trial. *J Clin Oncol.* 2016;34:1611-9.
20. Kesari S1,2,3, Ram Z4; EF-14 Trial Investigators. Tumor-treating fields plus chemotherapy versus chemotherapy alone for glioblastoma at first recurrence: a post hoc analysis of the EF-14 trial. *CNS Oncol.* 2017;6:185-93.
21. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (Accessed on April 23, 2019).
22. Harsh GR 4th, Levin VA, Gutin PH, et al. Reoperation for recurrent glioblastoma and anaplastic astrocytoma. *Neurosurgery* 1987;21:615.
23. Wick W, Gorlia T, Bendszus M, et al. Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma. *N Engl J Med* 2017; 377:1954.
24. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al, Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *Clin Oncol.* 2009;27:4733.
25. Kreisl TN, Kim L, Moore K et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2009;27:740.
26. Brada M, Stenning S, Gabe R, et al, Temozolomide versus procarbazine, lomustine, and vincristine in recurrent high-grade glioma. *J Clin Oncol.* 2010;28:4601
27. The Cancer Genome Atlas Research Network (TCGA). Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Nature.* 2008;455:1061–8.

28. Koul D, Fu J, Shen R, et al. Antitumor activity of NVP-BKM120—a selective pan class I PI3 kinase inhibitor showed differential forms of cell death based on p53 status of glioma cells. *Clin Cancer Res.* 2012;18:184–95.
29. Wen PY, Touat M, Alexander BM, et al. Buparlisib in patients with recurrent glioblastoma harboring phosphatidylinositol 3-kinase pathway activation: an open-label, multicenter, multi-arm, phase II trial. *J Clin Oncol.* 2019;37:741–50.
30. Koul D, Shen R, Kim YW, et al. Cellular and in vivo activity of a novel PI3K inhibitor, PX-866, against human glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2010;12:559–69.
31. Dresemann G, Weller M, Rosenthal MA, et al. Imatinib in combination with hydroxyurea versus hydroxyurea alone as oral therapy in patients with progressive pretreated glioblastoma resistant to standard dose temozolomide. *J Neurooncol.* 2010;96:393–402.
32. Grisanti S, Ferrari VD, Buglione M, et al. Second line treatment of recurrent glioblastoma with sunitinib: results of a phase II study and systematic review of literature. *J Neurosurg Sci.* 2019;63:458–67.
33. Brennan CW, Verhaak RG, McKenna A, et al. The somatic genomic landscape of glioblastoma. *Cell.* 2013;155:462–77.
34. Navis AC, van Lith SA, van Duijnhoven SM, et al. Identification of a novel MET mutation in high-grade glioma resulting in an auto-active intracellular protein. *Acta Neuropathol.* 2015;130:131–44.
35. Welsh JW, Mahadevan D, Ellsworth R, et al. The c-Met receptor tyrosine kinase inhibitor MP470 radiosensitizes glioblastoma cells. *Radiat Oncol.* 2009;4:69.
36. Rath P, Lal B, Ajala O, et al. In vivo c-met pathway inhibition depletes human glioma xenografts of tumor-propagating stemlike cells. *Transl Oncol.* 2013;6:104–11.
37. Li J, Di C, Mattox AK, et al. The future role of personalized medicine in the treatment of glioblastoma multiforme. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2010;3:111–27.
38. Gan HK, Kaye AH, Luwor RB. The EGFRvIII variant in glioblastoma multiforme. *J Clin Neurosci.* 2009;16:748–54.
39. Lombardi G, De Salvo GL, Brandes AA, et al. Regorafenib compared with lomustine in patients with relapsed glioblastoma (REGOMA): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20:110-19.
40. Reardon DA, Omuro A, Brandes, et al. Os10.3 randomized phase 3 study evaluating the efficacy and safety of nivolumab vs bevacizumab in patients with recurrent glioblastoma: Checkmate 143. *Neuro-Oncology* 2017;19, iii21.

41. Sampson JH, Omuro AMP, et al. A randomized, phase 3, open-label study of nivolumab versus temozolomide (tmz) in combination with radiotherapy (rt) in adult patients (pts) with newly diagnosed, o-6-methylguanine DNA methyltransferase (mgmt)-unmethylated glioblastoma (gbm): Checkmate-498. *J Clin Oncol.* 2016;34, TPS2079.
42. Cloughesy, TF, Mochizuki AY, et al. Neoadjuvant anti-pd-1 immunotherapy promotes a survival benefit with intratumoral and systemic immune responses in recurrent glioblastoma. *Nat Med.* 2019;25, 477–86.
43. Bouet E, Larouche V, Campbell BB, et al. Immune checkpoint inhibition for hypermutant glioblastoma multiforme resulting from germline biallelic mismatch repair deficiency. *J Clin Oncol.* 2016;34, 2206–11.
44. Johanns TM, Miller CA, Dorward IG, et al. Immunogenomics of hypermutated glioblastoma: A patient with germline pole deficiency treated with checkpoint blockade immunotherapy. *Cancer Discov.* 2016;6:1230–6.
45. Ahmad, H.; Fadul, C.E.; Schi, D.; Purow, B. Checkpoint inhibitor failure in hypermutated and mismatch repair-mutated recurrent high-grade gliomas. *Neurooncol Pract.* 2019;6:424–7.
46. Hunter C, Smith R, Cahill DP, et al. A hypermutation phenotype and somatic msh6 mutations in recurrent human malignant gliomas after alkylator chemotherapy. *Cancer Res.* 2006;66:3987–91.

9. GLİOBLASTOMDA GÜNCEL ADJUVANT RADYOTERAPİ

Prof. Dr. Serra KAMER
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

1. GİRİŞ

Glioblastoma en sık görülen agresif primer beyin tümörüdür erişkin beyin tümörlerinin %60'ını oluşturur ve prognozu oldukça kötüdür (1). Geliştirilen tedavilere rağmen sağkalım oranlarında sınırlı bir ilerleme sağlanabilmiştir. Bu nedenle moleküler tanımlamalar ve hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi, adjuvant tedavilerin etkinliğini artırıcı yaklaşımların oluşturulması büyük önem taşımaktadır. Primer beyin tümörlerinin tedavisi özgün problemlere sahiptir. Santral sinir sisteminin radyoterapiye (RT) olan doz sınırlayıcı etkisi yanı sıra, kan-beyin bariyerinin özgüllüğü (oldukça seçici yarı geçirgen yapısı nedeni ile) adjuvant tedavi seçimlerinde zorlukları beraberinde getirmektedir. Adjuvant tedavilerin tümörde etkinliğinin artırılmasında özgün yaklaşımlara ihtiyaç duyulmaktadır.

Son yıllarda özellikle yüksek dereceli beyin tümörlerinde prognozu olumsuz etkileyen moleküler belirteçler hakkında pek çok çalışma yapılmaktadır (2). Özellikle GBM gibi yüksek dereceli tümörlerde prognozun çok kötü olması nedeniyle çalışmalar bu yönde yoğunlaşmıştır. Günümüzde artık, prognostik açıdan önemli olduğu kanıtlanan MGMT (O6-metilguanin-DNA metiltransferaz) gen metilasyonu, 1p-19q kodelesyonu ve IDH1-2 mutasyonları klinik olarak kullanılan moleküler belirteçlerdir. MGMT, malign gliomlarda, özellikle kemoterapiye direnç konusunda en önemli faktör olarak gösterilmektedir (3). 18 MGMT geninin metilasyonu

kemoterapiye cevabı ve dolayısıyla sağkalımı arttıran bir gen mutasyonudur. IDH-1 mutasyonu ve MGMT metilasyonu olan olgularda kemoradyoterapi ve/veya tek başına radyoterapiye yanıtın daha iyi olduğu gözlenmektedir. Ancak primer glioblastomlarda IDH-1 mutasyon görülme sıklığının sadece %12 oranlarında görülmektedir (4).

2. PRİMER HASTALIK TEDAVİSİNDE RADYOTERAPİ

Son yirmi yılda malign gliomların biyolojisi hakkında elde ettiğimiz bilgiler eşliğinde tedavide ilerlemeler sağlanmaktadır. Floroskopik cerrahi tekniklerin yaygın kullanıma girmesi, ileri görüntüleme yöntemlerinin kullanımı ile hastalığın sınırlarının net tanımlanabilmesi ve adjuvant radyoterapi ve kemoterapi uygulamalarının gelişmesi tedavi başarı oranlarını arttırmıştır ancak henüz istenen başarıya ulaşılammıştır. Glioblastomun (GBM) güncel tedavi yaklaşımı; cerrahi sonrası tümör kavitesine (cerrahi yatak bölgesine) radyoterapi uygulanması altın standart olarak tanımlanmaktadır.1920'lerden itibaren GBM tedavisinde kullanılan eksternal radyoterapi, beyin tümörleri çalışma gruplarının randomize çalışmaları ile GBM tedavisinde etkinliği kanıtlanmış ilk adjuvant tedavi yöntemi olarak gösterilmiş ve 1970'lerden sonra standart tedavi olarak tanımlanmıştır (5).

Primer tedavi yöntemi total rezeksiyon olmakla birlikte tek başına yeterli değildir. Postoperatif RT ve kemoterapi (KT) tamamlayıcı tedavi yöntemleridir. Yüksek dereceli gliomlarda RT, 1970'li yıllardan beri standart tedavi yöntemidir. O yıllardan beri çeşitli doz ve fraksiyonasyon şemaları uygulanmıştır. Doz cevap ilişkisi araştırıldığında 60 Gy'e kadar sağkalım artışı saptanmış, ancak 60 Gy üzerine çıkılmasının ek katkısı gösterilememiştir. Günümüzde stereotaktik RT uygulamalarında gözlenen ilerlemeler sayesinde doz artışının sağkalıma katkısı tekrar araştırılmaya başlanmıştır. Konformal RT tekniği ile 59,4 Gy RT sonrasında radyocerrahi ile 12 Gy ek doz uygulanan yüksek dereceli

tümörlerde 19 aylık takip sonrasında %76 sağkalım oranı rapor edilmiştir (6). Bu uygulamalar günümüzde standart olmamakla birlikte ilerleyen zamanlarda deneyimlerin artmasıyla avantaj veya dezavantajları gösterilecektir. Farklı fraksiyon şemalarının konvansiyonel radyoterapi şemalarına üstünlüğü de gösterilememiştir. Radyoterapi genellikle eşzamanlı ve/veya adjuvant kemoterapi (oral sitotoksik DNA alkilleyici ajan-temozolomid) ile birlikte kullanılmaktadır. Stupp ve arkadaşlarının 2005 yılında radyoterapi ile eşzamanlı temozolomid verilmesinin 2 yıllık sağkalımı arttırdığını gösteren çalışmasından sonra bu tedavi yüksek gradlı tumorlerde standart tedavi olmuştur. GBM tanılı 573 hastada sadece RT (60Gy) ile eş zamanlı temozolomid kullanımı ve sonrasında 6 kur adjuvant temozolomid kullanımı karşılaştırılmış ve temozolomid ile ilave edilen kolda iki yıllık sağkalım oranları ikiye katlanmıştır (%10,4, %26,1) (7). Aynı çalışmanın ileri değerlendirmesinde MGMT metilasyonu gösteren olgularda 2 yıllık sağkalım oranlarının %46'ya ulaştığı bildirilmektedir.

Radyoterapinin başarılı olabilmesi için tümörün yaygınlığının doğru saptanması gerekir. Ancak gliyal tümörlerin özellikle mikroskobik yayılımını gösteren ideal bir görüntüleme yoktur. Santral sinir sistemi tümörleri fiber traktlar, subependimal planlar, beyin omurilik sıvısı gibi yollarla yayılabilmekte ve multifokal olabilmektedir. Radyoterapi uygulanacak tedavi volümü tümör-cerrahi yatağın çevresindeki normal beyin dokusunun 1-3 cm kapsayacak bir alan olarak tanımlanmaktadır.1980'lerde Hochberg ve Puitin çalışmasında yinelemelerin %90'ının tümör yatağının 2 cm çevresinde olduğunu göstermeleri ve benzer devam eden çalışmalar hastalığın mikroskobik alanlarının tedavi sahasını belirlemede önemini belirginleşmiştir. Bu çalışmaların ardından tüm beyin radyoterapisi yerini tümör yatağı ve çevre normal beyin dokusunu kapsayacak protokollere göre uygulanmaya başlamıştır. Günümüzde güncel protokollerin

tamamına yakınında tümör yatağı ve çevre 2-2,5 cm normal dokuyu tanımlayan Alana sınırları önerilmektedir (8). Yüksek dereceli glial tümörlerin yayılma özelliği nedeniyle ilk zamanlarda uygulanan tüm beyin RT tekniği sağkalım avantajı sağlamaması ve toksik etkileri nedeniyle günümüzde tercih edilen bir yöntem değildir.

Radyoterapi günlük 1,8-2 Gy fraksiyon dozlarında, 30 iş günü, 60 Gy olarak uygulanmaktadır. Radyoterapi ve kemoterapinin etkinliğinin gösterildiği Faz III çalışmalar tablo-1'de özetlenmiştir. Tedavinin yaşlı ve genel durum bozuk hastalarda 30 günden daha az uygulanmasını öngören kısa fraksiyon şemalı (hipofraksiyone) 40 Gy /16 fraksiyon tedavi yöntemleri seçilmiş olgularda tercih edilebilir (9). Hipofraksiyone radyoterapinin kemoterapi ile birlikte uygulanması tek başına radyoterapi uygulanmasına göre sağkalımı uzatmaktadır (10-11).

Tablo-1. Radyoterapi ve kemoterapinin etkinliğinin gösterildiği Faz III aşamasındaki çalışmalar.

Çalışma Grubu	Hasta sayısı	Tedavi	Medyan SK (ay)	18 ay SK
BTÇG-69-01	31	Takip	3.2	0
	51	Karmustin	4.3	4
	68	RT	8.3	4
	72	RT+Karmustin	7.9	19
BTÇG-69-01	81	Semustin	4.8	10
	94	RT	8.3	15
	92	RT+Karmustin	11.8	27
	91	RT+Semustin	9.7	23
EORTC/NCI-C	286	RT	12.1	21
	287	RT+Temozolo mid	14.6	39

SK: sağkalım, BTÇG: Beyin tümörleri çalışma grubu, RT: radyoterapi, EORTC/NCI-C:Avrupa kanser tedavi ve araştırma organizasyonu, NCI-C: Kanada ulusal kanser enstitüsü

3. RADYOTERAPİ TEKNİĞİ

3.1. Farklı Fraksiyon Şemaları

RTOG (radyoterapi onkoloji grubu) sistematik olarak ve titizlikle farklı fraksiyon şemalarının etkinliğini sorgulayan çalışmalar tasarlamıştır. RTOG-83-02 çalışmasında; günde iki fraksiyon kullanılarak hastalar dört farklı gruba randomize etmiş ancak sağkalımda bir avantaj olduğu faz III çalışmalarda gösterilememiştir (12). Güncel literatür gözden geçirildiğinde primer hastalıkta en etkin tedavi yöntemi konvansiyonel fraksiyon şemaları olarak tanımlanmakta ve tedavi kılavuzlarında fraksiyone eksternal radyoterapi önerilmektedir.

3.2. Stereotaktik Radyoterapi

Konvansiyonel radyoterapiyi takiben tümör yatağına sterotaksik radyoterapi/radyocerrahi (SRS) ile ek doz uygulamasının tümör kontrolüne etkisini göstermek amacı ile tasarlanmış iki Faz II/III randomize çalışma bulunmaktadır (6,7). Loeffler ve arkadaşlarının (6) 1992 yılında yayınladıkları ilk çalışmada 37 olguya 59,4 Gy konvansiyonel radyoterapi ardından medyan 12 Gy SRS ile ek doz uygulanmış ve 19 ay medyan takip sonrası %76 sağkalım bildirilmiştir. Sarkaria ve arkadaşlarının (13) devam eden çalışmasında 115 olguya konformal radyoterapi ve SRS ek doz uygulaması sonrası 96 hafta medyan sağkalım oranları bildirilmektedir (6). Her iki çalışmanın sonuçları da hasta seçim kriterlerindeki sınırlılıkları nedeni ile net olarak kabul gören bir yaklaşıma ulaşmamızı sağlayamamıştır. RTOG-93-05 çalışmasında karmustin ile birlikte konformal radyoterapi ardından SRS uygulanan ve uygulanmayan olgular değerlendirilmiş genel sağkalım ve hayat kalitesi açısından her iki grup arasında bir fark izlenmemiştir (14). Primer tedavide SRS ile ek doz güncel protokollerde standart olarak yerini bulamamış olmasına karşın yinelemiş hastalıkta -özellikle sınırlı lokal

yinelemelerde yeri tanımlanmaktadır. Ancak etkinliğinin prospektif çalışmalar ile test edilmesi gereklidir.

3.3. Brakiterapi

Brakiterapi radyoaktif kaynakların (örn: radyoaktif iğneler) tümörün içine veya hemen yakınına yerleştirilmesidir. Kalıcı veya geçici radyoaktif implantlar uygulanabilir. Yüksek dereceli glial tümörlerde brakiterapi uygulaması ile Gutin ve arkadaşlarının (15) Faz II çalışmasında sağkalım avantajı gösterilmiş ancak devam eden randomize çalışma sonuçları bu bulguyu desteklememiştir. Glia-Site brakiterapi tekniğinin 2001 de geliştirilmesinin ardından glial tümörlerde brakiterapi uygulamaları tekrar gündeme gelmiştir (15-18). İodine-125 (I^{125}) solüsyonu tümörün çıkarıldığı kaviteye bir kağıdı katater balon sistemi ile enjekte edilmektedir. Etkinliği ve güvenirliliği vaka çalışmaları ile bildirilmiş olmasına karşın cerrahi sonrası implantın oluşturduğu lokal reaksiyonun gerçek tümör nüksünden ayırt edilmesinde yaşanan sorunlar, uygulamanın pahalı ve invaziv yöntemi nedeni ile yaygınlaşmamış, standart tedavide yer almamıştır.

4. TEDAVİ YAN ETKİLERİ

Radyoterapinin amacı tümör hücrelerini yok etmektir, ama tedavi alanı içinde bir kısım normal hücrelerin de bulunması kaçınılmazdır. Bu durum, radyoterapiye bağlı bazı yan etkilerin ortaya çıkmasına yol açar. Yan etkileri en az seviyede tutabilmek için radyoterapi günlük seanslara bölünerek ve haftada 5 gün olarak uygulanır ve ayrıca tedavi planlaması sırasında normal dokular maksimum düzeyde korunmaya çalışılır. Tedaviye başlamadan önce hasta olası yan etkiler hakkında mutlaka bilgilendirilmelidir. Aksi taktirde tedavi sürecinde oluşabilecek bazı yan etkiler hasta ve yakınları tarafından tümörün nüksü ya da ilerlemesi şeklinde yorumlanabilir.

Radyoterapi yan etkilerinin oluşması ve şiddeti bazı faktörlere bağlıdır. Örneğin yaşlı veya ileri evre, genel durumu kötü hastalarda yan etkiler daha erken ortaya çıkar ve daha şiddetli seyreder. Yine hastaya verilecek toplam radyoterapi dozu ve günlük doz yükseldikçe yan etki olma olasılığı da yan etkilerin şiddeti de artacaktır. Tedavi alanının hacmi ve bu alan içinde yer alan radyoterapiye hassas organ sayısı, karşılaşılabilecek yan etkileri belirleyen diğer önemli etkenlerdir. Tedavi alanının hacmi arttıkça yan etki riski de artacaktır. Öte yandan tedavi alanı içinde “kritik organ” diye adlandırdığımız, radyoterapiye direnci nispeten düşük organlar ne kadar fazla yer işgal ediyor ise yan etkilerin ciddiyeti de o kadar artacaktır. Yan etkilerin en az seviyelere indirilebilmesi, sağlık ekibi ve ekipmanı ile de doğrudan ilişkili bir konudur. Tedavi için uygun cihaz ve tekniğin seçimi, ideal tedavi planlaması, ideal günlük tedavi uygulaması ve tedavi sürecinde hastanın dikkatli ve özenli takibi, yan etki riskini belirgin derecede azaltan unsurlardır. Radyoterapi dünyasında son yıllarda baş döndürücü bir hızla geliştirilen yüksek teknoloji cihaz ve planlama sistemlerinin temel amacı, söz konusu yan etkileri en aza indirebilmektir ve bu konuda çok büyük ilerleme sağlanmıştır. Radyoterapi yan etkileri tedavi sürecinde ve hemen sonrasında gelişen “akut yan etkiler” ya da tedaviden aylarca sonra ortaya çıkan “geç yan etkiler” şeklinde olabilir. Radyoterapi lokal bir tedavi yöntemi olduğu için oluşabilecek yan etkiler de lokaldir, yani tedavi hangi bölgeye uygulanıyorsa yan etkiler de o bölge ile ilgilidir. GBM tedavisinde radyoterapi uygulamaları sırasında tedavi sırasında yorgunluk, ciltte kızarıklık (eritem), lokal saç dökülmesi, nadiren mide bulantısı ve kusma görülür. Bulgular genellikle geçici ve çok şiddetli değildir. Radyoterapi ve antikonvülzan ilaçların birlikte kullanımına bağlı çok nadiren Stevens-Johnson sendromu olarak tanımlanan yaygın cilt reaksiyonları ortaya çıkabilir ancak genellikle çok şiddetli olmayıp konservatif tedaviler ile geriler. Radyoterapinin geç etkileri; somnolans, bilişsel

fonksiyonlarda azalma gözlenebilir yıllar içinde ortaya çıkar. Lokal beyin ışınlaması ile ortaya çıkabilecek bilişsel fonksiyon kayıpları cerrahi yatağın yeri ve boyutu ile ilişkilidir. Hippokampal bölgenin etkilendiği olgularda bu etkiler daha sık ve ciddi olarak izlenmektedir. Beyin nekrozu tedavinin sık görülmeyen ancak ciddi bir yan etkisidir. RT'ye bağlı beyin nekrozu riski 60 Gy'de %5 olarak bildirilmiştir. RT nekrozu, vasküler endotelial hasar sonucu oluşmaktadır. Oluşum mekanizması tam olarak anlaşılammakla beraber vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi ajanların salınımı sonucunda damarlarda ve hatta kan-beyin bariyerinde gelişen hasar sonucu hipoksi ve ödemele giden bir süreç olduğu varsayılmaktadır. Tedavide öncelikle, steroid, antikoagulan ajanlar ve hiperbarik oksijen tedavisi uygulanmaktadır. Ancak, bu tedavilerin de etkinlikleri tartışmalı olmakla birlikte oluşabilecek yan etkiler uzun süreli kullanımını sınırlamaktadır. Bevasizumab, VEGF'e karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikordur. VEGF salınımının engellenmesinin nekroz tedavisinde etkinliğini belirlemek amacıyla yapılan çalışmalarda, bevasizumab kullanımının tek başına veya diğer ilaçlarla kullanımının nekroz tedavisinde, radyolojik ve klinik olarak da etkin olabileceği gösterilmiştir (19).

5. GELECEK

Son yıllarda radyoterapi tekniğindeki ilerlemeler hastalarda normal dokuları koruyarak daha yüksek dozları uygulayabilmemize olanak sağlamaktadır. GBM' de doz arttırma çalışmalarının çoğu eşzamanlı kemoterapi ile kullanımının öncesinde yapılmış çalışmalarda ve eşzamanlı kemoterapi ve yüksek doz radyoterapinin hastalık kontrolünü arttırıcı etkisi devam eden çalışmalarla sorgulanmaktadır. GBM biyolojisinin anlaşılmasına ve tümör gelişim yollarının dökümante edilmesi ile yeni hedefe yönelik sistemik tedavilerin kullanıma girmesi

beklenmektedir. Santral sinir sisteminin immune sistem ile ilişkisi diğer tümör gruplarından farklı olması nedeni ile immunolojik tedaviler ve tümör aşıllarının geliştirilmesi konusunda daha çok bilgiye ve zamana ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G ve ark. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011-2015. *Neuro Oncol* 2018;20(suppl 4)
2. Brandes AA. State-of-the-art treatment of high grade brain tumors. *Semin Oncol* 2003;30(6 suppl 19):4–9.
3. Hofer S, Lassman AB. Molecular markers in gliomas: Impact for the clinician. *Target Oncol* 2010;5:201–10.
4. Ohgaki H, Kleihues P. The definition of primary and secondary glioblastoma. *Clin Cancer Res* 2013;19(4):764-72.
5. Robins HI, Lassman AB, Khuntia D. Therapeutic advances in malignant glioma: Current status and future prospects. *Neuroimaging Clin N Am* 2009;19:647–56.
6. Loeffler JS, Alexander E, 3rd, Shea WM, et al. Radiosurgery as part of the initial management of patients with malignant gliomas. *J Clin Oncol* 1992;10:1379–85.
7. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352:987-96.
8. Nabors LB, Horbinski C, Robins I. Index table of contents discussion. In: National Comprehensive Cancer Network, ed. *NCCN Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)*. National Comprehensive Cancer Network; 2019;163.
9. Wick W, Platten M, Meisner C, et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: The NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:707–15.
10. Reyngold M, Lassman AB, Chan TA, et al. Abbreviated course of radiation therapy with concurrent temozolomide for high-grade glioma in patients of advanced age or poor functional status. *J Neurooncol* 2012;110:369–74.
11. Malmstrom A, Gronberg BH, Marosi C, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma:

- The Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:916–26.
12. Walker MD, Strike TA, Sheline GE. An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979;5:1725–31.
 13. Sarkaria J.N., Mehta M., Loeffler J. ve ark. Radiosurgery in the initial management of malignant gliomas: survival comparison with the RTOG recursive partitioning analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;4:931-41.
 14. Souhami L, Seiferheld W, Brachman D, et al. Randomized comparison of stereotactic radiosurgery followed by conventional radiotherapy with carmustine to conventional radiotherapy with carmustine for patients with glioblastoma multiforme: Report of radiation therapy oncology group 93-05 protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:853–60.
 15. Gutin PH, Phillips TL, Wara WM, ve ark. Brachytherapy of recurrent malignant brain tumors with removable high-activity iodine-125 sources. *J Neurosurg* 1984;60:61-8.
 16. Welsh J, Sanan A, Gabayan AJ, et al. GliSite brachytherapy boost as part of initial treatment of glioblastoma multiforme: A retrospective multiinstitutional pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:159–65.
 17. Stieber VW, Tatter S, Mikkelsen T, et al. NABTT 2105: A Phase I dose escalation trial of GliSite brachytherapy with conventional radiation therapy for newly diagnosed glioblastoma multiforme [abstract]. *J Clin Oncol* 2005;23:Abstract #1570.
 18. Kleinberg L, Yoon G, Weingart JD ve ark. Imaging after GliSite brachytherapy: Prognostic MRI indicators of disease control and recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:1385–91.
 19. Tan AC, Ashley D, LopeZ G, et al. Management of glioblastoma: State of the art and future directions. *CA Cancer J Clin* 2020; 70:299-312.

10. GLİOBLASTOM TANILI OLGULARDA REHABİLİTASYON

Uzm. Dr. Ece ÇINAR

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

1. GİRİŞ

Erken tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmelere paralel olarak giderek daha çok hasta kanser tedavisi görmekte ve sağ kalmaktadır. Glioblastomlar erişkin çağın en sık görülen ve en agresif primer beyin tümörleridir (1). Hızlı seyirleri ve yüksek rekürrens oranları nedeni ile hastaların nörolojik durumlarında da hızlı değişimler izlenen bir hastalık grubudur. İlk tanı sıklıkla günler veya haftalar içerisinde ilerleyen nörolojik bulgular ile konur ve hem hastalık progresyonu hem de uygulanan tedavilere bağlı yeni yakınmalar ortaya çıkabilir, bunlara bağlı olarak da hastalığın farklı evrelerinde farklı ihtiyaçlar doğabilir. Bu nedenle hasta ve rehabilitasyon ekibi dinamik bir tedavi süreci ile karşı karşıyadır. Primer hastalığa ve tedavi yöntemlerine bağlı bu bireyler, fonksiyonel kapasitelerindeki azalma sonucu günlük yaşam aktivitelerinde, iş ve sosyal yaşamlarında pek çok zorlukla karşılaşmaktadırlar (2). Hastaların büyük bir kısmı özürülük durumu ile yaşamaktadırlar. Bu durum yalnızca glioblastom için değil düşük grade beyin tümörleri için de geçerlidir.

Kaybedilen yeteneklerin geri yerine konması ve kompanzasyon yöntemleri ile fonksiyonun tekrar kazanılmasını amaçlayan rehabilitasyon uygulamaları restoratif, destekleyici, önleyici ve palyatif olarak sınıflandırılabilir (3). Erişim şekline göre ise ayaktan hasta veya yatan hastaların hastane ortamında rehabilitasyonu,

evde bakım hizmetleri kapsamında veya bakım merkezlerinde uygulanan rehabilitasyon şeklinde sınıflanabilir.

Hastaların bağımsız aktivitelerini mümkün olduğu kadar sürdürülebilmesi ve durumuna adapte olması rehabilitasyonun birinci amacıdır. Ülkemizde ve dünyada halen glioblastom dahil kanser tedavisinde rehabilitasyon uygulamaları istenen yaygınlığa kavuşmamıştır ve sıklıkla primer tümör tedavisi ve sağkalım hedeflerine odaklanırken rehabilitasyon geri planda kalmaktadır. Halbuki tüm beyin tümörü hastalarının %80'inden fazlasının rehabilitasyon ihtiyacı olduğu bildirilmiştir (4). Hastaların sadece %10-20 kadarı rehabilitasyon programlarına yönlendirilmektedir. Rehabilitasyon kliniğinde en sık karşılaşılan durumlar kognitif bozukluklar, kas güçsüzlüğü ve buna bağlı yürüme ve transferlerde zorluk, ataksi ve görme alanı kayıplarına bağlı fonksiyonel kayıplardır (5). Diğer sık görülen sorunlar yorgunluk, ağrı, duysal kayıplar, disfaji, mesane ve barsak disfonksiyonu ve osteoporozdur.

Beyin tümörlerinde rehabilitasyon süreci sıklıkla birinci planda nörolojik defisitler ile baş etmeye çalışır ancak tümöre bağlı ortaya çıkan baş ağrısı ve nöbet gibi diğer semptomlar da rehabilitasyon sürecini zorlaştırabilmektedir. Ayrıca cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi sonrası da nörolojik kayıplar kimi zaman artabilir ve ek komplikasyonlarla baş etmek gerekebilir. Merkezi sinir sistemi tümörleri, meme ve akciğer kanserleri ile birlikte rehabilitasyon uygulamalarına en çok ihtiyaç duyan kanser türüdür. Hastalar sadece fiziksel kayıplar açısından değil, uyku bozukluğu, iştahsızlık, duyu durum bozuklukları ve anksiyete açısından da değerlendirilerek, rehabilitasyon sürecine uyumu olumsuz etkileyebilecek faktörler belirlenmelidir. Bu durumların tedavisinde kullanılan ilaçların da kognitif durumda ve kas gücü üzerine olumsuz

etkileri olabileceği akılda tutulmalıdır. Ayrıca primer beyin tümörlerinin doğrudan sonuçları olan bilişsel fonksiyonlarda bozulma, fokal motor güçsüzlük ve görsel-uzamsal bozukluklar da rehabilitasyon sürecini zorlaştırmaktadır.

Glioblastom ve diğer beyin tümörlerinde uygulanan rehabilitasyon yöntemleri travmatik beyin hasarı ve inme gibi diğer intrakranial patolojilerde uygulanan yöntemler ile benzerdir ve pek çoğu bu hastalıkların tedavisi amacı ile geliştirilmiştir. Rehabilitasyon yöntemlerinin etkinliği ve sonuçları ile ilgili çalışmalar da daha çok bu hastalık gruplarında çalışılmıştır. 13 glioblastom tanılı hastanın cerrahi ve kemoterapi sonrası rehabilitasyon uygulamalarının sonuçlarını değerlendiren bir çalışmada, hastaların 6'sının bağımsızlık düzeyinin arttığı, 1'inin azaldığı ve 6'sının durumunun stabil kaldığı bildirilmiştir (6). Ancak bu çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama rehabilitasyona dahil edilme zamanı tümör tanısını takip eden 75 ay olup oldukça geçtir.

Primer tümör tedavisi sırasında rehabilitasyon sonuçlarının, rekürrens sonrası uygulanan rehabilitasyondan daha iyi olduğu bildirilmiştir, ayrıca sol hemisfer lezyonlarının rehabilitasyon sonuçlarının daha iyi olduğu da bildirilmiştir (7).

2. AKUT VE SUBAKUT DÖNEM REHABİLİTASYON UYGULAMALARI

Intrakranial tümör hastaları, özellikle akut dönemde tümörün kitle etkisine ek olarak uygulanan cerrahi ve ilaç tedavileri nedeni ile bağımsız yaşayamaz ve çalışamazlar. Hastaların tanı anından ölüme kadar fonksiyonelliklerinde ilerleyici bir kayıp gözlenir (6). Rehabilitasyon uygulamaları ideal olarak tanı anında veya en geç tümör tedavisi ile eş zamanlı olarak başlamalıdır. Akut dönemde rehabilitasyona başlanan hastaların sonuçlarının inmeli ve travmatik beyin hasarlı hastalar ile benzer düzeylerde olduğu bildirilmiştir (8). Ancak inme ve travmatik beyin hasarından farklı olarak

glioblastom hastalarında ilerleyici bir nörolojik kötüleşme görülmesi nedeni ile erken ve efektif rehabilitasyon uygulamalarına zaman kaybetmeden başlanması daha fazla önem taşımaktadır. Cerrahi sonrası uygun egzersizlere erken dönemde başlanabilir. Yatak içi güçlendirme ve oturma dengesinin yanı sıra hastanın erken mobilizasyonu, komplikasyonların önlenmesi açısından da önemlidir.

Çocukluk dönemi beyin tümörü hastalarında egzersiz tedavisi sonrası nöroplastisitede ve kortikal kalınlıkta artış bildirilmiştir (9). Erişkin glioblastom olgularında da egzersiz tedavisi ile denge, kas gücü, ambulasyon skorları ve yaşam kalitesinde olumlu sonuçlar bildirilmektedir. Kas kuvvetlendirmeye yönelik dirençli egzersizlerin yanı sıra, endürans ve aerobik egzersizler, denge ve koordinasyon egzersizleri her hastanın ihtiyaçlarına göre reçete edilmelidir (2). Kooperasyonu ve sosyal desteği iyi olan hastalar hastanede gözetimli eğitim sürecinden sonra egzersizlere evde devam edip düzenli aralıklarla hastane kontrollerine çağırılabilir. Ancak hastalığın progresif seyri ve rekürrens, eşlik eden kanser tedavisi gibi nedenlerle tedavide aksamalar ve hastaneye yatışlar nedeniyle egzersiz uyumu da azalabilmektedir ve hastalar motivasyona ihtiyaç duymaktadırlar.

Erken dönem yataklı rehabilitasyon programına alınan hastaların yaşam kalite ölçeklerinde de anlamlı iyileşme gözlenmektedir (10). Ayrıca rehabilitasyon ile daha fazla kazanım elde eden ve bağımsızlıklarında artış saptanan hastaların sağ kalımlarının daha uzun olduğu bilinmektedir (11). Erken dönem rehabilitasyon öncelikle fonksiyonu restore etmeyi amaçlar. Oysa ileri evrelerde amaç yaşam kalitesinin artırılması, palyasyon ve mobilizasyonun mümkün olduğunca uzun süre korunmasıdır.

Önceden kabul gören görüşün aksine, radyoterapi uygulamasının genel olarak rehabilitasyon üzerine olumsuz etkisi bildirilmemiştir (12). Ancak radyoterapi sonrası yorgunluk gelişebilmesi nedeni ile, radyoterapi seanslarının gün içinde daha geç saatte, rehabilitasyon seansından sonra planlanması faydalı olacaktır. Yine de hastaların bir kısmında bu dönemde baş ağrısı, bulantı, bilinç durumu değişiklikleri ve nöbetler şeklinde radyasyon ensefalopatisi ortaya çıkabilir. Ayrıca ataksi, dizartri, diplopi ve nistagmus da bu dönemde ortaya çıkarak hastanın egzersize katılımını güçleştirebilir. Yine radyoterapi sırasında uygulanan kortikosteroidlerin de avasküler nekroz ve myopatiye yol açarak kas gücü ve mobilitede azalmaya yol açma ihtimali hastaları takip eden hekimler tarafından akılda tutulmalıdır. Güçlendirme ve endürans egzersizleri ile kortikosteroide bağlı kas atrofisi büyük oranda engellenebilmektedir (13).

Genç yaş, tanı anında fonksiyonelliğin korunmuş olması, erken hastalık evresi, kitlenin geniş rezeksiyonu ve rekürrens olmaması, rehabilitasyon uygulamaları açısından da iyi prognostik belirteçlerdir (12). Primer beyin tümörleri yaşla birlikte daha sık görülmektedir ve ileri yaş kötü prognoz ile ilişkilidir, ancak prognoz hedeflerinden bağımsız olarak her hastada fonksiyonellik ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi rehabilitasyonun ana hedefidir. Hastanın yakınlarının da rehabilitasyon süreci konusunda bilinçlendirilmesi ve bu sürece aktif katılımlarının sağlanması başarı oranlarını arttırmaktadır (14).

3. PALYATİF EVRE REHABİLİTASYON UYGULAMALARI

Son dönem glioblastom hastalarında amaç fonksiyonelliğin mümkün olduğunca uzun süre korunması, hastanın ve yakınlarının yaşam kalitesinin iyileştirilmesidir. Hem evde hem de hastanede takip edilen hastalar düzenli aralıklarla değerlendirilerek yeni ortaya çıkan belirti ve bulgular

kaydedilmelidir. Aile ve bakım veren kişilerin ortaya çıkabilecek yeni durumlar hakkında bilgilendirilmesi palyatif evre rehabilitasyon ekibinin önemli görevlerindedir. Ağrının kontrol altına alınması, bası yaraları ve deformitelerin önlenmesi, yeterli kalori ve beslenme desteğinin sağlanması, enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisi, depresyon ve anksiyetenin tedavisi palyatif bakımın amaçlarıdır.

Hastanın mevcut durumu belirli aralıklarla tekrar değerlendirilerek gerçekçi hedefler konulmalıdır. Bu evrede hastaların egzersiz programının ve diğer rehabilitasyon uygulamalarının sıklığı, yoğunluğu ve tipi her hastanın nörolojik defisiti ve ihtiyaçlarına uygun olarak ve hastayı takip eden beyin cerrahı, onkolog, fizik tedavi uzmanı, fizyoterapist, iş uğraşı terapisti, psikolog, rehabilitasyon hemşiresi ve diyetisyen arasında iletişime dayalı olarak kararlaştırılır ve gereğinde modifiye edilir.

4. GLİOBLASTOM REHABİLİTASYONUNDA SIK KULLANILAN DEĞERLENDİRME ÖLÇEKLERİ

Rehabilitasyon süreci diğer tıp disiplinlerine oranla sonuçların ortaya çıkması uzun zaman alabilen bir alandır. Haftalar, aylar ve bazen yıllarca takip edilen hastaların tedavi öncesi ve sonrasında, ayrıca uzun dönem takiplerinde kullanılmak üzere pek çok değerlendirme ölçeği geliştirilmiştir. Bu ölçekler hem günlük pratikte hem de klinik araştırmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır.

4.1 Karnofsky Performans Durum Skalası

Karnofsky performans durum skalası, onkoloji hastaları için geliştirilmiş ve glioblastom hastalarında da yaygın olarak kullanılan ve rehabilitasyon uygulamalarının değerlendirilmesinde de kendine yer edinmiş bir bağımsızlık ve fonksiyonellik ölçeğidir. Ayrıca prognostik olarak da anlamlı bir belirteç olarak kabul edilmektedir. 1949 yılında

geliştirilen ve revizyonlardan geçen skala, 11 basamaklı olup hastanın bağımsızlık düzeyini değerlendirir, 0-100 arası puanlanır ve yüksek skorlar iyi fonksiyonel durum ile ilişkilidir (15). Rehabilitasyon hedefleri ve prognoz belirteci olmasının yanı sıra, tümörün tedavisi veya semptomatik tedavi uygulanması konusunda da klinisyenlere yol gösterici olan değerli bir ölçek olmayı sürdürmektedir.

Skor sonuçları 3 kategoriye ayrılır. A kategorisi 80-100 arası puan alan hastalardan oluşur ve hasta günlük yaşam aktivitelerinde bağımsız olup bakıma ihtiyaç duymaz. B kategorisi 50-80 puan arasındır ve hasta farklı düzeylerde yardıma ihtiyaç duyar. Ev dışında çalışamaz ancak çoğu öz bakım aktivitesini kendisi yerine getirebilir. C kategorisi yani 0-40 arası skor alan hastalar ise günlük yaşam aktivitelerinde yardıma ihtiyaç duyarlar ve sıklıkla evde veya hastanede gözetim altındadırlar.

4.2 Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçeği

Fonksiyonel bağımsızlık ölçeği (FBÖ) rehabilitasyon alanında sık kullanılan jenerik bir fonksiyonellik skalasıdır. Hastanın başlangıç ve tedavi sonrası değerlerinin karşılaştırılarak değişimin takibine olanak sağlar. Kendine bakım, sfinkter kontrolü, transfer, ambulasyon, iletişim ve sosyal yetenek alt başlıklarında hastayı birçok yönden değerlendirmeye izin verir. 18-126 arası skorlanır ve pek çok hastalıkta geçerli ve güvenilir bulunmuştur (16). Nörolojik rehabilitasyon alanında tedavi yöntemlerinin değerlendirilmesi, hasta takibi ve klinik çalışmalarda yaygın kullanıma sahiptir. Yüksek skorlar daha iyi fonksiyonel durum ile ilişkilidir.

4.3 Barthel İndeksi

Hastaların günlük yaşam aktivitelerindeki ve mobilizasyondaki bağımsızlık düzeylerini ölçmek üzere geliştirilmiş olan Barthel indeksi, 10 maddeden oluşur ve

her aktivitenin gerçekleştirilmesi sırasında ihtiyaç duyulan yardım ve geçen süreye göre bir skorlama yapılır. Nörolojik ve kas-iskelet hastalıklarında geçerlilik ve güvenilirliği kanıtlanmıştır (17).

4.4 Fonksiyonel Ambulasyon Sınıflaması

Fonksiyonel ambulasyon sınıflaması, bireyin düz ve engebeli zeminlerde yürüyüşünü ve bağımsızlığını değerlendiren bir değerlendirme ölçөгüdür. 0 ile 5 arası skorlanır ve yardımcı yürüme ortezi veya protezi kullanan hastalara da uygulanabilir. Evre 0 hastalar hiçbir şekilde ambule olamaz ve tekerlekli sandalye ile ambule olurlar. Evre 1 hastalar denge ve yük taşınması için devamlı bir kişinin fiziksel desteğine ihtiyaç duyan hastalardır. Evre 2'de denge ve koordinasyon için desteğe ihtiyaç vardır ancak birey kendi vücut ağırlığını taşıyabilir. Evre 3 hastalar bir kişinin aralıklı sözel uyarısı veya gözetimi ile dengelerini sağlayabilirler. Evre 4 hastalar düz zeminlerde bağımsız hareket edebilir ancak düzensiz yüzey, merdiven veya eğim varlığında yardıma ihtiyaç duyar. Evre 5 hastalar ise tüm zeminlerde bağımsız hareket edebilmektedir. Çabuk uygulanabilmesi poliklinik şartlarında yaygın kullanılan bir ölçek olmasını sağlamıştır (18).

4.5 Kısa Form -36 (SF- 36)

Rehabilitasyon alanında en sık kullanılan yaşam kalitesi ölçeklerinden birisi olan kısa form 36, fiziksel fonksiyon, fiziksel rol, vücut ağrısı, genel sağlık, canlılık, sosyal fonksiyon, emosyonel rol ve mental sağlık olmak üzere 8 alt başlıktan oluşmaktadır. Bu alt başlıklar da fiziksel ve mental alan olarak iki alanda toplanır ve hastanın yaşam kalitesi hakkında klinisyene ve araştırmacıya bilgi verir. Primer beyin tümörü tanılı hastalarda geçerli ve güvenilir bir değerlendirme yöntemidir (19).

Bunların dışında afazi, ince el becerileri hafıza gibi özel rehabilitasyon alanlarında kullanılmak üzere pek çok değerlendirme skalası mevcuttur.

5. REHABİLİTASYON SÜRECİNİ OLUMSUZ YÖNDE ETKİLEYEBİLECEK EŞLİK EDEN DURUMLAR

Rehabilitasyon sürecinde, cerrahi ve diğer tedavilere sekonder ortaya çıkan ağrı ile de baş etmek gerekmektedir. Ayrıca enfeksiyonlar, nöbetler, beslenme bozukluğu, tromboemboli gibi eşlik eden diğer durumlar da rehabilitasyon uygulamalarında modifikasyona gerek doğurabilir. Akut dönem rehabilitasyon uygulamaları sırasında tedaviye ara verilmesini gerektiren en sık durum enfeksiyonlar olarak bildirilmiştir (20). Ayrıca yaşam süresi beklentisinin azalması, kanser evresinin ilerlemesi, komorbiditeler, sosyal destek yetersizliği, hasta ve hasta yakınlarının isteksizliği de rehabilitasyon sürecini olumsuz etkilemekte veya hastanın rehabilitasyon hizmetlerine erişimini engellemektedir.

5.1 Kognitif Bozukluklar ve Kognitif Rehabilitasyon

Radyoterapi, özellikle tüm beyin radyoterapi çocukluk çağında ve 60 yaş üzeri hastalarda daha belirgin olmak üzere azalmış kognitif kapasite ile ilişkili bulunmuştur. Odaklanma, işleme, motor/görsel uzaysal fonksiyon, dizatri, afazi ve hafıza sorunları ile sık karşılaşmaktadır. Ayrıca radyoterapiye bağlı intrakranial hızlanmış ateroskleroz bildirilmiştir. Hastaların %30-90 arasında kognitif kayıp yaşadığı bildirilmektedir (5). Hastaların %75'inde 3 veya daha fazla defisit bir arada bulunmaktadır (21). Ancak primer beyin tümörü nedeni ile rehabilitasyon gören hastaların sadece %9'u motor rehabilitasyona ek olarak kognitif rehabilitasyon almaktadırlar.

Etkilenen hemisferin ortaya çıkardığı kayıplar ve rehabilitasyon sonuçları hakkında net bir veri bulunmamaktadır. Sol hemisfer tutulumu hafıza bozukluğu, depresif semptomlar, odaklanma zorluğu, konuşmanın

akıcılığında bozulma ile daha ilişkili bulunmuştur, ancak sol hemisfer lezyonlarında prognozun sağ hemisfer ile benzer olduğunu bildiren yayınlar da bulunmaktadır (7).

Kognitif rehabilitasyon son yıllarda daha sık uygulanmaya başlamış nispeten yeni bir rehabilitasyon alanıdır. Özellikle yatan hasta rehabilitasyon programlarına dahil edilmesinin daha iyi sonuçlar ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. İş uğraşı tedavisiyle birlikte standart nörolojik rehabilitasyon yöntemlerine eklenmesi ile ortaya çıkan kapsamlı rehabilitasyon uygulamaları, daha hızlı ve etkin fonksiyonel bağımsızlık ve yaşam kalitesinde artış sağlamaktadır (22). 2 hafta boyunca, haftada 5 gün uygulanan kognitif rehabilitasyon sonrası hastalarda odaklanma, hafıza ve problem çözme becerilerinde olumlu etkiler, ayrıca hasta ve hasta yakını memnuniyeti artmış olarak saptanmıştır. Olumlu etkilerin 6. ayda da devam ettiği bildirilmiştir (23). Kayıp saptanan bilişsel fonksiyona yönelik geliştirilmiş basit konuşma egzersizleri, sorular ve oyunlardan bilgisayar sistemleri ile uygulanan komplike rehabilitasyon yöntemlerine kadar geniş bir uygulama alanı mevcuttur. Afazi tipinin belirlenmesi ve uygun afazi rehabilitasyonu uygulanmalıdır. Donepezil, hiperbarik oksijen ve ginkgo ekstratları ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

5.2. Ağrı

Baş ağrısı glioblastomların en sık görülen prezantasyon yakınmasıdır ve %50-70 arası bildirilmektedir (24). Nadiren meningeal yayılıma bağlı bel ve sırt ağrısı ile radiküler yakınmalar gözlelenebilir. Direk tümör basısına bağlı olabileceği gibi radyoterapi ve kemoterapiye bağlı nöropati ve nekrozlar da ağrıya yol açar. Ayrıca immobilizasyon, kötü postür, eklem deformiteleri, D vitamini eksikliği de vücudun farklı yerlerinde ağrı ortaya çıkmasına neden olur. Rehabilitasyon sürecinin amacına uygun ilerleyebilmesi için ağrı iyi kontrol edilmelidir. Kronik ağrı ve hareket ile ağrı

ortaya çıkacağı korkusu, hastalarda aktiviteden kaçınma davranışı ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Ağrı ve depresyon arasında resiprokal bir ilişki mevcut olup ağrı kontrolü sağlanamayan hastalarda duyu durum bozukluklarının ve anksiyetenin tedavisi de güçleşmektedir.

Ağrı tedavisinde topikal ajanlar ve basit analjeziklerden opioidlere ve peroral tedavilerden invaziv tedavilere ilerleyen basamaklı bir yol izlenir. Ağrı tedavisi uygun sıklıkta ve düzenli analjezi sağlayacak şekilde düzenlenmelidir. Nöropatik ağrısı bulunan hastalarda hasta değerlendirilerek antidepresan, antikonvülsan ajanlar tedaviye eklenebilir. Spastisite ağrısında baklofen ve botoks uygulanabilir ve germe egzersizleri hem spastisite hem de ağrıyı azaltmada etkilidir. Medikal tedavilere ek olarak TENS, kriyoterapi, biofeedback, iyontoforez, masaj, akupunktur gibi fizik tedavi yöntemleri ve bu tedavilere yanıt vermeyen hastalarda algolojik girişimler ile sinir blokları denenebilir.

5.3. Yorgunluk

Yorgunluk, ileri evre onkoloji hastalarında en sık bildirilen yakınmadır. Birey tarafından algılanan, fiziksel ve mental aktivite kapasitesini azaltan bitkinlik hissi olarak tanımlanır. Glioblastom rehabilitasyonunun olumlu etkileri giderek daha iyi anlaşılmaya başlanmış ve giderek daha yaygın uygulanır olmasına rağmen, tedaviye katılımı ve başarıyı etkileyen önemli bir faktör de hastaların egzersize katılabilme motivasyonu ve yorgunluk durumlarıdır. Bir çalışmada, evre III ve IV gliyal tümör hastalarının sadece %47'si, egzersize katılacak enerjiye sahip olduklarını bildirmişlerdir (25). Yorgunluk açısından sorgulandığında ise %75 hasta evet yanıtı vermiştir. Derin yerleşimli beyin tümörleri ve nörolojik defisit varlığı, yorgunluk ile ilişkili bulunmuştur. Yorgunluk yakınması yaygınlığı nedeni ile sağlık çalışanları tarafından neredeyse normal kabul edilmektedir ancak depresyon, deliryum, kas güçsüzlüğü ve uykuya eğilimden ayırt edilmesi

önemlidir (26). Anemi, kullanılan ilaçlar, otonom disfonksiyon, hipogonadizm, sistemik enflamasyon, ağrı, depresyon, tanı almamış hipotiroidizm, kalp ve böbrek yetersizliği gibi pek çok nedeni bulunmaktadır. Ağrı tedavisinde kullanılan opioidler de uykuya eğilim ve yorgunluk hissi ortaya çıkarabilir. Değiştirilebilen faktörlerin saptanabilmesi ve düzeltilmesi için hastaların yorgunluk etiyojisine yönelik ayrıntılı olarak değerlendirilmesi önemlidir. Altta yatan ek bir organik neden saptanamamış onkoloji hastalarında, modafinil ve metilfenidat gibi psikostimülanlar bazı hastalarda fayda sağlayabilmektedir (27). Ayrıca proteinden zengin diyet, egzersiz, davranışsal terapiler ve yeterli hidrasyonun sağlanması da non-farmakolojik tedavi stratejileridir.

5.4 Epilepsi

Nöbetler bireyin yaşam kalitesini olumsuz etkilemenin yanı sıra jeneralize nöbet sırasında düşmeler kafa travması ve kemik kırıklarına yol açarak rehabilitasyon sürecini olumsuz etkileyebilir. Ayrıca sık nöbet geçiren hastalarda nörokognitif kayıp daha hızlı seyretmektedir. Hastaların %40-45'inde hastalık seyri sırasında nöbet görülmektedir. Düşük grade tümörlerde daha sık görülmekle birlikte, glioblastomda da postoperatif evrede ve radyoterapi sırasında ortaya çıkabilir. Kortekse yakın kitleler ve yavaş büyüyen kitleler daha sık epilepsi ile prezante olmaktadır. Daha önce nöbet geçirmeyen bir hastada yeni nöbet gelişimi rekürrens açısından da anlamlı olabilir ve hastanın primer hekimi bu durumdan haberdar edilmelidir.

5.5. Disfaji

Akut dönem rehabilitasyon amacıyla yatırılan hastalarda yutma problemleri insidansı %63 olarak bildirilmiştir (28). Bu oran son dönem hastalarda %85'e kadar çıkmaktadır. Primer intrakraniyal kitlenin etkisiyle yutma merkezi ve kranial sinirlerin tutulumunun yanı sıra radyoterapi sonucu yumuşak dokularda fibrozis, kserostomi gibi lokal faktörler de yutma

güçlüğünde rol oynamaktadır. Tüm glioblastom hastalarının yutma disfonksiyonu açısından değerlendirilmesi hem aspirasyon pnömonilerinin önlenmesi hem de hastanın yeterli beslenmesinin sağlanması ve kas kütlesinin ve gücünün korunması açısından önem taşımaktadır.

5.6 Kaşeksi

Onkoloji hastalarında ve özellikle intrakraniyal tümörlerde disfaji, negatif nitrojen dengesi, androjenler, büyüme hormonu, hipofiz fonksiyonunda değişiklikler, enfeksiyonlar, iştahsızlık, kusma, mukozit, kserostomi, immobilizasyon, kortikosteroid tedavisi gibi pek çok faktör kas kitlesinde azalmaya neden olmaktadır. Yalnızca ekstremitelerdeki kasları değil gövde kasları da etkilenecek postür bozuklukları ve denge bozukluğu da ortaya çıkmaktadır. Kanserle ilişkili ölümlerin %20'sinin kaşeksi ve ilişkili komplikasyonlara bağlı olduğu öne sürülmüştür (29). Kaşeksi ayrıca kanser yorgunluğunun en önemli sebebi olarak kabul görmektedir (30). Kaşektik kasta kullanılmama atrofisinden farklı olarak bir takım biyokimyasal değişiklikler ortaya çıkmakta ve kasta özgün bir patofizyolojik süreç ilerlemektedir. Kaşeksi ile mücadele için alıtılabilecek ek faktörlerin önlenmesi ve hastanın düzenli fiziksel aktiviteye teşvik edilmesi gereklidir.

5.7 Osteoporoz ve Kırıklar

Onkoloji hastalarında osteoporozla yol açan pek çok faktör bir arada bulunabilmektedir. Kas güçsüzlüğü ve immobilizasyon, kemiklere binen yükü azaltarak doğrudan mekanik bir etki ile osteoporozla yol açabilirken, ayrıca sistemik enflamasyon, glukokortikoid ve antiepileptik tedaviler, hipogonadizm, beslenme bozuklukları da kimyasal olarak osteoporoz sürecini hızlandırmaktadır. Glioblastom hastaları ayrıca kas güçsüzlüğü ataksi, ortostatik hipotansiyon ve görme kusurlarına bağlı olarak düşmelere ve kırıklara yatkın hale gelmektedir. Kırık gelişimi hem immobilizasyonun kötüleşmesi hem de enfeksiyon, hareket kısıtlılığı, pulmoner

tromboemboli gibi lokal ve sistemik komplikasyonlara yol açarak rehabilitasyon sürecini ve hastalık prognozunu olumsuz etkilemektedir. Tüm hastalarda düşmelerin önlenmesi için uygun ev çevre düzenlemeleri yapılmalı, merdiven ve ıslak zemin gibi düşme riski taşıyan alanlar açısından hasta uyarılmalı, denge bozukluğu bulunan hastalarda uygun yürüme destekleri reçete edilmeli, görme kusurları değerlendirilmeli, kalsiyum ve D vitamini tüketimi takip edilmeli ve gerekli hastalarda takviye edilmeli, steroid kullanımı, hipogonadizm ve immobilizasyon nedeni ile osteoporoz açısından yüksek riskli hastalar ilgili branşlara yönlendirilmelidir.

Sonuç olarak; tedavi yöntemlerindeki gelişmelere paralel olarak, glioblastom tanılı hastalar eskisine göre daha uzun süre sağ kalmakta ancak bu bireyler pek çok fiziksel, psikolojik ve kognitif kısıtlılık nedeni ile günlük yaşam aktivitelerinde bağımlı duruma gelmektedirler. Tanı anında uygun rehabilitasyon programına alınan ve takip edilen hem ev hem de toplum içi bağımsızlıklarını daha uzun süre koruyabilmektedirler. Rehabilitasyon sürecinde ortaya çıkabilecek komplikasyon ve yeni semptomlar açısından dikkatli olunmalı ve hasta, hasta yakınları, hastanın primer hekimleri ve rehabilitasyon ekibinin katılımı ile her hastaya özel bir rehabilitasyon programı oluşturularak hem akut dönem hem de palyatif evre hastalarda fonksiyonelliğin geri kazanılması, korunması ve kayıpların kompanse edilerek yaşam kalitesinin iyileştirilmesi amaçlanmalıdır.

Kaynaklar

1. Wirsching HG, Galanis E, Weller M. Glioblastoma. In: Handbook of Clinical Neurology. Vol 134. Elsevier; 2016:381-97.
2. Hansen A, Søgaaard K, Minet LR. Development of an exercise intervention as part of rehabilitation in a glioblastoma multiforme survivor during irradiation treatment: a case report. *Disabil Rehabil.* 2019;41:1608-14.
3. Dietz JH. Rehabilitation of the cancer patient. *Med Clin North Am.* 1969;53:607-24.
4. Lehmann JF, DeLisa JA, Warren CG, et al. Cancer rehabilitation: Assessment of need, development, and evaluation of a model of care. *Arch Phys Med Rehabil.* 1978;59:410-9.
5. Pace A, Villani V, Parisi C, et al. Rehabilitation pathways in adult brain tumor patients in the first 12 months of disease. A retrospective analysis of services utilization in 719 patients. *Support Care Cancer.* 2016;24:4801-6.
6. Sherer M, Meyers CA, Bergloff P. Efficacy of postacute brain injury rehabilitation for patients with primary malignant brain tumors. *Cancer.* 1997;80:250-7.
7. O'Dell MW, Barr K, Spanier D, Warnick RE. Functional outcome of inpatient rehabilitation in persons with brain tumors. *Arch Phys Med Rehabil.* 1998;79:1530-4.
8. Vargo M. Brain tumor rehabilitation. *Am J Phys Med Rehabil.* 2011;90(SUPPL.5).
9. Szulc-Lerch KU, Timmons BW, Bouffet E, et al. Repairing the brain with physical exercise: Cortical thickness and brain volume increases in long-term pediatric brain tumor survivors in response to a structured exercise intervention. *NeuroImage Clin.* 2018;18:972-85.
10. Raj VS, Fu JB, O'Dell MW. Hospital-Based Rehabilitation for Recurrent Glioblastoma. *PM R.* 2015;7:1182-8.
11. Asthagiri AR, Pouratian N, Sherman J, et al. Advances in Brain Tumor Surgery. *Neurol Clin.* 2007;25:975-1003.
12. Vargo M, Henriksson R, Salander P. Rehabilitation of patients with glioma. In: Handbook of Clinical Neurology. Vol 134. Elsevier B.V.; 2016:287-304.
13. Hempten C, Weiss E, Hess CF. Dexamethasone treatment in

- patients with brain metastases and primary brain tumors: Do the benefits outweigh the side-effects? *Support Care Cancer*. 2002;10:322-8.
14. Bartolo M, Zucchella C, Pace A, et al. Early rehabilitation after surgery improves functional outcome in inpatients with brain tumours. *J Neurooncol*. 2012;107:537-44.
 15. Péus D, Newcomb N, Hofer S. Appraisal of the Karnofsky Performance Status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2013;13:72.
 16. Ottenbacher KJ, Hsu Y, Granger C V., Fiedler RC. The reliability of the functional independence measure: A quantitative review. *Arch Phys Med Rehabil*. 1996;77:1226-32.
 17. Mahoney FI, Barthel DW. Functional Evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J*. 1965;14:61-5.
 18. Williams G. Functional Ambulation Classification BT-Encyclopedia of Clinical Neuropsychology. In: Kreutzer JS, DeLuca J, Caplan B, eds. Springer New York; 2011:1105-6.
 19. Bunevicius A. Reliability and validity of the SF-36 Health Survey Questionnaire in patients with brain tumors: A cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes*. 2017;15(1).
 20. Alam E, Wilson RD, Vargo MM. Inpatient Cancer Rehabilitation: A Retrospective Comparison of Transfer Back to Acute Care Between Patients With Neoplasm and Other Rehabilitation Patients. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008;89:1284-9.
 21. Mukand JA, Blackinton DD, Crincoli MG, et al. Incidence of neurologic deficits and rehabilitation of patients with brain tumors. *Am J Phys Med Rehabil*. 2001;80:346-50.
 22. Richard NM, Bernstein LJ, Mason WP, et al. Cognitive rehabilitation for executive dysfunction in brain tumor patients: a pilot randomized controlled trial. *J Neurooncol*. 2019;142:565-75.
 23. Gehring K, Sitskoorn MM, Gundy CM, et al. Cognitive rehabilitation in patients with gliomas: A randomized, controlled trial. *J Clin Oncol*. 2009;27:3712-22.
 24. Chang SM, Parney IF, Huang W, et al. Patterns of care for adults with newly diagnosed malignant glioma. *J Am Med Assoc*. 2005;293:557-64.
 25. Jones LW, Guill B, Keir ST, et al. Exercise interest and

- preferences among patients diagnosed with primary brain cancer. *Support Care Cancer*. 2007;15:47-55.
26. Vehling S, Oechsle K, Koch U, Mehnert A. Receiving Palliative Treatment Moderates the Effect of Age and Gender on Demoralization in Patients with Cancer. *PLoS One*. 2013;8:e59417.
 27. Bruera E, Chadwick S, Brenneis C, et al. Methylphenidate associated with narcotics for the treatment of cancer pain. *Cancer Treat Rep*. 1987;1:67-70.
 28. Pace A, Lorenzo C Di, Guariglia L, et al. End of life issues in brain tumor patients. *J Neurooncol*. 2009;91:39-43.
 29. Seyfried TN, Kiebish MA, Marsh J, et al. Metabolic management of brain cancer. *Biochim Biophys Acta - Bioenerg*. 2011;1807:577-94.
 30. Cui P, Shao W, Huang C, et al. Metabolic derangements of skeletal muscle from a murine model of glioma cachexia. *Skelet Muscle*. 2019;9(1)

EGE TIP AYIN KİTAPLARINDAN YAYIMLANMIŞ ÖRNEKLER

<u>S.NO</u>	<u>YIL</u>	<u>KİTABIN ADI</u>
109.	2010	İdiyopatik Hiperhidrozis ve Tedavisi Editör: Prof. Dr. Ufuk ÇAĞIRICI
110.	2011	Grip (İnfluenza) Editör: Doç. Dr. Candan ÇİÇEK
111.	2011	Her Şeye Rağmen Etik Editör: Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN
112.	2011	İnsan Gelişiminin Erken Dönemi ve Plasental Bozukluklar Editör: Prof. Dr. Hüseyin YILMAZ
113.	2011	Geriatride 5D'ler Editör: Prof. Dr. Sibel ÜLKER GÖKSEL Doç. Dr. Fulden SARAÇ
114.	2011	Geriatride Sık Rastlanan Tıbbi Sorunlar Editör: Prof. Dr. Sibel ÜLKER GÖKSEL Yrd. Doç. Dr. Mehmet Akif YALÇIN
115.	2012	Menopoz Editör: Prof. Dr. Kemal ÖZTEKİN
116.	2012	Göğüs Ağrılı Hastaya Yaklaşım Editör: Prof. Dr. Mehdi ZOGHÍ
117.	2012	Lokal Anestezikler Editör: Doç. Dr. Semra KARAMAN Prof. Dr. Aytül ÖNAL
118.	2013	Cumhuriyetten Önce ve Sonra Ülkemizde Hastaneler, Çocuk Hastaneleri ve Tıp Eğitimi Editör: Prof. Dr. Baha TANELİ Doç. Dr. Hatice ŞAHİN
119.	2013	Kan Yolu İle Bulaşan İnfeksiyöz Etkenler Editör: Prof. Dr. Rüçhan YAZAN SERTÖZ
120.	2013	Diş Hekimliğinde Anestezi ve Analjezi Editör: Prof. Dr. Taner BALCIOĞLU Prof. Dr. Bahar SEZER
121.	2013	Başarı Yolunda Rüzgarını Kendin Yarat Editör: Doç. Dr. Tezan BİLDİK
122.	2013	Ötanazi Editör: Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN
123.	2014	Konjenital Kalp Cerrahisi ve Anestezi Editör: Doç. Dr. Seden KOCABAŞ
124.	2014	Sağlıkta Şiddet Sorunu Editör: Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN
125.	2014	Mantarların Kanser Destek Tedavisinde Kullanımı Editör: Prof. Dr. Handan AK
126.	2015	Kanser Metabolizması Editör: Prof. Dr. Hikmet Hakan AYDIN

127. 2015 **Tıp-Etik-Hukuk Boyutuyla Kürtaj**
Editör: Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN
128. 2016 **Hemşirelikte Etik Karar Verme**
Editör: Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN
129. 2016 **Tıp-Etik-Hukuk Boyutuyla Hospiz**
Editör: Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN
130. 2017 **Mersin/Yaban Mersini Bitkisi Türleri ve Özellikleri**
Editör: Prof. Dr. Eser YILDIRIM SÖZMEN
131. 2018 **Tıp-Etik-Hukuk Açısından Cinsel Suçlarda Tıbbi Kastrasyon**
Editör: Prof. Dr. Çağatay USTÜN
132. 2018 **Açık Kalp Cerrahisinde Anestezi Ve Yoğun Bakım**
Editör: Prof. Dr. Seden KOCABAŞ
133. 2018 **Geriatrik Sendromlarda Yeni Ufuklar**
Editör. Uzm. Dr. Sumru SAVAŞ
134. 2018 **Sağlık Hukuku Kavramının Temel Boyutları**
Editör: Prof.Dr. Çağatay ÜSTÜN
135. 2018 **Nöral Tüp Gelişimi ve Nöral Tüp Defektleri**
Editör: Prof. Dr. Ayşegül UYSAL
136. 2019 **Venöz Tromboemboli ve Anestezi**
Editör: Prof.Dr. Semra KARAMAN
137. 2019 **Luteinin Sağlık Üzerine Etkileri**
Editör: Prof. Dr. Bülent KARABULUT
138. 2020 **Tıp ve Hemşirelik Tarihi Açısından Florence Nightingale'in Önemi**
Editör: Prof. Dr. Çağatay ÜSTÜN
139. 2020 **Siroz Ve Komplikasyon Yönetimi**
Editör: Uzm.Dr.Ferit ÇELİK
140. 2020 **Gestasyonel Diyabete Multidisipliner Yaklaşım**
Editör: Uzm. Dr. Aslı Kılavuz
141. 2021 **Perioperatif Kan Transfüzyonu**
Editör: Doç.Dr. İlkben Günüşen
142. 2021 **Mikrobiyota İçimizdeki Evren**
Editör Prof. Dr. Özlem Yılmaz

Ayın Kitaplarını;

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu'ndan temin edebilirsiniz.

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu

Tel : (0232) 390 31 03 e-mail : egedergisi35@gmail.com

GLİOBLASTOMDA MOLEKÜLER MEKANİZMALAR, TANI VE GÜNCEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Üniversitemizin kuruluş yılı olan 1955'ten 20 yıl kadar önce ismini alan Glioblastom, habis bir beyin tümörü çeşidi olup, tedavisinde hala yeterli gelişme sağlanabilmiş değildir. Yazarlarının çoğunluğu üniversitemiz genç öğretim üyelerinden oluşan bir ekiple, elinize ulaşan kitabı tamamlamak mümkün oldu. Glioblastomda etkili olan moleküler ve genetik mekanizmalar ile güncel tanı ve tedavi seçenekleri hakkında bilgi edinmek isteyen tıp fakültesi öğrencilerine, uzmanlık öğrencilerine ve her branştan meslektaşlarımıza yararlı olmasını dilerim.



ISBN: 978-605-338-313-0



Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Ayın Kitapları Serisi