



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DÜŞÜK DERECELİ GLİAL TÜMÖRLERDE SAĞKALIMI ETKİLEYEN FAKTÖRLER
VE Ki-67 PROLİFERATİF İNDEKSİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİNİN İZLENMESİ

Dr. Pınar GÖKÇEN

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2012



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DÜŞÜK DERECELİ GLİAL TÜMÖRLERDE SAĞKALIMI ETKİLEYEN FAKTÖRLER
VE Ki-67 PROLİFERATİF İNDEKSİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİNİN İZLENMESİ

Dr. Pınar GÖKÇEN

Danışman: Doç. Dr. Ender KURT

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2012

İÇİNDEKİLER

Özet	ii
İngilizce Özet (Summary)	iii
Giriş	
I. Sinir Sistemi Anatomi ve Embriyoloji	2
II. Beyin tümörleri	3
II. A. Etyoloji	3
II. A. a. Genetik	3
II. A. b. Çevresel faktörler	4
III. Beyin Tümörlerinin Sınıflandırılması	4
IV. Glial Tümörlerin Patolojik Özellikleri	8
V. Glial Tümörlerin Klinik Özellikler	10
VI. Glial Tümörlerde Tanı	12
VII. Glial Tümörlerde Tedavi	13
VII. A. Cerrahi	13
VII. B. Radyoterapi	14
VII. C. Kemoterapi	14
VIII. Düşük Dereceli Glial Tümörlerin Proliferasyon Potansiyeli Ve Prognostik Belirteçler	15
Gereç ve Yöntem	19
Bulgular	21
Tartışma ve Sonuç	29
Kaynaklar	36
Teşekkür	42
Özgeçmiş	43

ÖZET

Düşük dereceli gliomlar, daha yüksek dereceli bir tümöre dönüşme olasılığı olduğu bilinen heterojen bir neoplazi grubudur. Çeşitli proliferasyon belirteçleri, bu tümörlerin prognostik davranışını belirlemek amacıyla histopatologlar tarafından çalışılmaya başlanmıştır.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji - Radyasyon Onkolojisi – Nöroşirürji Ana Bilim dallarında 2000 - 2012 yılları arasında düşük dereceli glial tümör tanısı ile takipli olan 38 olgu; yaş, cins, tümör histolojisi, derecesi, lokalizasyonu, cerrahinin kapsamı, immünohistokimyasal belirteçler (Ki-67) ve tedavi modalitelerinin sağkalım üzerindeki etkilerinin belirlenmesi amacıyla retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Hastalarımızın yaş ortalaması 40.32 ± 9.99 yıl olup; en küçük hasta 23, en büyük hasta 63 yaşındadır. Çalışmaya 20 kadın (% 52.6) ve 18 erkek (% 47.4) hasta alınmıştır. En sık görülen histopatolojik tip oligodendrogliomdur (% 73.7). Çalışmamızda hastalıksız sağkalım süresi ortalama 35.93 ± 5.16 ay ve genel sağkalım süresi ortalama 110.98 ± 9.08 ay bulunmuştur.

Çalışmamızda yaş, Ki -67 proliferatif indeksi, hastanın kemoterapi yada radyoterapi alması hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım süresini etkilememektedir. Total eksizyon yapılanlarda, kadın hastalarda ve oligodendrogliom histolojisinde sağkalım daha iyi görünmekle birlikte, fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.

Lokalizasyonun genel sağkalım üzerine etkisi ise anlamlı bulunmuştur. Frontal lokalizasyonlu tümörü olanlarda sağ kalım 115.25 ± 7.42 ay iken; temporalde bu süre 47.50 ± 5.63 ay ve paryetal bölgede 33.75 ± 8.80 ay bulunmuştur ($p= 0.014$).

Anahtar kelimeler: glial tümörler, prognostik faktörler, Ki - 67

İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)

Factors affecting the survival of low grade gliomas and monitoring of the prognostic significance of Ki -67 proliferation index

Low grade gliomas are a heterogeneous group of neoplasms that can progress malign gliomas. Various proliferation markers are increasingly being researched by histopathologists to determine the prognostic behavior of the brain tumors

This retrospective study included 38 cases with the diagnosis of low grade glioma (WHO classification I and II) were retrieved from the patient's files. Cases had been followed by radiation oncology, neurosurgery and medical oncology of Uludag University Medicine Faculty between 2000 and 2012. Patients characteristics like age, sex, histology, grade and localization of tumors, treatment options, recurrences rates were recorded. Immunohistochemical analysis was performed using Ki -67 antibodies, p53, GFAP and others in paraffin sections. We aimed to see the effect this parameters on progression - free survival and overall survival.

There were 20 female (% 52.6) and 18 male (% 47.4) with a mean age of 40.32 ± 9.99 years (range: 23- 63). The most common histologic type was oligodendroglioma. The progression-free survival was 35.93 ± 5.16 months, and the overall survival was 110.98 ± 9.08 months.

According to the results of our study the included clinicopathological features had no statistically significant effect on progression - free survival and overall survival, though numerically better survival rates were observed in patients with the following features: totally excision, female sex, and oligodendroglioma histology. On the other hand, it was found that only the localization of the tumors had a significant relationship with survival rates. Patients with frontal tumors seemed to be better survival time compared to those with temporal and parietal tumors (115.25 ± 7.42 versus 47.50 ± 5.63 and 33.75 ± 8.80 months), respectively ($p= 0.014$)

Key words: glial tumors, prognostic factors, Ki- 67 antigen

GİRİŞ

Kanser, tüm dünya nüfusunda yaşam süresinin artışı ile ilişkili olarak gittikçe önem kazanmakta olan bir sağlık sorunudur. Kanser, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD)'deki ölümlerin yaklaşık % 23'ünden sorumlu olup, bu haliyle kalp hastalıklarından sonra ikinci sırada yer almaktadır (1). ABD'de yılda 43.800 santral sinir sistemi tümörlü vaka bildirilmiştir. Bunların 3410 tanesi çocuk ve adolesandır. Beyin tümörü insidansının, her 100.000 hasta için 14.8 olduğu görülmüştür (2). Kadınlarda görülme insidansı erkeklere göre ılımlı olarak daha yüksektir. (her yıl için 100.000 hastada erkeklerde 14.8 ve kadınlarda 15.1'dir (3). Bu durumun menenjiomların kadınlarda daha sık görülmesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (2).

Primer malign santral sinir sistemi tümörleri, tüm kanserlerin içinde % 2 civarında görülmesine rağmen, morbidite ve mortalite oranları buna paralellik göstermez. Malign santral sinir sistemi tümörleri, çocuklarda ölüme en sık neden olan tümörler olup, adolesanlarda ve 15-34 yaş arası erişkinlerde kanserden ölümler içinde üçüncü sırada yer alır (3). Bununla beraber en sık 45 yaş üstünde görülürler (4,5). Beynin metastatik tümörleri ise primer tümörlerden daha sık görülür ve tedavi ile kontrol alınsa bile yüksek mortalite oranına sahiptir.

Primer beyin tümörlerinin dağılımına bakıldığında, menenjiom % 30.1 ile en sık benign ve glioblastoma multiforme (GBM), % 20.3 ile en sık malign tümör olma özelliğine sahiptir. Gliomların, tüm tümörlerin % 40'ını ve malign tümörlerin % 78'ini, astrositom ve glioblastomun ise tüm glial tümörlerin % 75'ini oluşturduğu görülür (2).

Cerrahi örneklerde atipik hücre, mitoz, endotel proliferasyonu ve nekroz değerlendirilmesini esas alan ve buna göre güncel olarak kabul gören WHO sınıflaması, tümör terminolojisi yanı sıra derecelmeyi de içermektedir. Düşük dereceli glial tümörler (DDG); gliomaların yaklaşık % 30'unu oluştururlar ve yüksek dereceli gliomlara göre daha genç yaşta hastalarda görülürler. DDG'ler, beynin motor fonksiyon, dil, hafıza, gözlemsel ve

uzlamsal alanlarının içinde ya da yakın komşuluğunda yerleşirler. Bu durum lokalizasyonuna göre semptomları belirler. Baş ağrısı, kusma, mental durum değişiklikleri en sık semptomlardır (6). Bu tümörler; bilgisayarlı tomografide (BT), kontrast tutan yada tutmayan kitle olarak görülebilirler. Ancak BT bulguları tek başına genellikle yetersizdir ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) daha sensitif olması nedeniyle tümörün anatomik lokalizasyonunu belirlemede en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. DDG' ler, T1 ağırlıklı görüntülemelerde genellikle kontrast tutmayan düşük sinyal intensiteli, T2 ağırlıklı görüntülemelerde ise yüksek sinyal intensiteli lezyonlar olarak görülürler.

Düşük dereceli glial tümörler için tedavi modaliteleri kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi olup; tedavi kararı, histopatolojik tanı, proliferasyon göstergeleri ve gen mutasyonları göz önünde bulundurularak verilir. Optimal tedavi ise hala tartışmalı bir konudur (7). 5 yıllık genel sağkalım (GS) ve progresyonsuz sağkalım (PSK) oranları randomize çalışmalarda yaklaşık olarak % 58-72 ve %37-55 olup, bu hastaların 20 yıla kadar yaşayabildikleri bilinmektedir (8). Fakat bu tümörler devamlı olarak büyürler ve yüksek bir dereceye progrese olma eğilimindedirler. Bu yüzden son yıllarda çeşitli proliferasyon markerlarının (Ki -67 indeksi) ve p53, TP53, PTEN, CDKN2A, EGFR, izositrat dehidrogenaz (IDH) gibi bazı gen mutasyonlarının tümörün derecesi ile ilişkili olduğunun görülmesi, prognozu öngörmede bu konuya olan ilgiyi arttırmış ve bunlar immunhistokimyasal olarak histopatologlar tarafından giderek artan sayıda çalışılmaya başlanmıştır.

I. Sinir Sistemi Anatomi ve Embriyoloji

Sinir sistemi döllenen sonraki üçüncü haftanın sonunda, ektoderm hücrelerinin çoğalması ile gelişen nöral plaktan meydana gelir. Nöral plağın ortasındaki çöküntüden oluşan nöral tüp kapanır ve tek sıralı silindirik epitelin proliferasyonu ile nöroepitelyum; nöroepitelyumun farklılaşması ile de ilkel destek dokusu hücreleri olan glioblastlar oluşturulur. Glioblastlar protoplazmik, fibriller astrositlere ve oligodendroglia hücrelerine

farklılanırlar. Nöroblast ve glioblast üretimi bittikten sonra ise son olarak spinal kordun santral kanalını döşeyen ependimal hücreleri oluşturulur (9).

Santral sinir sistemi, kafatası içinde supratentoryel bölgede yerleşmiş olan beyin yarım küreleri (hemisfer) ve infratentoryel bölgede yer alan serebellum ve beyin sapı ile vertebral kolonda yer alan omurilikten oluşur. Serebral hemisferlere dıştan bakıldığında, beyin yüzeyinin birçok sulkus ve giruslardan oluştuğu görülür. Hemisferler bir takım yarıklarla dört loba ayrılırlar. Bunlar frontal, paryetal, temporal ve oksipital loblardır. Bu loblar kendilerini örten ve kafatasını oluşturan yassı kemiklerin adları ile anılırlar. Frontal lobta, Broca merkezi ve kişinin davranışlarını etkileyen yüksek psişik merkezler, paryetal lobta somatik ve kortikal duyu fonksiyonun merkezi, temporal lobda konuşmanın sensöryel komponenti ile ilgili Wernicke alanı, işitme merkezi (Heschl1 girusu) ve bazı psişik merkezler bulunur. Oksipital lob ise görme fonksiyonunun kortikal merkezidir.

Beyine herhangi bir yerinde yapılan koronal kesitte çıplak gözle en dışta 2- 4.5 mm kalınlıkta kahverengi - grimsi bir kısmın çepeçevre beyni sardığı görülür. Bu gri bölüme beyin korteksi (substansia grisea) adı verilir. Nöronların gövdeleri bu korteks alanı içinde yer alır. Korteks altında ise beyaz cevher (substansia alba) bulunur. Burası nöronların uzantıları olan aksonların bulunduğu kısımdır (10).

II. Beyin Tümörleri

II. A. Etyoloji

II. A. a. Genetik

Santral sinir sistemi tümörleri için net bir genetik predispozisyon olmamasına rağmen özellikle bazı tümör süpresör genlerine ait germline mutasyonlar ile giden ailesel sendromlar, beyin tümörü gelişiminde artmış insidansa sahiplerdir. Tip 1 Nörofibromatizde NF1 mutasyonu, Turcot sendromunda APC mutasyonu, Gorlin sendromunda PTCH mutasyonu ve Li Fraumeni sendromunda TP53 ya da CHEK2 mutasyonu bu ciddi genetik sendromlar arasındadır.

II. A. b. Çevresel faktörler

Beyin tümörleri ile ilgili çevresel faktörlerin tanımlanması zordur. Vinil kloride maruz kalma, yüksek dereceli gliomalarda artmış insidansla ilişkili bulunmuştur. İyonize radyasyon primer beyin tümörlerinin nadir bir nedenidir. Örneğin; tinea capitis, akut lenfoblastik lösemi vs nedenlerle radyoterapi alan hastalarda beyin tümörlerinin ve özellikle gliomaların insidansı yüksek görülmüştür. Primer santral sinir sistemi lenfoması ise HIV enfekte hastalarda artmıştır (11). Alkol sigara ve tramvanın etkisi ise kanıtlanamamıştır.

III. Beyin Tümörlerinin Sınıflandırılması

Beyin tümörleri ile ilgili ilk sınıflamalar 1830 'lara dayanır. Alman patolog Rudolf Virchow 1860 'da ilk kez glioma terimini tanımlamıştır. 1981 yılında yayınlanan ' The st. Anne– Mayo Dereceleme Sistemi' ile nükleer atipi, mitoz, endotel hücre proliferasyonu ve nekroz dört esas kriter olarak ilk kez baz alınmıştır (12). 1979 yılında yayınlanan WHO sınıflaması; sadece intrakraniyal lezyonları değil, tüm santral sinir sistemi tümörlerini kapsamıştır. Bu sınıflama 1999 ve 2007' de yeniden şekillendirilmiştir (13).

Güncel olan WHO sınıflaması' nda tümör terminolojisi derecelemeyle de içermektedir. Histolojik tanı, tümörün histolojik derecesi ile direkt koreledir. Cerrahi spesmenlerde atipik hücre, mitoz, endotel proliferasyonu ve nekroz değerlendirilir. Bu özelliklerin hiçbirini içermeyen tümörler grade I; sadece birtanesini ve genellikle de atipik hücre içeren tümörler, grade II olarak sınıflanır. Düşük dereceli tümörden, grade I ve grade II kategorileri kastedilir. Grade I grupta en çok görülen gliomlar; pilositik astrositom (PA) , disembriyoblastik nöroepitelyal tümör (DNET) , pleomorfik ksantoastrositom (PXA) ve gangliogliomdur. Astrositom, oligodendrogliom ve oligoastrositom ise grade II grupta yer alıp, bu tümörler 'düşük dereceli gliomlar '(DDG)' olarak da adlandırılırlar. Gliomların, hem endotel proliferasyonu hem de atipiyi birlikte içeren bir alt grubu, klasik sınıflamadan farklı olmasına rağmen iyi sınırlı ve yavaş büyüyen tümörler olduklarından DDG olarak kabul edilirler.

İki ya da daha fazla özellik gösteren tümörler ise malign olarak düşünülür ve bunlar grade III ve grade IV olarak tanımlanırlar.

WHO sınıflaması (14)

1. Nöroepitelyal Tümörler

- Astroitik tümörler
 - Pilositik astrositom
 - Pilomiksoid astrositom
 - Subependimal dev hücreli astrositom
 - Pleomorfik ksantoastrositom
 - Diffüz astrositom
 - Fibriler astrositom
 - Protoplazmik astrositom
 - Gemiositik astrositom
 - Anoplastik astrositom
 - Glioblastom
 - Dev hücreli glioblastom
 - Gliosarkom
 - Gliomatozis serebri
- Oligodendrogial tümörler
 - Oligodendrogliom
 - Anoplastik oligodendrogliom
- Oligoastroitik tümörler
 - Oligoastrositom
 - Anoplastik oligoastrositom
- Ependimal tümörler
 - Subependimom
 - Miksopapiller ependimom
 - Ependimom
 - Selüler
 - Papiller
 - Clear cell
 - Tanisitik
 - Anoplastik ependimom
- Koroid pleksus tümörleri
 - Koroid pleksus papillom
 - Atipik koroid pleksus papillom
 - Koroid pleksus karsinom
- Diğer nöroepitelyal tümörler
 - Astroblastom
 - Üçüncü ventrikülün koroid gliom
 - Angiosentrik gliom

- Nöronal ve miks nöronal-gliyal tümörler
 - Serebellumun displastik gangliositomu (Lhermitte-Duclos)
 - Desmoblastik infantil astrositom / gangliogliom
 - Disembriyoblastik nöroepitelyal tümör
 - Gangliositom
 - Gangliogliom
 - Anoplastik gangliogliom
 - Papiller glionöronal tümör
 - Dördüncü ventrikülün glionöronal tümörünün rozet formu
 - Santral nörositom
 - Ekstraventriküler nörositom
 - Serebellar liponörositom
 - Filum terminalenin paraganglioglioması

2. Pineal bölge tümörleri

- Pineositom
- Orta diferansiye pineal parankimal tümör
- Pineoblastom
- Pineal bölgenin papiller tümörü

3. Embriyonel tümörler

- Medulloblastom
 - Desmoplastik / nodüler medulloblastom
 - Yaygın nodüler medulloblastom
 - Anoplastik medulloblastom
 - Büyük hücreli medulloblastom
- Santral sinir sisteminin(SSS) primitif nöroektodermal tümörleri (PNETs)
 - SSS nöroblastom
 - SSS ganglionöroblastom
- Medulloepitelyom
- Ependimoblastom
- Atipik teratoid / rabdoid tümör

4. Kranial ve paraspinal sinir tümörleri

- Schwannom (Nörilemom, nörinom)
 - Selüler
 - Pleksiform
 - Melanotik
- Nörofibrom
 - Pleksiform
- Perinörinom
 - İntranöral perinörinom
 - Yumuşak doku perinörinomu

- Malign periferel sinir kılıfı tümörü (MPNST)
 - Epiteloid
 - Diverjant mezenkimal ve/ veya farklılaşma gösteren MPNST
 - Melanotik

5. Meningeal tümörler

- Meningotelyal hücre tümörleri
 - Menenjiom
- Mezenkimal tümörler
 - Lipom
 - Angiolipom
 - Hibernom
 - Liposarkom
 - Soliter fibröz tümörler
 - Fibrosarkom
 - Malign fibröz histiositom
 - Leiomyom
 - Leiomyosarkom
 - Rhabdomyom
 - Rhabdomyosarkom
 - Kondrom
 - Kondrosarkom
 - Osteom
 - Osteosarkom
 - Osteokondrom
 - Hemanjiom
 - Epiteloid hemanjioendotelyom
 - Hemanjioperisitom
 - Anjiosarkom
 - Kaposi sarkomu
- Primer melanositik lezyonlar
 - Difüz melanositozis
 - Melanositom
 - Malign melanom
 - Menenjiyal melanomatozis
- Meninklerle ilişkili diğer neoplazmlar
 - Hemanjioblastom

6. Lenfomalar ve Hematopoetik Neoplazmlar

- Malign lenfomalar
- Plazmasitom
- Granülositik sarkom

7. Germ hücreli tümörler

- Germinom

- Embriyonal karsinom
- Yolk sac tümör
- Koryokarsinom
- Teratom
 - Matür
 - İmmatür
 - Malign transformasyonlu teratoma
- Mix germ hücreli tümörler

8. Sellar bölge tümörleri

- Kraniofarenjiom
 - Adamantinomatöz
 - Papiller
- Granüler hücreli tümör
- Pituisitom
- Adenohipofizin işsi hücreli onkositomu

9. Metastatik Tümörler

IV. Glial Tümörlerin Patolojik Özellikleri

Primer santral sinir sistemi tümörleri geniş bir yelpazededir ve her birinin farklı histolojik yapısı vardır. Basit olarak gliomlar ve non- gliomlar olarak sınıflandırılabilir. En yaygın gliomlar; astrositomlar, oligodendrogliomlar ve ependimomlardır. Gliomaların çoğu iyi sınırlı olma ve eksizyonla küratif olma özelliğinde olmakla birlikte beyaz cevher yollarını diffüz infiltre ettiklerinden cerrahi eksizyonları zorlaşır. Amerika Beyin Tümörü Cemiyeti (CBTRUS) istatistiklerine göre 1998- 2002 yılları arasında 25.539 gliomlu hastanın histolojiye göre yüzde dağılımı Tablo- 1' de gösterilmiştir (2).

Tablo - 1: CBTRUS istatistiklerine göre glial tümör dağılımı

Ependimom	% 5.6
Oligodendrogliom	% 9.2
Pilositik astrositom	% 5.7
Diffüz astrositom	% 1.7
Anaplastik astrositom	% 7.9
Diğer astrositomlar	% 9.1
Glioblastom	% 50.7

Buna göre astrositom ve glioblastomlar, tüm gliomların yaklaşık % 75 'ini oluşturmaktadır. Menenjiom, pituiter adenom gibi non – glial tümörler, tipik olarak benign; primitif nöroektodermal tümör, medullablastom, primer santral sinir sistemi lenfomaları ve germ hücreli tümörler ise malign olarak bilinen tümörlerdir. Genel patologlar ile nöropatologlar arasındaki yorum farklılığı fazla olduğundan cerrahi materyallerin bir nöropatolog tarafından tanımlanması önemlidir (2). Aşağıda düşük dereceli gliomların histopatolojik özellikleri anlatılmıştır (15).

Pilositik astrositom(PA): Çocukluk çağında daha sık görülüp genel olarak serebellum, üçüncü ventrikül çevresi ve optik sinirlerde oluşurlar. İyi diferansiye ve sıklıkla kistik olan bu tümörler , 'mural nodül' bulundurlar. PA ismi, uzamış saç benzeri hücre uzantılarına sahip astrositlerin varlığından kaynaklanır. Kistik sahalar ve 'Rosenthal lifler' denen parlak eozinofilik yapılarla tanınırlar. Malignite bulgusu son derece nadir olup; prognoz öncelikle lokalizasyona bağlıdır.

Disembriyoplastik nöroepitelyal tümör (DNET): Sıklıkla temporal lob yerleşimli ve heterojen hücre kompozisyonu içeren multinodüler yapılı, iyi sınırlı tümörlerdir. Genellikle immünohistokimyasal olarak glial fibriler asidik protein (GFAP) ve s-100 pozitif boyanırlar (16).

Pleomorfik ksantoastrositom (PXA): En sık temporal lobta görülen bu tümörler, genç erişkinlerde sık görülür. Kist sıvısı ksantokromiktir ve mikroskopik olarak hyalin yağ damlacıkları içerirler. Mitoz nadir olup GFAP, s- 100 pozitifdir ve sinaptofizin pozitifliği sık bir bulgudur.

Gangliogliom: Değişik sayılarda glial hücrelerle, matür fakat displastik ganglion hücrelerinin karışımından meydana gelirler. Çoğunlukla çocuklar ve genç erişkinlerde temporal loblarda gelişirler. Epilepsi bu tümörlere çok sık eşlik eder.

Astrositom: İyi diferansiye astrositomlar, genellikle kötü sınırlı, infiltratif lezyonlardır. Parankimi genişleterek normal gri ve beyaz cevher sınırlarını bozarlar. Mikroskopik olarak sayıca artmış, düzensiz dağılmış astrositlerin varlığı ile karakterizedir ve çevre dokuya infiltre olma eğilimi

gösterirler. Neoplastik astrositlerin çekirdekleri hafif atipiktir. Fibriler uzantılar astrositik diferansiyasyonla paralellik gösterirler. GFAP pozitifler ve en kuvvetli pozitiflik fibriler tipte görülür. Bazı vakalarda düşük dereceli astrositom ile reaktif gliozisin ayırımı oldukça zor olabilir.

Oligodendrogliom: Makroskopik olarak yumuşak ve jelatinöz vasıfta olup infiltratif astrositomlardan daha düzgün sınırlı tümörlerdir. Mikroskopik olarak yuvarlak, uniform nükleuslu sıklıkla şeffaf perinükleer halooya sahip infiltratif hücrelerin varlığı ile tanınırlar. Kalsifikasyon beklenen bir bulgudur. Tümöral hücreler, nöronlar çevresinde kümeler oluşturmaya eğilimlidir ve bu bulgu satellitozis(uydulaşma) olarak değerlendirilir. Mikrogemiositik oligodendrogliomlar, diğer subtiplerin aksine kuvvetli GFAP boyanır.

Oligoastrositom: Oligodendrogliomaların ve astrositomların her ikisinin birden mikroskopik özelliğini gösteren tümörlerdir.

Ependimom: Ventrikül duvarından ya da santral kanal artıklarından gelişen, iyi sınırlı tümörlerdir. Mikroskopik yapısına bakıldığında, uzun hücrelerin kan damarları çevresinde radial tarzda dizilerek ‘ perivasküler psödorozetleri ‘ veya boşlukları kuşatarak ‘ependimal rozetleri ‘ oluştururlar. Çoğu iyi diferansiye olmasına rağmen, anaplastik değişimlere rastlanabilir.

V. Glial Tümörlerin Klinik Özellikleri

Beyin tümörlerinin semptomları; bası etkisi, parankimal infiltrasyon ve doku destrüksiyonu ile ilişkilidir. Generalize semptomlar tipik olarak başağrısı, letarji, kişilik değişikliği, bulantı kusma gibi intrakraniyal basınç artışını gösteren semptomlarıdır. Lateralizasyon semptomları ise tümörün spesifik lokalizasyonunu gösteren hemiparazi, hemidüysal defisit, afazi, görme alanında bozukluk ve nöbetlerdir.

Baş ağrısı, en yaygın semptom olup hastaların yaklaşık %35 ‘inde görülür (2). Genç hastalarda yaşlı hastalara göre daha siktir. Baş ağrısı; meninkslerde kan damarlarıyla ilişkili olan ağrıya duyarlı sinir uçlarının irritasyonu ve lokal gerilimi ile gelişebileceği gibi, tümörün basıya neden olabilecek kritik hacme ulaşması sonucu intrakraniyal basıncın artışı ile ilişkili

olarak da ortaya çıkabilir. Hasta daha önce hiç yaşamadığı başağrısı yakınmasıyla gelir. Ağrı, beyin- omurilik sıvı dolaşımı, pozisyonla değişiklik gösterdiğinden özellikle sabahları daha ciddidir. Öksürmek veya intrakraniyal basıncı arttıran vücut hareketleri ağrıyı şiddetlendirir. Bulantı, kusma daha çok orta hat ve posterior fossa tümörleri ile ilişkilidir. Epileptik nöbetler sinir dokudaki irritasyonu gösterir. En sık grand mal ve fokal tip nöbetler görülür ve tümör lokalizasyonuna yardımcı olabilirler. Mental durum değişiklikleri, sıklıkla primer veya metastatik frontal ve temporal lob tümörlerinde daha çok olmak üzere gliomlu hastaların %15-20' sinde görülebilir (4,5,17,18). Tümör yerleşimine göre fokal klinik özellikler Tablo- 2 ' de sıralanmıştır (19).

Tablo - 2: Tümör lokalizasyonuna göre klinik semptomlar

Lokalizasyon	Klinik Özellikler
Frontal lob	Generalize ya da fokal motor nöbetler davranış bozuklukları, demans, yürüme bozukluğu, inkontinans, hemiparazi
Paryetal lob	Reseptif afazi, mekan dezoryantasyonu, kortikal duysal bozukluk, hemianopsi, agnosi
Oksipital lob	Hemianopsi, görme bozuklukları
Temporal lob	Kompleks parsiyel (psikomotor nöbetler) , generalize nöbetler, davranış değişiklikleri, olfaktor ve görsel auralar, dil bozuklukları, görme alanı defekti
Korpus kallosum	Demans, hafıza kaybı, davranış değişiklikleri, asemptomatik
Talamus	Demans, hafıza kaybı, davranış değişiklikleri asemptomatik

VI. Glial Tümörlerde Tanı

Beyin tümörlerinde tanı, radyolojik görüntüleme ve histopatolojik verifikasyon ile konur. DDG' ler, BT ' de kontrast tutan/ tutmayan düşük sinyalli ya da normal beyin parankimi ile izodens lezyonlar olarak görülebilirler (20). Kalsifikasyon, oligodendrogliomların % 20' sinde görülmekle birlikte astrositomlarda nadir rastlanır (21). BT bulguları tanı için tek başına yetersizdir.

MRG beyin tümörlerinde daha sensitiftir. DDG' ler, T1 - ağırlıklı görüntülemede kontrast tutmayan düşük sinyal intensiteli; T2- ağırlıklı ve 'fluid -attenuated inversion recovery ' (FLAIR) sekanslarda ise yüksek sinyal intensiteli görülürler. Kalsifikasyonlar, T1 'de yüksek ve T2 'de düşük sinyalli odaklar olarak görülebilirler. FLAIR sekanslar, infiltrate tümör dokusu ile normal beyin dokusu arasındaki kontrastlanma sınırını çok iyi gösterir. Ancak kontrastlanmanın olmaması, her zaman histopatolojinin düşük dereceli olduğunu göstermez. Kontrast tutmayan gliomların yaklaşık üçte birinin yüksek dereceli olduğu görülmüştür (22,23). Proton MR spektroskopisi (MRS) ile tümör dokusunun major metabolitleri değerlendirilebilir. DDG' lerde yüksek kolin ve düşük N-asetilaspartat seviyesi beklenir. Laktat ve lipid varlığı ise yüksek proliferatif aktivite ile ilişkilidir (22). Pirzkal ve ark. DDG' lerde tümörün metabolik aktivitesinin T2 hiperintensite alanı boyunca olduğunu göstermişlerdir (24). Ancak bu aktivite radyolojik sınırın 2 cm ötesine kadar da yayılabilir. Bu tümörler karakteristik olarak beyaz cevheri infiltrate etmekle beraber gri cevher tutulumu da olabilir (20). Tümör vaskülaritesini değerlendirmek için kullanılan dinamik kontrast MRG ve tümör rekürrensini radyasyon nekrozundan ayırımında yararlanan PET görüntüleme diğer tanısal yöntemlerdir.

BT ya da MRG ile görülen lezyonlar, histopatolojik doku tanısına ulaşmak amacıyla nöroşirurjiye konsulte edilmelidir. Lezyon beyin sapı gibi kritik bir bölgede olduğunda, BT ya da MRG ile eş zamanlı lezyon koordinatları belirlenerek stereotaktik biyopsi yapılır. Gliomların morfolojik heterojenitesi nedeniyle stereotaktik biyopsi ile yanlış doku örnekleme

yapılabilir ve mikst bir lezyonun yüksek dereceli komponenti atlanabilir (25-29). Ancak rezeksiyonun mümkün olmadığı derin yerleşimli lokalizasyon, radyolojik ve klinik olarak belirsizlik, daha önceden tanı alan ve tedavi edilen tümörün görünümünde değişiklik, multipl ya da diffüz lezyonların görülmesi veya lenfoma şüphesi olması durumlarında sterotaktik biyopsi tercih edilir (30). Diğer yandan klinik olarak stabil olan hastada kranitomi ile tüm doku değerlendirmesi yapılarak daha doğru tanı elde edilmesi ve hastanın eş zamanlı tümör rezeksiyonu mümkündür (20).

VII. Glial Tümörlerde Tedavi

Düşük dereceli gliomların tedavisi halen tartışmalı bir konudur. Önceleri sağlıklı genç bir erişkinde DDG tanısı konduğunda kabul edilen yaklaşım, 'bekle ve gör ' politikasıydı. Günümüzde ise bu tümörlerin doğal seyirinin daha iyi anlaşılmasıyla erken tedavi yaklaşımlarına olan ilgi artmaktadır. Gliom kinetiği ile ilgili yapılan çalışmalarda, anaplastik dönüşüm öncesi premalign fazda gliom gelişiminin devam ettiği görülmüştür. Bu da DDG lerin malign gliomlara dönüşüm potansiyelini açıklamaktadır (31).

Tedavi seçenekleri cerrahi rezeksiyon, radyoterapi, kemoterapi olup; hastanın yaşı, performans durumu, tümör lokalizasyonu ve hasta tercihi gibi faktörler göz önüne alınarak tedavi kararı verilir. Her üç seçeneğin riskleri ve yararları dikkatle değerlendirilmelidir.

VII. A. Cerrahi

Tümör lokalizasyonu, DDG'lerin rezektabilitesini belirleyen en önemli faktördür. Beynin kritik bölgelerine yerleşimli olanlar tipik olarak non-rezektabl'dır. Rezeke edilebilen tümörler için en önemli konu, genel sağkalımı uzatmak, semptomları hafifletmek ve aynı zamanda cerrahi hasar riskini en aza indirmek için ne kadar dokunun rezeke edilmesi gerektiğidir. 1990 'ların başında Berger ve ark.'nın 53 hastada preoperatif ve postoperatif radyolojik tümör volumlerini karşılaştırdıkları çalışmada, rezeksiyon yüzdesi ile rekürrens insidansı arasında ters ilişki görülmüştür (32). Leighton ve arkadaşlarının yaptığı, düşük dereceli 167 gliomlu hastanın alındığı

retrospektif çalışmada da, cerrahi sonrası minimal rezidüel tümörün uzun sağkalımla ilişkili olduğu univariate ve multivariate analizlerle gösterilmiştir (33). DDG' ler, sınırları belirsiz olabilen ve mikroinvazyonu radyolojik sınırları aşan infiltratif tümörlerdir. Günümüzde standart yaklaşım, teknik olarak mümkünse total rezeksiyon yapmaktır (34,35).

VII. B. Radyoterapi

Radyoterapi (RT) planlanan hastalarda en önemli konu, RT zamanı, efektif dozun belirlenmesi ve kar -zarar dengesinin kurulmasıdır (33,36). Sterotaktik radyocerrahi, rekürren malign gliomlarda küçük alanların kontrolünü sağlamak için geliştirilmiş olmakla birlikte; DDG tedavisinde etkinliğinin güvenilir olduğunu gösteren veriler yoktur. RT genel olarak, yüksek mitotik indeksi olan ya da takip görüntülemelerinde rekürrens saptanan hastalara önerilir.

VII. C. Kemoterapi

Kemoterapi, cerrahi ve radyoterapi sonrası progrese olan hastalar ve cerrahiden sonra yüksek riskli hastalar için düşünülür. Karar verilirken genetik testler dikkate alınmalıdır. Cairncross ve ark. yaptığı bir çalışmada (1p) ve (1p19q) kromozom kaybının eşlik ettiği glial tümörlerin kemosenitif olduğunu gösterilmiş ve bu hastalarda anlamlı olarak PSK ve GSK artışı gözlenmiştir (37). Genel kanı, daha büyük ve yüksek dereceli tümörlerin kemoterapiye yanıt oranlarının yüksek olduğudur.

Kemoterapi seçenekleri arasında; prokarbazine, lomustin (CCNU), vincristinden oluşan (PCV) protokolü ve temozolamid yer alır. Her iki seçenek de 10-24 aylık izlem boyunca BT ve MR bulgularına göre benzer cevap oranlarına sahip olmakla birlikte; temozolamidin daha iyi tolere edilebildiği görülmüştür (38,39). Sinyal transdüksiyon inhibitörleri, anjiogenez inhibitörleri, monoklonal antikolar, immünotoksinler ve gen transfer tedavileri yeni ajanlar olarak araştırılmaktadır.

VIII. Düşük Dereceli Glial Tümörlerin Proliferasyon Potansiyeli Ve Prognostik Belirteçler

Düşük dereceli gliomlu 836 hastanın alındığı geniş çaplı üç randomize çalışmada (EORTC22844, EORTC22845, NCCTG) tanıdan itibaren 5 yıllık sağkalımın % 58-72 olduğu görülmüştür (40-42). Sonuçlara göre sağkalımı olumsuz etkileyen faktörler; 40 yaşın üzerinde olmak, astrositom histolojisi, maksimum tümör çapının 6 cm den büyük olması, korpus kallosumu çaprazlayan tümör ve cerrahi öncesi nörolojik defisit varlığı olarak belirlenmiştir (43). Kontrast tutulumu kötü prognoz ile ilişkili görülmüştür (44,45). Bu faktörler esas alınarak oluşturulan multivariate risk skorlaması hastaları iki kategoriye ayırır. Bunlardan iki ya da daha az risk faktörlerini içerenler düşük riskli grup olup median genel sağkalım 7.7 yıldır. Üç ya da daha fazla risk faktörlerini içerenler ise yüksek riskli gruptur ve ortalama survival 3.2 yıldır.

Günümüzde surveyi öngörmeye ve prognoz tahmininde; istatistiksel olarak anlamlı bulunan çeşitli proliferasyon markerları histopatologlar giderek artan oranda çalışılmaya başlanmıştır. Bugün için bu konuya olan ilgi daha çok DDG' ler üzerinde yoğunlaşmıştır. Tüm düşük dereceli oligodendrogliomlarda ve oligoastrocitomlarda genetik testlerin yapılması kesinlikle önerilir. Geçtiğimiz dekatta spesifik genetik markerların, prognoz ve kemoterapiye yanıtı belirlemek için gliomları subgruplara bölmede yardımcı olduğu gösterilmiştir. Oligodendrogliom tümörleri, sıklıkla kromozom (1p19) ' da heterozigot kayıp gösterirler. Bu durum hem düşük dereceli hem de anaplastik tümörlerde %50- 70 oranında gösterilmiştir (46,47). Hem (1p) ' de, hem de (1p19q) ' da heterozigot kayıp kemoterapiye yanıtı gösterir ve daha uzun yaşam ömrü ile ilişkilidir (37). DDG' lerde (1p) heterozigot gen kaybı varsa, temozolamid tedavisine daha iyi cevaplı olduğunu ve oligodendrogliomlarda (1p19q) kaybının tümörün evresinden bağımsız olarak uzun yaşam ömrü ile anlamlı ilişkisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (40,48). (9p21) kaybı ise genellikle WHO'ya göre grade III tümörlerle ilişkili görülmüştür (49).

Gliomlarda görülen diğer genetik mutasyonlardan bazıları TP53, PTEN, CDKN2A ve EGFR mutasyonlarıdır. TP53 mutasyonu, astrositom gelişiminin erken evresinde görülürken; PTEN delesyonu/ mutasyonu ve EGFR amplifikasyonu, yüksek dereceli tümörlerin karakteristiğidir.

İzositrat dehidrogenaz enzim (IDH) mutasyonlarının (IDH 1 ve IDH2) tek bir aminoaside lokalize olması (R132-R172) bu genetik değişikliklerin tanısall amaçlı kullanılmasını kolaylaştırmıştır. Son gen analizlerinde, glial tümörlerin %12' sinde IDH1 geninde, kodon 132' de somatik mutasyonlar saptanmıştır (50). WHO 'ya göre grade II ya da grade III gliomlar; sıklıkla IDH mutasyonu taşımakla beraber diğer genetik değişiklikler, gliomların progresyon seyrinde erken evrede saptanmazlar. Anaplastik astrositomlarda, IDH mutasyonu görülen hastalarda yaşam ömrü 65 ay iken, mutasyon olmayanlarda 20 ay olarak görülmüştür (51). IDH1 ve IDH2 mutasyonlarının WHO ' ya göre grade I olan pilositik astrositomalarda saptanmaması, bu tümörlerin gelişiminde farklı bir mekanizma olduğunu düşündürmüştür ve sonrasında yapılan çalışmalarda (7q34)' de BRAF füzyon geni üreten bir duplikasyon olduğu gösterilmiştir (51,52). Böylece histolojik olarak zor olan pilositik astrositom (WHO- grade I) - astrositom (WHO- grade II) ayrımı, IDH mutasyonun saptanması ile kolayca yapılabilir (53).

Geliştirilen diğer prognostik belirteçler, proliferasyon ilişkili nükleer belirteçlerin immünohistokimyasal olarak boyanmasıdır. En çok kullanılan proliferasyon belirteçleri; Ki- 67 antikor (MIB 1 indeksi) ve p53' dür. İlk defa 1983 tarihinde Hodgkin lenfoma hücre kültüründen derive edilen nükleer fraksiyon ile immünize edilmiş olan farelerde üretilmiş olan monoklonal bir antikor olan Ki-67; non- histon bir proteindir ve siklusun G1, S, G2 ve M fazlarındaki hücrelerinde bulunan nonhiston nükleer proteinde lokalize bir antijen olan Ki-67 epitopuna karşı gelişir. Ki-67, tümörün histopatolojik evresinden ve lokalizasyonundan bağımsız olarak prognostik bilgi sağlar (54). Diffüz grade II astrositomlar , %1- 2 gibi bir Ki- 67 indeksine sahipken, grade IV astrositomlarda %15- 40 arasındadır (55). 167 GBM örneğinin incelendiği çalışmada Ki-67 ekspresyonu oranı % 62.8 hastada, %25' in üzerinde saptanmış olup, bu grupta PSK ve GSK anlamlı olarak kısa

görülmüştür (56). Oligodendrogliomlar ve oligoastrozitomlar, Ki-67 indekslerine göre % 5' in altında ve üstünde olmak üzere iki gruba ayrıldığında, yaşam ömrü arasında farklılıklar bulunmakla birlikte; düşük dereceli gliomlarda, Ki- 67' nin prognostik güvenilirliği ile ilgili çelişkili düşünceler de vardır (57). Farklı histoloji ve derecelerdeki 50 glial tümörlü hastada yapılan bir çalışmada, grade ile Ki-67 indeksi arasında güçlü bir doğru korelasyon görülürken, p53 ile zayıf ilişki saptanmıştır (58).

p53 mutasyonu gösteren olgularda telomeraz aktivitesi, mutasyonun görülmediği olgulardan daha yüksek bulunmuştur ve bu durum astrozitom progresyonu ile ilişkilendirilmiştir (59). p53 mutasyonu görülme sıklığı anaplastik astrozitomda % 64 olup, glioblastoma multiformeden (%26) daha yüksektir. p53' ün (p16) ve (p21) gibi inhibitör proteinlerle uyumlu çalışmasının engellenmesinin, daha malign formlara dönüşümü kolaylaştırdığı düşünülmektedir (60). Murin Double Minutes 2 (MDM 2) geni, (12q13- 14) kromozom bölgesinde yerleşmiş olup MDM 2 proteinini kodlar. Bu protein, p53' ü bağlayarak apoptozis etkisini önler ve gliom onkogenesini başlatır. İmmünohistokimyasal çalışmalarda, pMDM2 ' nin aşırı ekspresyonu, primer glioblastomlarda % 52, sekonder glioblastomlarda %11 oranında görülmüştür (61).

Diğer bir marker olan survivin, inhibitör apoptozis ailesinin bir üyesidir. Genel olarak embriyonik ve neoplastik dokuda eksprese edilmekte olup normal hücrelerde çok az görülmektedir (62). Ancak survivinin immünohistokimyasal olarak boyanması ve astrozitomalarda surveyi etkilemesi ile ilgili sınırlı sayıda yayın vardır. Survivinin, glioblastomlarda radyoterapiye rezistans gelişimi ile ilgili olduğu düşünülmektedir (63,64).

Nükleer DNA topoizomeraz II α (TII α), DNA onarım ve replikasyonunda önemli fonksiyonu olan esansiyel bir enzimdir. Yüksek dereceli astrozitomlarda, immünohistokimyasal boyamada saptanan güvenilir bir proliferasyon markerı olduğu ve prognostik bilgi sağladığı gösterilmiştir (65-70).

Mitosin (p330d/CENP-), sentromer kinetokor kompleksi ile bağlantılı ve hücre siklusunun aktif fazları (M ve G2) boyunca eksprese edilen bir

proteindir. Artmış ekspresyonu, astrositomlarda malignite derecesi ve sağkalımı ile ilişkili bulunmuştur (71-73). Kromatinin büyük kısmını oluşturan ve mitoz boyunca fosforile olan kor histon proteininin (h3–HH3) fosforile formunda (pHH3) astrositomlarda prognostik değerinin olduğuna ilişkin yayınlar vardır (74-77). Bununla birlikte bu konu ile ilgili çok az çalışma mevcuttur.

Bu çalışmanın amacı; düşük dereceli gliomlarda sağkalımı etkileyen faktörler ve Ki -67 proliferatif indeksinin prognostik öneminin incelenmesi ve tedavinin yönlendirilmesine katkı sağlamaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Etik

Çalışma, Helsinki Deklerasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak planlandı. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 27 Mart 2012 tarihli ve 2012- 7/ 9 no' lu karar ile onay alındıktan sonra araştırmaya başlandı (Ek-1).

Veri Toplama

Ocak 2000- Mart 2012 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi' nde Tıbbi Onkoloji- Radyasyon Onkolojisi- Nöroşirürji tarafından takip edilen intrakraniyal yerleşimli glial tümörlü tüm hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Bu süre içinde 209 hasta glial tümör ön tanısı ile nöroşirürji tarafından opere edilmişti. Patoloji raporları incelendiğinde, WHO sınıflamasına göre grade I ve grade II olarak belirlenen 38 hasta saptandı. 171 hasta ise WHO' ya göre grade III ve IV olarak sınıflandırılıp, bu hastalar çalışma dışında bırakıldı. Patolojik değerlendirmelerin dış merkezli olduğu hastalar da çalışmaya dahil edilmedi.

Toplam 38 düşük dereceli gliomlu hasta dosyası retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalara ilişkin demografik özellikler, gliom tanı tarihi, tümör histolojisi ve lokalizasyonu, operasyon tipi, patoloji preparatlarına göre belirlenen tümör derecesi, Ki- 67 proliferatif indeksi, p53, GFAP, s- 100 ve diğer boyamalar, uygulanan tedavi modalitesi ve takipteki nöksler kaydedildi. Ki-67 için cut off değeri 100/1000 (%10) alındı. Diğer boyamalar ise pozitif ve negatif olarak gruplandırıldı. Hastaların son durumları, hastanemize kayıtlı protokol numaraları kullanılarak, sosyal güvence kurumu bilgilerine göre incelendi.

Progresyonsuz sağkalım (PFS): Tanı anından (operasyon tarihinden) nüks veya progresyon görölmesine kadar geçen zaman olarak belirlendi.

Genel sağkalım (GSK): Tanı anından son takibe veya herhangi bir sebeple ölüme kadar geçen zaman olarak belirlendi.

İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel hesaplamalar için yaygın olarak kullanılan SPSS 13.0 (SPSS for Windows; version 10.0; SPSS, Inc, Chicago, IL) analiz programı kullanıldı. Tüm hastalar için hastalısız sağkalım ve genel sağkalım tahminleri için Kaplan Meier analizi yapıldı. Kaplan Meier analizinde hastalısız sağkalım ve genel sağkalım sürelerinin prognostik faktörlere göre karşılaştırılmasında Log Rank testi kullanıldı. Sürekli değişkenler için betimleyici istatistikler olarak ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değer verildi. Kategorik değişkenler ise n ve yüzde olarak verildi. p değeri 0.05' den düşük değerler istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Genel Veriler

Çalışmaya alınan 38 düşük dereceli gliom olgusunun demografik ve prognostik özellikleri Tablo- 3' de özetlenmiştir. Hastaların yaş aralığı 23-63 olup, yaş ortalaması 40.32 ± 9.99 ay bulundu. Kadın ve erkek hasta sayısı birbirine yakındı. Glial tümörlerin çoğunluğu, frontal lokalizasyonda ve grade II tümördü. Tümörlerin histolojik özelliklerine bakıldığında, büyük çoğunluğunun oligodendrogliom olduğu görüldü. (%73.8) Tümör lokalizasyonu ve hastaların klinik durumları değerlendirildiğinde olguların 16 tanesine total rezeksiyon yapılabilirken geri kalan hastalara subtotal eksizyon yapıldı. Parsiyel rezeksiyon yapılan ve opere edilemeyen hastalar subtotal eksizyon grubuna dahil edildi. Patoloji preparatları incelendiğinde Ki- 67 proliferatif indeksinin 25 hastada cut-off değerinin altında olduğu (% 73.5) görüldü. p53 immunohistokimyasal olarak hastaların yarısında incelenebildi. 10 hastada pozitif ve 8 hastada negatifti. GFAP ise hastaların çoğunluğunda pozitif görüldü (72.7) Yaklaşık olarak dörtte bir hastaya kemoterapi verilirken, sadece beş hasta radyoterapi aldı. Takiplerde 25 hastanın nüks ettiği görüldü (% 65.8)

Tablo - 3a: Olguların demografik ve prognostik özellikleri

Değişken	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Yaş		
≤ 40	20	52.6
> 40	18	47.4
Cinsiyet		
Kadın	20	52.6
Erkek	18	47.4
Histoloji		
Oligodendrogliom	28	73.7
Astrositom	4	10.5
Diğer	6	15.8
Grade		
Grade1	2	5.3
Grade2	36	94.7
Lokalizasyon		
Frontal	16	42.1
Temporal	4	10.5
Paryetal	6	15.8
Diğer	12	31.6
Eksizyon tipi		
Total	16	42.1
Subtotal	22	57.9

Tablo - 3b: Olguların demografik ve prognostik özellikleri

Değişken	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Ki-67		
≥100 / 1000	9	26.5
<100 / 1000	25	73.5
P53		
Pozitif	10	55.6
Negatif	8	44.4
GFAP		
Pozitif	24	72.7
Negatif	9	27.3
Kemoterapi		
Alan	10	26.3
Almayan	28	73.7
Radyoterapi		
Alan	5	13.2
Almayan	33	86.8

Hastaliksız Sağkalım ve Genel Sağkalım Verileri

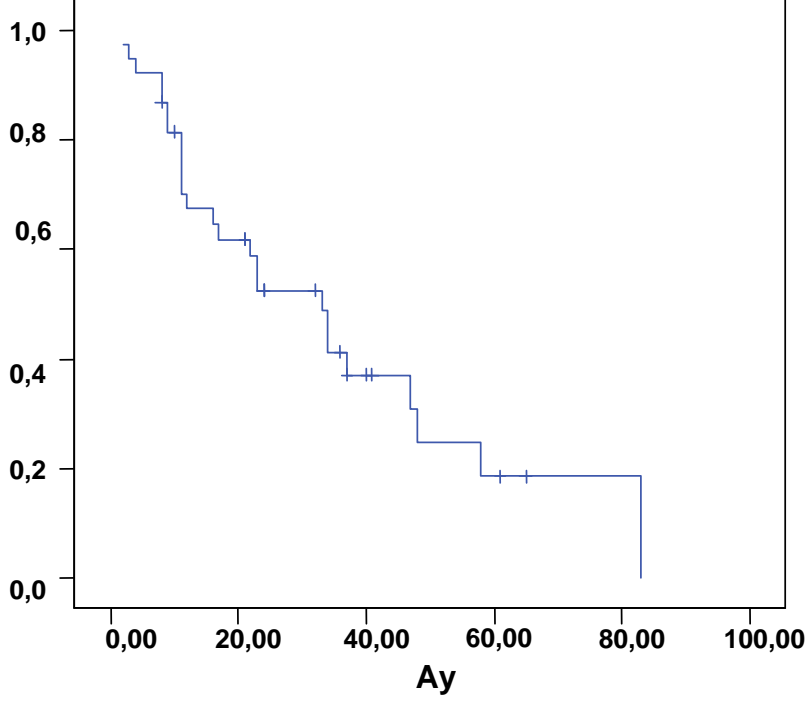
Serimizde hastaliksız sağkalım süresi ortalama 35.93 ± 5.16 ay (% 95 güven aralığı: 25.82- 46.04) ay ve genel sağkalım süresi ortalama 110.98 ± 9.08 ay (% 95 güven aralığı: 93.18- 128.78) bulundu.

Hastalarda 40 yaş üstü ve altı yaş gruplarının, cinsiyetin, tümör histopatolojisi ve derecesinin, immünohistokimyasal markerların (Ki- 67, p53, s- 100), tedavi modalitesinin ve nüksün hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım üzerinde anlamlı etkisi olmadığı görüldü. Grade I olan sadece 2 hasta olduğundan ve GFAP ile pozitif boyanan hastalarda progresyon ya da ölüm görülmediğinden, grade ve GFAP boyamanın hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım üzerine etkisi istatistiksel değerlendirmeye alınmadı.

Ki-67 proliferatif indeksinin hastaliksız sağkalım üzerindeki etkisi incelendiğinde; Ki-67 indeksi 100/1000 ve üzerindeki hastalarda genel sağkalımın 47.11 ± 8.56 ay (% 95 güven aralığı: 30.33-63.90) , Ki-67' nin 100 /1000 ' nin altındaki hastalarda ise 69.53 ± 6.10 ay (% 95 güven aralığı: 57.57-81.48) olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (p= 0.382)

Lokalizasyona göre hastaliksız sağkalım sürelerine bakıldığında; frontal lokalizasyonda 56.83 ± 3.99 ay (%95 güven aralığı: 49.01- 64.65 ay) ; temporal lokalizasyonda 28.33 ± 7.08 ay (% 95 güven aralığı: 14.46 -42.20); paryetal lokalizasyonda 30.17 ± 10.19 ay (% 95 güven aralığı: 10.20 -50.14) olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlıya yakın olarak değerlendirildi. (p= 0.053) Prognostik faktörlerden bağımsız olarak hastaliksız sağkalım eğrisi Şekil- 1'de görülmektedir.

Yaşam Olasılığı



Şekil - 1: Hastaliksız sağkalım için Kaplan - Meier yaşam eğrisi

Çalışmada değerlendirilen demografik ve prognostik parametrelerin genel sağkalıma etkisi Tablo- 4' de gösterilmiştir.

Ki - 67 proliferatif indeksinin genel sağkalım üzerindeki etkisi incelendiğinde; Ki- 67 indeksi; 100/1000 ve üzerindeki hastalarda genel sağkalımın 83.00 ± 16.45 ay, 100 /1000 ' nin altındaki hastalarda ise 115.63 ± 11.16 ay olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p= 0.300$).

Tablo – 4a: Prognostik parametrelerin genel sağkalıma etkisi

Değişken	Genel Sağkalım	
	(ay) - %95 güven aralığı	
Yaş		
≤ 40	95.61 ± 9.96	(76.09 - 115.13)
> 40	109.73 ± 13.23	(83.8 - 135.67)
		P= 0.757
Cinsiyet		
Kadın	114.52 ± 11.39	(92.20- 136.85)
Erkek	91.89 ± 11.34	(69.67- 114.11)
		P= 0.836
Histoloji		
Oligodendrogliom	114.39 ± 10.36	(94.08- 134.70)
Astrositom	49.50 ± 21.26	(7.82 -91.17)
Diğer	100.00 ± 16.10	(68.45- 131.56)
		P= 0.242
Grade	Veri yetersizliği	
Lokalizasyon		
Frontal	115.25 ± 7.42	(100.71 -129.79)
Temporal	47.50 ± 5.63	(36.47- 58.53)
Paryetal	33.75 ± 8.80	(16.50 - 51.00)
		P= 0.014
Eksizyon Tipi		
Total	101.140 ± 16.53	(68.73- 133.57)
Subtotal	57.42 ± 4.83	(47.96- 66.89)
		P= 0.602

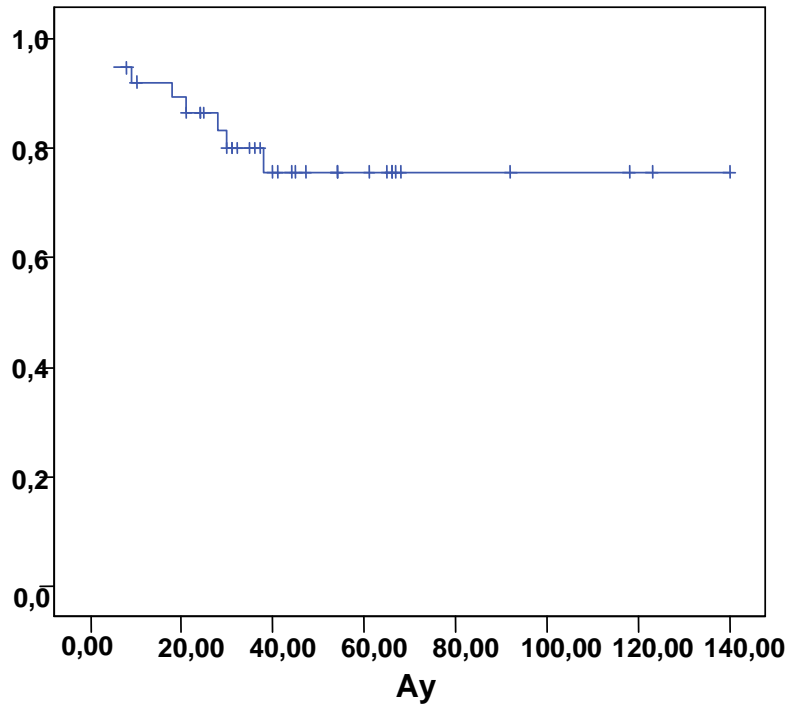
Tablo – 4b: Prognostik parametrelerin genel sağkalıma etkisi

Değişken	Genel Sağkalım	
	(ay) - %95 güven aralığı	
Kemoterapi		
Alan	57.18 ± 6.03	(45.36- 69.00)
Almayan	110.80 ± 10.49	(90.24 -131.36)
		P= 0.809
Radyoterapi		
Alan	39.50 ± 1.06	(37.42- 41.58)
Almayan	111.76 ± 9.42	(93.30- 130.22)
		P= 0.897
Ki- 67		
≥100 / 1000	83.00 ± 16.45	(50.76 - 115.24)
<100 / 1000	115.63 ± 11.16	(93.76 -137.49)
		P= 0.300
P53		
Pozitif	50.06 ± 9.69	(31.08 - 69.05)
Negatif	59.71 ± 4.89	(50.12 -69.31)
		P= 0.333
GFAP	Veri yetersiz	
Diğer boyamalar		
s- 100 (+)	61.89 ± 4.82	(52.44- 71.33)
Diğer boyamalar	105.89 ± 11.42	(83.51- 128.27)
		P= 0.930

GSK frontal lokalizasyonlu tümörü olanlarda 115.25 ± 7.42 ay; paryetal lokalizasyonda 33.75 ± 8.80 ay ve temporal lokalizasyonda 47.50 ± 5.63 bulundu. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı görüldü ($p= 0.014$).

Prognostik faktörlerden bağımsız olarak ise genel sağkalım eğrisinde 40. aya kadar hızlı bir ölüm oranı görülmekte ve sonrasında sabitlenmektedir. (Şekil- 2)

Yaşam Olasılığı



Şekil - 2: Genel sağkalım için Kaplan-Meier yaşam eğrisi

TARTIŞMA VE SONUÇ

Beyin tümörleri, kontrolü zor ve buna paralel olarak ölüm oranı yüksek olan hastalıklardır (78). Beyin tümörlü hastaların sağkalım süreleri çok sayıda değişkenden etkilenir. Bunlar hasta yaşı, cinsiyeti, tümör tipi, tümör grade ve lokalizasyonu, cerrahi operasyonun başarısı ve sonrasında uygulanan tedavi seçenekleri olarak sıralanabilir. Yapılan çalışmalarda hasta yaşının ilerlemesi ile sağkalım arasında ters orantı gösterilmiş olup, genç yaştaki hastaların daha iyi prognoz ve daha uzun sağkalım sürelerine sahip olduğu gösterilmiştir (79-81). Tümörün histolojik yapısı; ilerleyen yaş ve vücut direncindeki azalmadan etkilenmektedir. Yüksek dereceli astrositomlu yaşlı hastalarda, özellikle artan vasküler proliferasyonun, tümörün histolojik yapısını etkilediği ve hastalarda azalmış sağkalım ile ilişkisi olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (82). İleri yaş beyin tümörlü hastalarda sağkalım sürelerinin daha kısa olmasına, hücrel immünitedeki azalma ile birlikte tümörün artan agresif davranışının ve hastaların tedavi toleransının düşüklüğünün de katkısı olduğu düşünülmektedir (83). Bizim çalışmamızda incelemeye dahil olan hastaların yaş dağılımına göre sağkalım ortalamalarına bakıldığında; 40 yaş ve altı grupta ortalama genel sağkalım 95.61 ± 9.96 ay iken, 40 yaşın üstündeki grupta ise ortalama genel sağkalım 109.73 ± 13.23 ay bulundu. Ortaya çıkan verilerimizin literatürle uyumluluğu hasta sayımızın göreceli azlığından veya literatürdeki eski verilere göre yaşlı hastalarda daha sık uygulanan temozolamid bazlı tolerabl tedavilere ve yeni radyasyon tekniklerinin gelişimine bağlı yaşlı hastalardaki sağkalımın iyileşmesine bağlanabilir. Cinsiyetin beyin tümörlerinde prognoz ve sağkalım üzerine etkisi tartışmalı bir konudur. Genel kanı, kadın hastaların erkek hastalara göre daha iyi prognozlu olduğu yönündedir. Bu sonuçtan kadın hastalarda menenjiomların daha fazla görülmesi sorumlu olabilir (2). Ayrıca erkek hastalarda kötü prognoz, tümörlerin multipl olması ile açıklandığı seriler de mevcuttur (84). Çalışmamızda kadın hastaların genel sağkalımı 114.50 ± 11.39 ay iken, erkek hastalarda 91.89 ± 11.34 ay bulunmuş olup

istatistiksel anlamlılık bulunamamıştır. Yaklaşık 25 ay gibi bir süre fark saptanmasına rağmen istatistiksel anlamlılık saptanamamış olması, çalışmamızdaki hasta sayılarının azlığından kaynaklanıyor olduğunu düşündürmüştür ve elde edilen verilerin literatür ile uyumlu olduğu düşünülmektedir.

Beyin tümörlerinin histolojik sınıflama ve derecelendirilmesi sağkalımı etkileyen önemli prognostik faktörlerdendir. Oligodendrogliomlarda sağkalım süreleri, astrositomlar ve mikst gliomlardan daha uzundur (6). DDG' lerde (grade I ve II), tümör derecesinin sağkalım üzerine etkisini araştıran çalışmalar ise çelişkilidir. Bu tümörler genel olarak yavaş seyirli ve daha uzun sağkalım ile ilişkili görülmelerine rağmen, kendi içlerinde derecelendirme yapıldığında sağkalımın nasıl etkileneceğini gösteren yayınlar kısıtlıdır. Çalışmamızı oluşturan tümörlerin histolojik tipi ile sağkalım ilişkisi incelendiğinde, astrositomlarda sağkalımın 49.50 ± 21.26 ay ve oligodendrogliomlarda 114.39 ± 10.36 ay olduğu görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı görülmeyen bu sonucun hasta sayılarının homojen dağılmaması ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Olgularımızda grade I olan sadece 2 hasta görüldü ve veri yetersizliği nedeniyle DDG' lerde derecelemenin hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım üzerine olan etkisi istatistiksel olarak karşılaştırılmadı. Ancak oligodendrogliomlarda elde edilen numerik olarak daha iyi sağkalım süreleri, oligodendrogliomların daha iyi tedavi cevabı ve daha iyi prognozu olduğu yönündeki literatür bilgilerini destekler niteliktedir

Sağkalım üzerinde etkisi olan bir diğer faktör ise tümörün lokalizasyonudur. Beyinde yaşamsal merkezlere yakın yerleşimli tümörlerde sağkalımın daha kısa olduğu bilinmektedir. Bu durum uygulanabilecek cerrahi tedavi seçeneklerinin kısıtlanması ve hastaya sadece palyatif yaklaşım uygulanması ile ilişkilendirilebilir. Büyük boyutlu tümörlerde tümörün bası etkisi ile nörolojik hasara ve metabolik bozukluklara yol açması da önemli bir prognostik faktör olarak görülmüştür. Çalışmamızda frontal yerleşimli tümörü olanlarda genel sağkalım 115.25 ± 7.42 ay, temporal lokalizasyonda 47.50 ± 5.63 ay ve parietal lokalizasyonda ise 33.75 ± 8.80 ay olarak görüldü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p= 0014$).

Bu durumun frontal bölgedeki lezyonların ertirken klinik bulgu vererek, erken tanınmaları ve genişletilmiş rezeksiyonun daha güvenli yapılabilmesi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Literatürde çalışmamızı destekleyen ve temporal lokalizasyonda sağkalımın daha kısa olduğunu gösteren yayınlar olduğu gibi (85,86) sağkalımın tümör lokalizasyonundan çok tümörün multifokal yerleşimi ile ilgili olduğunu savunan yayınlar vardır (87,88). Serimizde multifokal tümörlü hasta sayısının azlığına rağmen farkın istatistiksel anlamlı çıkması, temporal ve paryetal yerleşimli tümörlerin kötü prognozlu olduğunu desteklemektedir.

Radikal veya subtotal rezeksiyon uygulamasının, sadece biyopsi yapılmasına göre daha iyi prognozlu olduğu bilinmektedir (85). Sonuç olarak beyin tümörlerinde cerrahi tedavi kararı, tümörün yerleşimi ve yayılımı göz önünde bulundurularak verilir. Çalışmamızda total eksizyon yapılabilen 16 hastanın genel sağkalımı 101.140 ± 16.53 ay ve subtotal eksizyon yapılan 22 hastanın genel sağkalımı ise 57.42 ± 4.83 (47. 96- 66. 89) ay bulundu. Bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen yine aradaki fark komplet eksizyonun faydasını gösterir niteliktedir.

DDG' lerde, total rezeksiyon ile çoğunlukla tümör kontrolünün sağlanabilmesi nedeniyle, radyoterapinin başlı başına sağkalıma etkisini değerlendirmek güçtür. Tümörün yerleşimi nedeniyle ancak subtotal çıkarılabildiği olgularda ise postoperatif radyoterapi uygulanmasının 5 yıllık sağkalım oranlarını arttırdığı ve tümör nüksünü geciktirdiği gösterilmiştir (89). Postoperatif radyoterapi uygulanan düşük dereceli tümörlerde sağkalımın, yüksek dereceli tümörlere göre daha uzun olduğunu gösterildiği yayınlarda sağkalımı asıl belirleyen faktörün tümör derecesi mi yoksa radyoterapi mi olduğunu belirlenememiştir (66). Hatta çoğu DDG' de özellikle genç hastalarda radyoterapi, kalıcı beyin hasarı oluşturma potansiyeli nedeniyle progresyon durumuna veya oligodendrogliomlarda olduğu gibi kemoterapi sonrasına bırakılabilmektedir. Serimizde, sadece 5 hastaya RT uygulanmış olması bu yaklaşımın desteklendiğini göstermektedir ve bu haliyle RT etkinliğini belirleyebilecek istatistiksel yaklaşım yapılması imkansız hale gelmektedir.

Ki-67 proliferasyon indeksi parafin kesitlerde kolay uygulanma yönü ile nöropatoloji pratiğinde en sık kullanılan proliferasyon göstergesidir. Literatürde Ki-67 indeksinin sağkalıma olan etkisinin araştırıldığı çalışmalarda henüz fikir birliğine varılmadığı görülmektedir. Literatür bilgileri derlendiğinde genel kanı çalışmamızda saptayamadığımız Ki-67 yüksekliği ile kötü prognoz arasında korelasyon olduğudur. Çalışmamızda Ki-67 indeksi ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu durum düşük dereceli tümörü olan az sayıda hastada (n: 9) Ki- 67 \geq 100/1000 olması ve bu olguların sadece ikisinin total rezeke edilebilmesi, Ki- 67 'nin düşük olduğu bilinen 4 hastanın kontrol altında olmaması ile ilişkilendirildi. 38 hastalık bu çalışmada bu hasta sayılarının anlamlılığı etkilediği düşünöldü. Çalışmamız bu bulguların saptandığı kısıtlı sayıdaki literatür bilgisini desteklemektedir (83). Tablo- 5'de düşük ve yüksek dereceli glial tümörlerde Ki-67 indeksinin prognoz üzerindeki etkisinin gösterildiği çalışmalar düzenlenmiştir. Çalışmamız bu yayınlarla kıyaslandığında hepsinde çalışmaya yüksek dereceli tümörlerin de dahil olduğunu görmekteyiz. Bu anlamda sadece düşük dereceli tümörlerin alındığı geniş hasta sayılı serilere ihtiyaç vardır.

Tablo - 5: Ki- 67 indeksi- tümör grade ve sağkalım ilişkisi

Çalışma	Grade	Hasta sayısı	Ki-67 cut-off	PFS	GSK
F Kayaselcuk ve ark. (90)	I-II -III – IV	63	-	Grade ile korele	Grade ile korele
Habberstad ve ark. (91)	III	27	10/1000	-	25– 58 ay
J Qiang ve ark. (92)	IV	156	25/100	P=0.010	P=0.007
Cunnigham ve Hilton (93-94)	IV	30	-	-	Grade ile korele
L Huang ve ark. (95)	II-III	146	10/1000	Grade ile korele	Grade ile korele
Huma Arshad ve ark .(58)	I-IV	20	5/100	Grade ile korele	Grade ile korele
Bizim Çalışmamız	I-II	38	10/100	47- 70 ay	83- 116 ay

p53 aşırı ekspresyonu ile sağkalım arasında ters ilişki olduğunu gösteren çalışmalar yanında (59,60) Ki-67 proliferatif indeksi ile sağkalım arasında ters ilişki saptanıp, p53 ile ilgili bu korelasyonun görülmediği çalışmalar da mevcuttur (58). Bu çalışmalarda kabul edilen cut- off değerleri ve dahil edilen hastaların tümör dereceleri ile ilgili de farklılıklar vardır. Ayrıca p53 aşırı ekspresyonu; oligodendroglial tümörlerde (1p) kromozomunun intakt olması ile de ilişkilendirilmiştir (96). Çalışmamızda p53 ile sağkalım ilişkisinin anlamlı olmadığı görüldü. Bu sonuç, p53 ile sağkalım arasında ilişki olmadığını ileri süren yayınları desteklemektedir.

Glial fibriler asidik protein (GFAP), literatürde özellikle fibriler astrositomlarla birlikte. Astrositomlarda; GFAP düzeyinin, TNF- alfa ile korelasyon gösterdiği ve belki de patogeneizde rol alması ile ilişkili veriler mevcuttur (97). Çalışmamızda, GFAP negatif hastalarda progresyon ya da ölüm görülmediğinden sağkalıma etkisi istatistiksel olarak değerlendirilemedi. Bu durumun hastaların çok azının astrositom histolojisinde olması ile ilişkisi olabileceği düşünüldü.

Düşük dereceli glial tümörlü hastalarda sağkalımı etkileyen faktörleri ve Ki-67 proliferatif indeksinin prognostik önemini tespit edebilmek amacıyla yapılan bu çalışmada aşağıdaki sonuçlara varılmıştır:

Çalışmamızda hastalısız sağkalım süresi ortalama 35.93 ± 5.16 ay ve genel sağkalım süresi ortalama 110.98 ± 9.08 ay olarak bulundu. Bu durum DDG' lerin, yüksek dereceli olanlara göre daha iyi prognozu olduğunu göstermektedir.

Olgularda, hastalısız sağkalıma ve genel sağkalıma etkili olabilecek faktörler değerlendirildiğinde, yaş gruplarının, Ki- 67 proliferatif indeksi ve diğer histokimyasal değerlendirmelerin, tedavi modalitelerinin ve nüksün istatistiksel anlamlı farklılıklar oluşturmadığı gözlenmiştir. Ancak kadın cinsiyet, oligodendroglion histolojisi, total eksizyon olan vakalarda istatistiksel fark olmamasına rağmen, 2.5-3 kata varan bariz numerik farkların bulunması, bu özelliklerin etkili olabileceğini düşündürmüştür.

Tümör lokalizasyon grupları arasındaki sağkalım farklılığı incelendiğinde, frontal lokalizasyonda genel sağkalımın daha uzun olduğu

tespit edilmiştir. Bu durum, frontal bölgenin beynin yaşamsal merkezlerine uzak olması, dolayısıyla burada yerleşen tümörlerin rezektabilitesinin yüksek olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Ancak hastalısız sağkalım üzerine bu anlamlı etki görülmemiştir.

DDG' ler devamlı olarak büyüyerek yüksek bir dereceye progrese olma eğiliminde olduklarından surveyi öngörmede ve prognoz tahmininde istatistiksel olarak anlamlı bulunan çeşitli proliferasyon markerlarına olan ilgi artmıştır. Tedavi seçeneklerini belirlemek ve tedaviye yanıt oranını arttırmak için çalışmalar devam etmektedir.

Verilerimizi destekleyebilecek geniş vaka serileri olan çalışmalarla mevcut klasik prognostik belirteçlerin ve de yeni belirteçlerin değerlendirilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Thun MJ. Epidemiology of cancer. In: Goldman L, Ausiello D, (eds.). Cecil Medicine. 23 rd edition. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2007:185.
2. Buckner JC, Brown PD, Brian P. Central Nervous System Tumors. Symposium on solid tumors. Mayo Clin Proc. 2007; 82: 1271-86.
3. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), National Program of Cancer Registry of the United States. Accessed August 21, 2007.
10/08/2012 [www.cdc.gov/nchs/ data/ hus/ hus 09. pdf](http://www.cdc.gov/nchs/data/hus/hus_09.pdf)
4. Levin A, Gutin PH. Neoplasms of the Central Nervous. De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer Principle and Practise of Oncology, 4th edition, Philadelphia: J.B Lippincot-Raven Publishers 1997: 2022- 83
5. Weingart J, Brem H. Brain Tumors and Cancers of the Central Nervous System. Neiderhuber JE. Current Therapy. 1st edition. Saint Louis, MO. Decker: Mosby-Year Book Inc, 1993: 546-83.
6. Duffau L, Capelle L. Preferential brain locations of low-grade gliomas Cancer 2004; 100: 2622–6.
7. Schiff D, Brown PD, Giannini C. Outcome in adult low-grade glioma: the impact of prognostic factors and treatment. Neurology 2007; 69: 1366–73
8. Claus EB, Black PM. Survival rates and patterns of care for patients diagnosed with supratentorial low-grade gliomas: data from the SEER program, 1973–2001. Cancer 2006; 106: 1358–63.
9. T.W.Sadler, Langman's Medikal Embriyoloji. Başaklar C, (ed.). 7. Baskı Ankara Palme Yayıncılık. 358- 66
10. Oğul E, Temel Nöroloji. 1. Baskı Bursa Nobel & Güneş 2002;1-10.
11. Wrensch M, Minn Y, Chew T. Epidemiology of primary brain tumors: Current concepts and review of the literature. Neuro Oncol, 2002; 4 278- 99.
12. Daumas-Duport C, Szikla G. Definition of limits and 3D configuration of cerebral gliomas. Histological data, therapeutic incidences (author' s transl). Neurochirurgie 1981; 27: 273.
13. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. Classification of Tumours of the Nervous System, IARC Press, Lyon, France 2007.10/08/2012 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17618441>
14. Kleinhus P.Cavence WK (2000). World health organization classification of tumors. Pathology & genetics. Tumors of the nervous system. IARC Pres Lyon, 2000. 10/ 08/ 2012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ 17618441>
15. Kumar V, Cotran RS, Stanley L. Robbins. Basic Pathology. Temel Patoloji. Çevikbaş U, (ed.). Altıncı baskı. 731- 4.
16. Blaser SI, Jay V. Disorders of cortical formation. Radiologic-pathologic correlation. Neurosurg Clin N Am 2002; 37: 41- 62
17. Posner JB. Neurologic Complications of Cancer. 2nd edition. Philadelphia, PA: Oxford University Press; 1995.
18. Dere F, (editör). Nöroanatomi.1. Baskı, Adana: Ç. Ü. Basımevi;1990; 10- 113.
19. Goldman L, Ausiello D. Cecil Medicine. In: Deangelis LM, (ed.). Santral sinir sistemi tümörleri, intrakraniyal hipertansiyon ve hipotansiyon. 23. baskı. Ünal S, (editör.). Güneş Tıp Kitabevleri.1438.

20. Grier TJ, Batchelor T. Low-Grade Gliomas in Adults Neuroonkology- The Oncologist 2006; 11: 681- 93.
21. Bernstein M, Recht L et al. Practice parameters in adults with suspected or known supratentorial nonoptic pathway low-grade glioma. Neurosurg Focus 1998; 4: 10.
22. Henson JW, Gaviani P, Gonzalez RG. MRI in treatment of adult gliomas. Lancet Oncol 2005; 6: 167-75.
23. Recht LD, Bernstein M. Low-grade gliomas. Neurol Clin 1995;13: 847-59.
24. Pirzkall A, Nelson SJ, McKnight TR. Metabolic imaging of low grade gliomas with three-dimensional magnetic resonance spectroscopy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 53: 1254-64.
25. Revesz T, Scaravi F, Cout L et al. Reliability of histological diagnosis including grading in gliomas biopsied by image-guided stereotactic technique. Brain 1993; 116: 781–93.
26. Muller W, Afra D, Schroder R. Supratentorial recurrences of gliomas. Morphological studies in relation to time intervals with astrocytomas. Acta Neurochir (Wien) 1977; 37: 75–91.
27. Chandrasoma PT, Smith MM, Apuzzo ML. Stereotactic biopsy in the diagnosis of brain masses: comparison of results of biopsy and resected surgical specimen. Neurosurgery 1989; 24: 160–5.
28. McKnight TR, Bussche MH, Vigneron DB et al. Histopathological validation of a three-dimensional magnetic resonance spectroscopy index as a predictor of tumor presence. J Neurosurg 2002; 97: 794–802.
29. Nuutinen J, Sonninen P, Lehtikoinen P et al. Radiotherapy treatment planning and long-term follow-up with [(11)C] methionine PET in patients with low-grade astrocytoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48: 43- 52.
30. Lunsford LD, Somaza S, Kondziolka D et al. Survival after stereotactic biopsy and irradiation of cerebral nonanaplastic, nonpilocytic astrocytoma. J Neurosurg 1995; 82: 523–9.
31. Mandonnet E, Delattre JY, Tanguy ML et al. Continuous growth of mean tumor diameter in a subset of grade II gliomas. Ann Neurol 2003; 53: 524–8.
32. Berger MS, Deliganis AV, Dobbins J et al. The effect of extent of resection on recurrence in patients with low grade cerebral hemisphere gliomas. Cancer 1994; 74: 1784–91.
33. Leighton C, Fisher B, Bauman G. Supratentorial low-grade glioma in adults: An analysis of prognostic factors and timing of radiation. J Cl in Oncol 1997; 15: 1294-301.
34. Van Veelen ML, Avezaat CJ, Kros JM et al. Supratentorial low grade astrocytoma: prognostic factors, dedifferentiation, and the issue of early versus late surgery. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 64: 581–7.
35. Lopes MB, Laws ER. Low-grade central nervous system tumors. Neurol Focus 2002; 12: 1–4.
36. Wessels PH, Weber WE, Raven G. Supratentorial grade II astrocytoma: Biological features and clinical course. Lancet Neurol 2003; 2: 395- 403.
37. Cairncross JG, Ueki K, Zlatescu MC et al. Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. J Nat I Cancer Inst 1998; 90: 1473-9.

38. Soffietti R, Ruda R, Bradac GB, et al. PCV chemotherapy for recurrent oligodendrogliomas and oligoastrocytomas. *Neurosurgery* 1998; 43: 1066–73.
39. Van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Brandes AA, et al. Phase II study of first-line chemotherapy with temozolomide in recurrent oligodendroglial tumors: the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group Study 26971. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2525-8.
40. Hoang-Xuan K, Capelle L, Kujas M et al. Temozolomide as initial treatment for adults with low-grade oligodendrogliomas or oligoastrocytomas and correlation with chromosome 1p deletions. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3133-8.
41. Quinn JA, Reardon DA, Friedman AH et al. Phase II trial of temozolomide in patients with progressive low-grade glioma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 646-51.
42. Murphy PS, Viviers L, Abson C et al. Monitoring temozolomide treatment of low-grade glioma with proton magnetic resonance spectroscopy. *Br J Cancer* 2004; 90: 781-6
43. Pignatti F, van den Bent M, Curran D et al. Prognostic factors for survival in adult patient with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2076–84.
44. Chaichana KL, McGirt MJ, Niranjan A. Prognostic significance of contrast-enhancing low- grade gliomas in adults and a review of the literature. *Neurol Res* 2009; 31: 931–9.
45. Pallud J, Capelle L, Taillandier L, et al. Prognostic significance of imaging contrast enhancement for WHO grade II gliomas. *Neuro Oncol* 2009; 11: 176–82.
46. Von Deimling A, Louis DN, von Ammon K et al. Evidence for a tumor suppressor gene on chromosome 19q associated with human astrocytomas, oligodendrogliomas, and mixed gliomas. *Cancer Res* 1992; 52: 4227–79.
47. Reifenberger J, Reifenberger G, Liu L et al. Molecular genetic analysis of oligodendroglial tumors shows preferential allelic deletions on 19q and 1p. *Am J Pathol* 1994; 145: 1175–90.
48. Smith JS, Perry A, Borell TJ et al. Alterations of chromosome arms 1p and 19q as predictors of survival in oligodendrogliomas, astrocytomas, and mixed oligoastro-cytomas. *J Clin Oncol* 2000; 18: 636- 45.
49. Bigner SH, Matthews MR, Rasheed BK, et al. Molecular genetic aspects of oligodendrogliomas including analysis by comparative genomic hybridization. *Am J Pathol* 1999; 155: 375- 86.
50. Parsons DW, Jones S, Zhang X, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science* 2008; 321: 1807- 12.
51. Yan H, Williams D, Jin G, et al. IDH1 ve IDH2 Mutations in Gliomas. *N Engl J Med* 2009; 360: 765- 73.
52. Jones DT, Kocialkowski S, Liu L, et al. Tandem duplication producing a novel oncogenic BRAF fusion gene defines the majority of pilocytic astrocytomas. *Cancer Res* 2008; 68: 8673-7.
53. Burger PC, Scheithauer BW, Paulus W, et al. Piloitic astrocytoma. In: Kleihues P, Cavenee WK, eds. *Pathology and genetics of tumours oh the nervous system*. Lyon, France: IARC Pres, 2000: 45- 51.
54. Kros JM, Hop WC, Godschalk JJ. Prognostic value of the proliferation-related antigen Ki-67 in oligodendrogliomas. *Cancer* 1996; 78: 1107-13.

55. Burger PC, Scheithauer B, Vogel FS. Surgical Pathology of the Nervous System and its Coverings, 4th edition. New York: Churchill Livingstone, 2002: 1- 657.
56. Qiang J, Wei Z, Xiao Q, et al. Gene expression profiling reveals Ki-67 associated proliferation in human glioblastoma. *Chin Med J* 2011; 124: 2584-8.
57. Coons SW, Johnson PC, Pearl DK. The prognostic significance of Ki-67 labeling indices for oligodendrogliomas. *Neurosurgery* 1997; 41: 878-4.
58. Arshad H, Ahmed Z, Sheema H. Gliomas: Correlation of Histologic Grade, Ki67 and p53 Expression with Patient Survival. *Asian Pacific J Cancer Prev* 11; 1637- 40.
59. Harada K, Kurisu K, Tahara H, et al: Telomerase activity in primary and secondary glioblastomas multiforme as a novel molecular tumor marker. *J Neurosurg* 2000; 93: 618-25.
60. Kato H, Kato S, Kumabe T, et al: Functional evaluation of p53 and PTEN gene mutations in gliomas. *Clin Cancer Res* 2000: 3937-43.
61. Biernat W, Kleihues P, Yonekawa Y: Amplification and overexpression of MDM2 in primary (de novo) glioblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997; 56: 180-5.
62. Li F: Survivin study: what is the next wave? *J Cell Physiol* 2003; 197: 8- 29. 10/ 08/ 2012 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12942537>
63. Chacravarti A, Zhai GG, Zhang M, et al. : Survivin enhances radiation resistance in primary human glioblastoma cells via caspase-independent mechanisms. *Oncogene* 2004; 23: 7494-506.
64. McLaughlin N, Annabi B, Bouzeghrane M, et al. : The Survivin-mediated radioresistant phenotype of glioblastomas is regulated by RhoA and inhibited by the green tea polyphenol (-) epigallocatechin- 3-gallate. *Brain Res* 2006; 1071: 1- 9.
65. Preusser M, Gelpi E, Mtej R, et al: No prognostic impact of survivin expression in H3 initiates primarily within pericentromeric heterochromatin during G2 and spreads in an ordered fashion coincident with mitotic chromosome condensation. *Chromosoma* 1997; 106: 348-60.
66. Cancer Facts and figures 2002, American Cancer Society, Surveillance Research, Atlanta, 2002. 10/08/2012 www.uhmsi.com/docs/CancerFacts&Figures2002.pdf
67. Faria MH, Goncalves BP, do Patrocinio RM, de Moraes-Filho MO, Rabenhorst SH: Expression of Ki-67, topoisomerase II alpha and c-MYC in astrocytic tumors: correlation with the histopathological grade and proliferative status. *Neuropathology* 2006; 26: 519- 27.
68. Bredel M, Piribauer M, Marosi C, et al: High expression of DNA topoisomerase II alpha and Ki-67 antigen is associated with prolonged survival in glioblastoma patients. *Eur J Cancer* 2002, 38: 1343-7.
69. Realia C, Pillaia R, Sabaa F, Cabrasa S: S100B modulates growth factors and costimulatory molecules expression in cultured human astrocytes. *J Neuroimmun* 2012; 1-2: 95-9.
70. Ho DM, Hsu CY, Ting LT, Chiang H: MIB-1 and DNA topoisomerase II alpha could be helpful for predicting long-term survival of patients with glioblastoma. *Am J Clin Pathol* 2003; 119: 715- 22.

71. Zhu X, Mancini MA, Chang KH, et al.: Characterization of a novel 350-kilodalton nuclear phosphoprotein that is specifically involved in mitotic – phase progression. *Mol Cell Biol* 1995; 15: 5017-29.
72. Varis A, Salmela AL, Kallio MJ: Cenp-F(mitotin) is more than a mitotic marker. *Chromosoma* 2006; 115: 288- 95.
73. Korkolopoulou P, Patsouris E, Konstantinidou AE, et al. : Mitotin and DNA topoisomerase II alpha: two novel proliferation markers in the prognostication of diffuse astrocytoma patient survival. *Appl immunohistochem Mol Morphol* 2001; 9: 207-14.
74. Juan G, Traganos F, James WM, et al: Histone H3 phosphorylation and expression of cyclins A and B1 measured in individual cells during their progression through G2 and mitosis. *Cytometry* 1998, 32: 71-7.
75. Hendzel MJ, Wel Y, Mancini MA, et al. : Mitotin –specific phosphorylation of histone significance of mitotic index using the mitotin marker phospho – histone H3 in low and intermediate-grade infiltrating astrocytomas. *Am J Surg Pathol* 2006, 30: 657-64.
76. Colman H, Giannini C, Huang L, et al. : Assessment and prognostic glioblastoma. *Acta Neuropathol* 2005; 109: 534-8.
77. Liu X, Chen N, Wang X, et al. Apoptosis and proliferation markers in diffusely infiltrating astrocytomas: profiling of 17 molecules. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006; 65: 905-13.
78. Davis FG, Freels S, Grutsch J. Survival rates in patients with primary malignant brain tumors stratified by patient age and tumor histological type: an analysis based on Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) data, 1973-91. *J Neurosurg.* 1998; 88: 1- 10.
79. Shaw E, Arusell R, Scheithauer B et al. Prospective randomized trial of low-versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2267–76.
80. Karim AB, Afra D, Cornu P, et al. Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult: European Organization for Research and Treatment of Cancer Study 22845 with the Medical Research Council study BRO4: an Interim analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 316–24.
81. Karim AB, Maat B, Hatlevoll R, et al. A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 549–56.
82. Davis FG, Freels S, Grutsch J, Barlas S, Brem S. Survival rates in patients with primary malignant brain tumors stratified by patient age and tumor histological type: an analysis based on Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) data, 1973-1991. *J Neurosurg.* 1998; 88: 1- 10.
83. Hirano H, Asakura T, Yokoyama S, et al. The prognostic factors in astrocytic tumors: analysis by the Kaplan- Meier method and the Weibull log-linear model *No Shinkei Geka.* 1996; 24: 809- 15.
84. Gorlia T, Stupp R, Eisenhauer E, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Brain And Radiotherapy Groups, National

- Cancer Institute of Canada (NCIC) Clinical Trials. Clinical prognostic factors affecting survival in patients with newly diagnosed Glioblastoma Multiforme (GBM). Group 40th ASCO Annual Meeting. New Orleans, LA 2004. Abstract No.9599(ClinicalStudy). www.eortc.be/groups/agroup.asp?...EORT 16/08/12
85. Gilbert H, Kagan AR, Cassidy F, et al. Glioblastoma multiforme is not a uniform disease. *Cancer Clin Trials*. 1981; 4: 87-9.
 86. Harsh GR, Levin VA, Gutin PH, et al. Reoperation for recurrent glioblastoma and anaplastic astrocytoma. *Neurosurgery* 1987; 21: 615- 21.
 87. Hung KS, Howng SL. Prognostic significance of annexin VII expression in glioblastomas multiforme in humans. *J Neurosurg*. 2003; 99: 886- 92.
 88. Reavey-Cantwell JF, Haroun RI, Zahurak M. The prognostic value of tumor markers in patients with glioblastoma multiforme: analysis of 32 patients and review of the literature. *J Neurooncol*. 2001; 55: 195- 204.
 89. Packer RJ, Sutton LN, Rorke LB, Littman P, Bruce DA. Oligodendroglioma of posterior fossa in Childhood. *Cancer*, 1985; 56: 195-99.
 90. Kayaselçuk F, Zorludemir S, Zeren H ve ark. PCNA and Ki-67 in central nervous system tumors: correlation with the histological type and grade. *J Neuro-Oncol* 2002; 57: 115–21.
 91. Habberstad H, Gulati S, Sverre H. Evaluation of the proliferation markers Ki-67 / MIB-1, mitosin, survivin, pHH3, and DNA topoisomerase II α in human anaplastic astrocytomas - an immunohistochemical study. *D Pathol* 2011, 6: 43.
 92. Qiang J, Wei Z, Wei Y, et al. Gene expression profiling reveals Ki-67 associated proliferation signature in human glioblastoma. *Chin Med J* 2011; 124: 2584- 8.
 93. Hilton DA, Love S, Barber R, Ellison D, Sandeman DR. Accumulation of p53 and Ki- 67 expression do not predict survival in patients with fibrillary astrocytomas or the response of these tumors to radiotherapy. *Neurosurgery*. 1998; 42: 724-9.
 94. Cunningham JM, Kimmel DW, Scheithauer BW, et al. Analysis of proliferation markers and p53 expression in gliomas of astrocytic origin: relationships and prognostic value. *J Neurosurg*. 1997; 86: 121- 30.
 95. Huang L, Jiang T, Yuan F. Correlation of chromosomes 1p and 19q status and expressions of methylguanine DNA methyltransferase (MGMT), p53 and Ki-67 in diffuse gliomas of World Health Organization (WHO) grades II and III: a clinicopathological study. *Neuropathol and A Neurobiol* 2009; 35: 367–79.
 96. Hirose T, Ishizawa K, Shimada S. Utility of in situ demonstration of 1p loss and p53 overexpression pathologic diagnosis of oligodendroglial tumors. *Neuropathology* 2010; 30: 586- 96.
 97. Niranjana R, Kamat PK, Nath C, Shukla R. Evaluation of guggulipid and nimesulide on production of inflammatory mediators and GFAP expression in LPS stimulated rat astrocytoma, cell line (C6). *J Ethnopharm* 2010;3: 625–30.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve deneyimleriyle yetişmemde büyük katkısı olan başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mustafa Yurtkuran olmak üzere tüm İç Hastalıkları Öğretim Üyesi hocalarıma ve uzmanlarıma,

Tüm asistanlık hayatımda ilk günden beri bana yanımda olduğunu hissettiren, kendisinden her anlamda danışmanlık aldığım ve tez aşamasında da benden desteğini hiç esirgemeyen, hekimliğine hayran olduğum, bundan sonrada kendisinden feyz alacağımı bildiğim çok sevgili hocam Doç. Dr. Ender Kurt' a

Kendisini ailemden biri olarak gördüğüm hekimlik anlayışı ve her şeyden önemlisi insanlığıyla herkesin kalbinde özel bir yeri olan özel insan Prof. Dr. Rıdvan Ali hocama,

Rotasyonlarım süresince bizleri kendilerinden ayırmayan kardiyoloji, enfeksiyon ve göğüs hastalıkları hoca ve asistanlarına,

İç hastalıkları asistanları, hemşire ve personeline,

Çalışmam süresince desteklerini aldığım Radyasyon Onkolojisi, Nöroşirürji ve Patoloji Anabilim Dallarına,

İyi bir doktor ve daha önemlisi iyi insan olabilmem için ellerinden gelenin çok daha fazlasını yapan ve minnettarlığımı kelimelerle ifade edemeyeceğim sevgili anneme, babama ve biricik kardeşime,

Hayatımın merkezinde olmasından büyük mutluluk ve gurur duyduğum, bana asistanlığımın en güzel hediyesi olan eşim Kaan Gökçen' e sonsuz teşekkür ederim.

Dr.Pınar Gökçen

ÖZGEÇMİŞ

Doğum yeri ve tarihi: Bursa- 19.10.1983

İlkokul: 1989- 1994 Emirbuhari İlkokulu

Ortaokul: 1994- 1997 Setbaşı İlköğretim Okulu

Lise: 1997- 2001 Bursa Erkek Lisesi

Üniversite: 2001- 2007 Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

Uzmanlık: 2008 - Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları

Anabilim Dalı' nda araştırma görevlisi olarak göreve devam etmekteyim.