



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

**IDH MUTANT DÜŞÜK GRADELİ GLİOMLARIN CERRAHİ  
TEDAVİSİ SONRASINDA KULLANILAN ADJUVAN TEDAVİ  
MODALİTELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Oğuzalp KAVRUK**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA  
2025**



**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**IDH MUTANT DÜŞÜK GRADELİ GLİOMLARIN CERRAHİ  
TEDAVİSİ SONRASINDA KULLANILAN ADJUVAN TEDAVİ  
MODALİTELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Oğuzalp KAVRUK**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**Tez Danışmanı  
Doç. Dr. Neyran KERTMEN**

**ANKARA  
2025**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi ve tecrübeleriyle yolumu aydınlatan, değerli katkılarıyla çalışmama yön veren, her ihtiyaç duyduğumda desteğini yanımda hissettiren ve meslek hayatım boyunca örnek alacağım saygıdeğer tez danışmanım Doç. Dr. Neyran Kertmen'e; eğitimim ve çalışmam üzerindeki emekleri için en içten teşekkürlerimi sunarım,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, mesleki gelişimime katkıda bulunan ve üzerimde büyük emekleri olan Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın kıymetli öğretim üyelerine, birlikte çalıştığım başta Dr.Feza BALCI, Dr.Fahri CEYHAN, Dr.Mehman AZİZOV, Dr. Ceylan KAZANCI HOMURLU ve Dr.Merve ARASLAN olmak üzere tüm kıymetli arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Hep yanımda olan günlere gelmemi sağlayan canım annem Saliha KAVRUK , babam Veysel KAVRUK ve abim Mustafa KAVRUK'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Oğuzalp KAVRUK**  
**Ankara, 2025**

## ÖZET

**Kavruk O. IDH Mutant Düşük Gradeli Gliomların Cerrahi Tedavisi Sonrasında Kullanılan Adjuvan Tedavi Modalitelerinin Karşılaştırılması Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara, 2025.** Son yıllarda moleküler sınıflamadaki gelişmeler düşük gradeli gliomların tedavisinde temel yaklaşımları önemli ölçüde değiştirmiştir. IDH-mutant gliomlarda radyoterapi ve temozolomid kombinasyonlarının, hem progresyonsuz sağkalım hem de genel sağkalım üzerindeki etkileri bakımından güncel araştırmaların odak noktası haline gelmiştir. Bu çalışma, IDH-mutant gliomlarda farklı temozolomid uygulama stratejilerinin (konkomitant ve/veya adjuvan) klinik sonuçlara etkilerini değerlendirmek amacıyla retrospektif olarak planlanmıştır. 2000–2025 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Hastanesi'nde takip edilen 271 hasta aldıkları tedavi modalitelerine göre beş tedavi grubuna ayrılmıştır: yalnız radyoterapi (n=77), konkomitant kemoradyoterapi (KRT) (n=18), konkomitant kemoradyoterapi ve 6 ay adjuvan temozolomid (n=102), konkomitant kemoradyoterapi ve 12 ay adjuvan temozolomid (n=48) radyoterapi ve 12 ay adjuvan temozolomid (n=26). Kaplan-Meier analizinde gruplar arasında PFS açısından anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0.001$ ). Yalnız radyoterapi grubunda medyan PFS 86,5 ay, konkomitant kemoradyoterapi grubunda 52 ay, konkomitant kemoradyoterapi ve 6 ay adjuvan temozolomid grubunda 48,3 ay, konkomitant kemoradyoterapi ve 12 ay adjuvan temozolomid grubunda 121,6 ay olarak hesaplanmıştır. Radyoterapi ve 12 ay adjuvan temozolomid grubunda hastaların yarısından fazlasında progresyon gözlenmediği için medyan progresyonsuz sağkalım süresine ulaşılamamıştır. En uzun progresyonsuz sağkalım radyoterapi ve 12 ay adjuvan temozolomid grubunda gözlenmiştir. Çok değişkenli analizlerde adjuvan temozolomid süresinin uzatılmasının progresyonsuz sağkalım üzerine anlamlı katkı sağladığı, konkomitant temozolomidin ise bağımsız bir prognostik etkiye sahip olmadığı belirlenmiştir. Genel sağkalım açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiş, hiçbir grupta medyan genel sağkalım süresine ulaşılamamıştır. Yan etki profili incelendiğinde, hematolojik toksisitelerin genel olarak düşük düzeyde ve yönetilebilir olduğu görülmüştür. Nötropeni oranı %12,2 olup radyoterapi ve 12 ay adjuvan temozolomid ve konkomitant kemoradyoterapi ve 12 ay adjuvan temozolomid

gruplarında daha sık izlenmiştir ( $p=0.027$ ). Trombositopeni oranı %31,4 olup gruplar arasında istatistiksel fark saptanmamıştır. Benzer şekilde, hastane yatışı gereksinimi açısından da tedavi grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu bilgiler ışığında IDH-mutant gliomlarda RT sonrası adjuvan temozolomid tedavisi, progresyonsuz sağkalım üzerinde belirgin avantaj sağlarken, konkomitant temozolomid uygulamasının OS veya PFS üzerine anlamlı bir katkı göstermediği bulunmuştur. Bu bulgular, RT sonrası uzun süreli adjuvan temozolomid tedavisinin klinik yararını desteklemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** IDH Mutant, Temozolomid, Radyoterapi , Adjuvan, Konkomitant

## ABSTRACT

**Kavruk O. Comparison of Adjuvant Treatment Modalities Following Surgical Resection in IDH-Mutant Low-Grade Gliomas. Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Residency Thesis, Ankara, 2025.** In recent years, advances in molecular classification have significantly transformed the fundamental approaches to the treatment of low-grade gliomas. Combinations of radiotherapy and temozolomide in IDH-mutant gliomas have become the focus of current research in terms of their effects on both progression-free survival and overall survival. This study was retrospectively designed to evaluate the clinical outcomes of different temozolomide administration strategies (concurrent and/or adjuvant) in patients with IDH-mutant gliomas. Between 2000 and 2025, a total of 271 patients followed at Hacettepe University Faculty of Medicine, Oncology Hospital, were categorized into five treatment groups: radiotherapy alone (n=77), concurrent chemoradiotherapy (CRT) (n=18), concurrent chemoradiotherapy plus 6 months of adjuvant temozolomide (n=102), concurrent chemoradiotherapy plus 12 months of adjuvant temozolomide (n=48), and radiotherapy plus 12 months of adjuvant temozolomide (n=26). Kaplan–Meier analysis revealed a statistically significant difference in progression-free survival (PFS) among the groups ( $p<0.001$ ). The median progression-free survival (PFS) was calculated as 86.5 months in the radiotherapy-only group, 52 months in the concomitant chemoradiotherapy group, 48.3 months in the concomitant chemoradiotherapy plus 6-month adjuvant temozolomide group, and 121.6 months in the concomitant chemoradiotherapy plus 12-month adjuvant temozolomide group. In the radiotherapy plus 12-month adjuvant temozolomide group, median progression-free survival could not be reached, as more than half of the patients had not experienced disease progression at the end of the follow-up period. The longest progression-free survival was observed in the radiotherapy plus 12-month adjuvant temozolomide group. In multivariate analyses, prolongation of adjuvant temozolomide therapy was found to provide a significant benefit on progression-free survival, whereas concomitant temozolomide therapy did not demonstrate an independent prognostic effect. No statistically significant difference was observed among the groups in terms of overall survival, and the median overall survival was not

reached in any treatment group. Evaluation of the adverse event profile revealed that hematological toxicities were generally mild and manageable. The incidence of neutropenia was 12.2%, occurring more frequently in the radiotherapy plus 12-month adjuvant temozolomide group and the concomitant chemoradiotherapy plus 12-month adjuvant temozolomide group ( $p=0.027$ ). The incidence of thrombocytopenia was 31.4%, with no statistically significant difference observed among the treatment groups. Similarly, there was no significant difference between the groups in terms of hospitalization requirements. Based on these findings, adjuvant temozolomide therapy administered after radiotherapy in IDH-mutant gliomas provided a significant advantage in progression-free survival, whereas concomitant temozolomide administration did not show any meaningful contribution to either overall or progression-free survival. These findings support the clinical benefit of prolonged adjuvant temozolomide therapy following radiotherapy in patients with IDH-mutant gliomas.

**Keywords:** IDH-Mutant, Temozolomide, Radiotherapy, Adjuvant, Concomitant

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>vi</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>viii</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b>	<b>xi</b>
<b>ŞEKİLLER</b>	<b>xiv</b>
<b>TABLolar</b>	<b>xvi</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>4</b>
2.1. Glial Tümörler	4
2.1.1. Epidemiyoloji	4
2.1.2. Etiyoloji	5
2.1.2.1. Germline Mutasyonlar ve Heretider Sendromlar	5
2.1.2.1.1. Neurofibromatozis Tip 1 (NF1)	5
2.1.2.1.2. Mismatch Onarım Gen Defektleri	6
2.1.2.1.3. Li-Fraumeni Sendromu (LFS)	6
2.1.2.1.4. Tüberoskleroz Kompleksi (TSC)	6
2.1.2.1.5. Neurofibromatozis Tip 2 (NF2)	6
2.1.2.1.6. Telomer Biyolojisi ile İlişkili Germline Değişiklikleri	7
2.1.2.1.7. Cowden Sendromu	7
2.1.2.2. Somatik Genetik Değişiklikler	7
2.1.2.2.1. IDH1 ve IDH2 Mutasyonları	7
2.1.2.2.2. 1p/19q Ko-delesyonu	8
2.1.2.2.3. ATRX Mutasyonları	8
2.1.2.2.4. TERT Promoter Mutasyonları	8
2.1.2.2.5. EGFR Gen Amplifikasyonu ve Mutasyonları	8
2.1.2.2.6. Diğer Mutasyon Tipleri	9
2.1.2.3. Çevresel Faktörler	10
2.1.2.3.1. İyonizan Radyasyon	10

2.1.2.3.2. Elektromanyetik Alanlar ve Cep Telefonu Kullanımı	10
2.1.2.3.3. Mesleki ve Çevresel Kimyasal Maruziyetler	10
2.1.2.3.4. Sigara ve Alkol	11
2.1.2.3.5. Viral Enfeksiyonlar	11
2.1.2.4. Hormonal ve Metabolik Risk Faktörleri	11
2.1.3. DSÖ SSS Tümörleri Sınıflandırması ve Alt Tipler	11
2.1.3.1. Erişkin Tip Diffüz Gliomlar	14
2.1.3.1.1. Astrositomlar (IDH-Mutant)	14
2.1.3.1.2. Oligodendrogliomalar (IDH-Mutant, 1p/19q-Kodelesyonlu)	15
2.1.3.1.3. Glioblastom ( IDH wild tip)	16
2.1.4. Klinik Bulgular, Tanı ve Tanısal Görüntüleme	17
2.1.4.1. Klinik Bulgular	17
2.1.4.2. Tanısal Görüntüleme	17
2.1.4.3. Tanı	18
2.2. Tedavi	19
2.2.1. Cerrahi	19
2.2.2. Radyoterapi	20
2.2.3. Kemoterapi	21
2.2.3.1. Temozolomid	22
2.2.3.2. PCV rejimi (Prokarbazin, Lomustin/CCNU, Vinkristin)	23
2.2.4. Moleküler Hedefe Yönelik ve Deneysel Tedaviler	25
2.2.4.1. IDH İnhibitörleri	25
2.2.4.2. Anti-anjiyojenik Tedaviler	26
2.2.4.3. EGFR ve Diğer Reseptör Tirozin Kinaz İnhibitörleri	27
2.2.4.4. İmmünoterapi	27
2.2.4.5. Deneysel ve Gelecek Perspektifler	28
2.2.5. Destek Tedaviler	29
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>31</b>
3.1. Araştırmanın Türü	31
3.2. Araştırmanın Yeri	31
3.3. Araştırmanın Zamanı ve Evreni	31
3.4. Araştırmanın Veri Toplama Araçları	32

3.5. Etik Kurul Onayı	32
3.6. İstatistiksel Analiz	32
<b>4. BULGULAR</b>	<b>34</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>54</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	<b>59</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b>	<b>60</b>
<b>8. EKLER</b>	<b>69</b>
EK-1: Veri Toplama Formu	69
EK-2: Etik Kurul Onayı	70

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>2-HG</b>	: 2-Hidroksiglutarat
<b>3D-CRT</b>	: Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi
<b>ADC</b>	: Görünür Difüzyon Katsayısı
<b>AKT</b>	: Protein Kinaz B
<b>ATRX</b>	: Alfa Talasemi/Zeka Geriliği Sendromu X Kromozomuna Bağlı
<b>BBB</b>	: Kan- beyin bariyeri
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>CAR-T</b>	: Kimerik Antijen Reseptörü T Hücre Tedavisi
<b>CBTRUS</b>	: Amerika Birleşik Devletleri Merkezi Beyin Tümörü Kayıt Merkezi
<b>CCNU</b>	: Lomustin
<b>CDKN2A/B</b>	: Siklin Bağımlı Kinaz İnhibitörü 2A ve 2B
<b>CIC</b>	: Capicua Transkripsiyon Reseptörü
<b>CMMRD</b>	: Konstitüsyonel Mismatch Onarım Defekti
<b>CMV</b>	: Sitomegalovirüs
<b>CTLA-4</b>	: Sitotoksik T-Lenfosit Antijeni-4
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik Asit
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>DWI</b>	: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
<b>EGFR</b>	: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
<b>EORTC</b>	: Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavisi Örgütü
<b>FDA</b>	: Gıda ve İlaç İdaresi
<b>FISH/PCR</b>	: Florasan In Situ Hibridizasyon / Polimeraz Zincir Reaksiyonu
<b>FUBP1</b>	: Far Upstream Element Binding Protein 1
<b>GTR</b>	: Gross Total Rezeksiyon
<b>HER2</b>	: İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2
<b>HSV</b>	: Herpes Simpleks Virüs
<b>IARC</b>	: Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı
<b>IDH 1</b>	: İzositrat Dehidrogenaz -1
<b>IDH 2</b>	: İzositrat Dehidrogenaz - 2
<b>IDH</b>	: İzositrat Dehidrogenaz
<b>IMRT</b>	: Yoğunluk Modüllü Radyoterapi

<b>INTERPHONE</b>	: Cep Telefonu Kullanımı ve Beyin Tümörleri Üzerine Uluslararası Vaka-Kontrol Çalışması
<b>KRT</b>	: Kemoradyoterapi
<b>LFS</b>	: Li-Fraumeni Sendromu
<b>MAPK</b>	: Mitojenle Aktive Edilen Protein Kinaz
<b>MET</b>	: MET Proto-Onkogen / Hepatosit Büyüme Faktörü Reseptörü
<b>MGMT</b>	: O <sup>6</sup> -Metilguanin-DNA Metiltransferaz
<b>MLH1</b>	: MutL Homolog 1
<b>MMR</b>	: Mismatch Onarımı
<b>MRI</b>	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
<b>MSH2</b>	: MutS Homolog 2
<b>MSH6</b>	: MutS Homolog 6
<b>MTIC</b>	: Monometil Triazeno İmidazol Karboksamid
<b>mTOR</b>	: Mammalian Target of Rapamycin
<b>MYB</b>	: Miyeloblastozis Proto-Onkogen
<b>MYBL1</b>	: Miyeloblastozis Proto-Onkogen Benzeri 1
<b>MYCN</b>	: (v-myc) Miyelositomatoz Viral İlişkili Onkogen
<b>NAA</b>	: N-Asetilaspartat
<b>NF1</b>	: Nörofibromatozis Tip 1
<b>NF2</b>	: Nörofibromatozis Tip 2
<b>NGS</b>	: Yeni Nesil Dizileme
<b>PARP</b>	: Poli (ADP-Riboz) Polimeraz
<b>PCV</b>	: Prokarbazin, Lomustin ve Vinkristin
<b>PD-1</b>	: Programlanmış Hücre Ölümü Proteini-1
<b>PDGFR</b>	: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü Reseptörü
<b>PDGFRA/MET</b>	: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü Reseptörü Alfa / MET Proto-Onkogen
<b>PI3K</b>	: Fosfoinositid 3-Kinaz
<b>PMS2</b>	: Postmeiotic Segregation Increased 2
<b>POLD1</b>	: DNA Polimeraz Delta 1
<b>POLE</b>	: DNA Polimeraz Epsilon
<b>POT1</b>	: Protection of Telomeres 1
<b>PTEN</b>	: Fosfataz ve Tensin Homologu
<b>PVSRIP0</b>	: Poliovirüs: rinovirüs rekombinant onkolitik virüs

<b>rCBV</b>	: Göreceli Serebral Kan Hacmi
<b>RT</b>	: Radyoterapi
<b>RTEL1</b>	: Telomer Uzatma Helikaz 1 Düzenleyicisi
<b>RTOG</b>	: Radyasyon Terapisi Onkoloji Grubu
<b>SEGA</b>	: Subependimal Dev Hücreli Astrositom
<b>SSS</b>	: Santral Sinir Sistemi
<b>TERT</b>	: Telomeraz Ters Transkriptaz
<b>TMZ</b>	: Temozolomid
<b>TP53</b>	: Tumor Protein p53
<b>TSC</b>	: Tüberoskleroz Kompleksi
<b>TSC1</b>	: Tüberoskleroz Kompleksi -1
<b>TSC2</b>	: Tüberoskleroz Kompleksi - 2
<b>VEGFR</b>	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Reseptörü
<b>VKİ</b>	: Vücut Kitle İndeksi
<b>VMAT</b>	: Hacimsel Modülasyonlu Ark Terapisi
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>YAP1</b>	: Yes- İlişkili Protein 1
<b>ZFTA</b>	: Çinko Translokasyonu İlişkili

## ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. Klasik ‘‘fried-egg’’ görünümünü ve perinükleer boşlukları sergilemekte	15
2.2. Astrositom, IDH-mutant’ın MRG bulguları:	18
4.1. 2000 ve 2025 yılları arasında Hacettepe Hastanesi Medikal Onkoloji Kliniğine’ne başvuran düşük gradeli IDH mutant glial tümör tanılı hastalar (n=336).	34
4.2. Tedavi gruplarına göre tanı yaşı dağılımı	38
4.3. Tedavi gruplarına göre tümör grade dağılımı	39
4.4. Tedavi gruplarına göre tümör tipi dağılımı	40
4.5. Tedavi gruplarına göre progresyonsuz sağkalım (PFS) eğrilerinin karşılaştırması.	42
4.6. RT yalnız vs KRT tedavisi uygulanan hastalarda progresyonsuz sağkalım eğrileri.	42
4.7. KRT + 12 ay adjuvan ve RT + 12 ay adjuvan temozolomid tedavisi uygulanan hastalarda progresyonsuz sağkalım eğrileri.	43
4.8. Grade 2 Tümörlerde KRT + 12 Ay ve RT + 12 Ay Tedavi Gruplarının Progresyonsuz Sağkalım (PFS) Karşılaştırması”	43
4.9. Grade 3 Tümörlerde KRT + 12 Ay ve RT + 12 Ay Tedavi Gruplarının Progresyonsuz Sağkalım (PFS) Karşılaştırması”	44
4.10. Oligodendrogliom Alt Tipinde KRT + 12 Ay ve RT + 12 Ay Tedavi Gruplarının Progresyonsuz Sağkalım (PFS) Karşılaştırması	44
4.11. Astrositom Alt Tipinde KRT + 12 Ay ve RT + 12 Ay Tedavi Gruplarının Progresyonsuz Sağkalım (PFS) Karşılaştırması	45
4.12. RT yalnız ve RT + 12 ay adjuvan temozolomid tedavisi uygulanan hastalarda progresyonsuz sağkalım eğrileri.	45
4.13. KRT yalnız ve KRT + 12 ay adjuvan temozolomid tedavisi uygulanan hastalarda progresyonsuz sağkalım.	46
4.14. KRT + 6 ay vs KRT + 12 ay adjuvan temozolomid tedavisi uygulanan hastalarda progresyonsuz sağkalım eğrileri.	46
4.15. RT yalnız vs KRT + 6 ay adjuvan temozolomid tedavisi uygulanan hastalarda progresyonsuz sağkalım eğrileri.	47
4.16. RT yalnız ve KRT + 12 ay adjuvan temozolomid tedavisi uygulanan hastalarda progresyonsuz sağkalım.	47
4.17. KRT + 6 ay ve RT + 12 ay adjuvan temozolomid tedavilerinin progresyonsuz sağkalım eğrileri.	48
4.18. RT yalnız ve KRT tedavisi uygulanan hastalarda genel sağkalım eğrileri.	48

- 4.19.** KRT + 12 ay ve RT + 12 ay adjuvan temozolomid tedavileri uygulanan hastalarda genel sağkalım eğrileri. 49
- 4.20.** RT yalnız ve RT + 12 ay adjuvan temozolomid tedavisi uygulanan hastaların genel sağkalım eğrileri. 49
- 4.21.** KRT yalnız ve KRT + 12 ay adjuvan temozolomid tedavisi uygulanan hastalarda genel sağkalım eğrileri. 50
- 4.22.** KRT + 6 ay ve KRT + 12 ay adjuvan temozolomid tedavilerinin genel sağkalım eğrileri. 50
- 4.23.** RT yalnız ve KRT + 6 ay adjuvan temozolomid tedavisi uygulanan hastalarda genel sağkalım eğrileri. 51
- 4.24.** RT yalnız ve KRT + 12 ay adjuvan temozolomid tedavisi uygulanan hastalarda genel sağkalım eğrileri. 51
- 4.25.** KRT + 6 ay ve RT + 12 ay adjuvan temozolomid tedavisi uygulanan hastalarda genel sağkalım eğrileri. 52

**TABLÖLAR**

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
<b>2.1.</b> Somatik Genetik Değişiklikler Özeti	9
<b>2.2.</b> DSÖ 2021 sınıflandırmasında SSS tümörlerinin kategorileri ve glial tümör tipleri	13
<b>2.3.</b> Temozolomid ve PCV Kemoterapi Rejimlerinin Karşılaştırılması	24
<b>4.1.</b> Hastaların Demografik, Klinik ve Patolojik Özellikleri	37
<b>4.2.</b> Tedavi Gruplarına Göre Medyan Progresyonsuz Sağkalım ve Genel Sağkalım Süreleri	41
<b>4.3.</b> Tedavi Gruplarına Göre Hematolojik Yan Etkiler, Şiddet Dereceleri ve Hastane Yatışları	53

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gliomlar, Santral Sinir Sistemi (SSS) tümörleri içerisinde en sık görülen primer tümör grubunu oluşturur ve tüm beyin tümörlerinin yaklaşık %30'unu, malign beyin tümörlerinin ise %80'ini teşkil eder. Bu tümörler, adını köken aldıkları glial hücrelerden alır ve astrositom, oligodendrogliom, ependimom ve miks tip gliomlar gibi alt tiplere ayrılır (1). Gliomlar klinik olarak oldukça heterojen bir seyir gösterir. Düşük gradeli gliomlar yavaş büyüme eğiliminde olup genellikle genç erişkinlerde görülürken, yüksek gradeli gliomlar (özellikle glioblastom, WHO Grade IV) hızlı progresyon ve kötü prognoz ile karakterizedir (2). Semptomlar genellikle tümörün lokalizasyonuna bağlı olarak değişkenlik gösterir; baş ağrısı, epileptik nöbet, kişilik değişiklikleri ve fokal nörolojik bulgular en sık karşılaşılan klinik belirtiler arasındadır (3). Tanıda manyetik rezonans görüntüleme (MRI) temel yöntemdir. Kesin tanı ise histopatolojik ve moleküler inceleme ile konur.

Son yıllarda yapılan moleküler sınıflandırmalar, gliom biyolojisinin daha iyi anlaşılmasını sağlamış ve bu tümörlerin tanı, tedavi ve takip süreçlerinde köklü değişikliklere yol açmıştır. Bu bağlamda, izositrat dehidrojenaz (IDH) gen mutasyonları, özellikle diffüz gliomlarda önemli bir moleküler belirteç olarak tanımlanmıştır (4, 5).

Epidemiyolojik açıdan değerlendirildiğinde, IDH mutant gliomlar genellikle daha genç yaş grubunda ortaya çıkmakta, erkeklerde bir miktar daha sık görülmekte ve frontal lob yerleşimi göstermeye eğilimli olmaktadır (4). Ayrıca, bu tümörler IDH wild-tip gliomlara kıyasla daha düşük insidansa sahip olmakla birlikte, daha yavaş seyirli bir klinik tabloya ve daha iyi sağkalım oranlarına sahiptir (6). Moleküler alt grupların, klasik histopatolojik sınıflandırmalardan bağımsız olarak belirgin epidemiyolojik paternler göstermesi, gliomların değerlendirilmesinde moleküler profilin vazgeçilmez bir unsur haline gelmesine neden olmuştur.

IDH mutant gliomlarda tedavi yaklaşımı; tümörün histopatolojik derecesi, moleküler alt tipi, rezeksiyon derecesi ve hastanın klinik durumu temelinde bireyselleştirilmelidir. IDH mutasyonunun varlığı, gliomlarda genellikle daha yavaş proliferasyon, kemoradyoterapiye artmış duyarlılık ve daha iyi klinik seyir ile

ilişkilidir. Bu özellikleriyle IDH mutasyonu, prognostik olduğu kadar terapötik karar süreçlerinde de belirleyici bir biyobelirteç olarak kabul edilmektedir (7, 8).

Maksimum güvenli rezeksiyon, IDH mutant gliomlarda tedavinin ilk basamağını oluşturur. Özellikle düşük gradeli gliomlarda total rezeksiyon sağkalımı uzatmakta ve progresyon riskini azaltmaktadır (9).

Adjuvan radyoterapi, yüksek riskli Grade 2 gliomlar ( $\geq 40$  yaş, subtotal rezeksiyon) ve tüm Grade 3–4 gliomlarda standart tedavi bileşeni olarak uygulanır. Fraksiyone radyoterapi genellikle 54–60 Gy total doz şeklinde planlanmaktadır (10). Tedaviye yanıt moleküler alt tipe göre değişkenlik gösterebilir.

IDH mutant gliomlarda kemoterapi seçimi tümörün moleküler profiline göre değişir. 1p/19q kodelesyonu bulunan oligodendrogliomlarda, radyoterapi sonrası uygulanan PCV (prokarbazin, lomustin, vinkristin) protokolü sağkalımı anlamlı şekilde uzatmaktadır (10, 11). IDH mutant astrositomlarda ise radyoterapi ile eş zamanlı veya ardışık kemoterapi tercih edilmekte olup, özellikle MGMT promotör metilasyonu bulunan olgularda tedavi yanıtı daha belirgindir (11).

IDH mutasyonlarına özgü moleküler inhibitörler, son yıllarda gliom tedavisinde önemli bir araştırma alanı haline gelmiştir. Özellikle IDH1 inhibitörü olan ivosidenib ve IDH1/2 çift inhibitörü vorasidenib, düşük gradeli ve nüks eden IDH mutant gliomlarda umut verici sonuçlar vermektedir. 2023 yılında yayımlanan INDIGO Faz III çalışması, vorasidenib'in progresyonsuz sağkalımı anlamlı düzeyde uzattığını göstermiştir (12).

Hastalığın seyri nedeni ile prospektif çalışma sayısı azdır. Prognostik faktörler ve tedavi önerileri daha çok restrospektif çalışma sonuçlarına ve klinik deneyime dayanarak belirlenmektedir.

IDH mutant tümörlerin belli bir kısmı Grade 4 glioblastoma hastaları gibi temozolamid eş zamanlı KRT tedavisi sonrasında 6 aylık adjuvan temozolamid tedavisi almaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda RT tedavisi sonrasında verilen 12 aylık temozolamid tedavisinin etkinliği gösterilmiştir (13, 14). Amacımız tedavi görmüş hastalarımızın klinik verilerini literatür verileri ile karşılaştırarak

progresyonsuz sağkalım ve ortalama sağkalım farklarını ortaya çıkartmak ve gerçek yaşam verileri göstermektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Glial Tümörler

#### 2.1.1. Epidemiyoloji

Gliomlar, merkezi sinir sisteminin en sık görülen primer tümör grubunu oluşturmakta ve tüm intrakraniyal neoplazilerin yaklaşık %25–30'unu temsil etmektedir (4, 15). Histogenez açısından nöral progenitör hücrelerden ve glial kökenli hücrelerden türeyen bu tümörler, klinik ve patolojik özellikleri bakımından heterojen bir yapı göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırmasına göre gliomlar; diffüz astrositom, oligodendrogliom, ependimom ve glioblastom gibi alt tipleri içermektedir (4, 16).

#### 2.1.1.1. İnsidans ve Prevalans

CBTRUS (Central Brain Tumor Registry of the United States) 2015–2019 verilerine göre, gliomların yıllık insidansı yaklaşık 6,0/100.000 kişi-yıl olarak bildirilmektedir (16-18). Bu oran, tüm primer santral sinir sistemi tümörlerinin yaklaşık %27'sini oluşturmaktadır (15, 16). Glioblastom, gliomların en sık görülen alt tipi olup tüm gliomların %45–50'sinden sorumludur. Diffüz düşük gradeli gliomlar ise gliomların %15–20'sini oluşturmaktadır (8, 16).

#### 2.1.1.2. Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

Gliomlar erişkin popülasyonda daha sık izlenmektedir. Düşük gradeli gliomlar genellikle 20–40 yaş arasında ortaya çıkarken, yüksek gradeli gliomlar, özellikle glioblastom, 55–65 yaş aralığında pik yapmaktadır (4, 5). Erkeklerde gliom insidansı kadınlara göre daha yüksek olup, erkek/kadın oranı yaklaşık 1,3–1,5:1 olarak bildirilmektedir (15, 18).

#### 2.1.1.3. Coğrafi Dağılım

Epidemiyolojik çalışmalar, gliom insidansının coğrafi bölgelere göre değişkenlik gösterebildiğini ortaya koymaktadır. Kuzey Amerika ve Avrupa'da gliom insidansı daha yüksek bildirilmektedir. Asya popülasyonlarında ise insidans daha

düşük olup, oligodendrogliom oranlarının da Batı toplumlarına göre farklılık gösterdiği bildirilmiştir (16, 19).

#### **2.1.1.4. Sağkalım ve Prognoz**

Gliomların prognozu, tümörün histolojik tipi, derecesi ve moleküler özellikleri ile yakından ilişkilidir. Glioblastom en kötü prognoza sahip alt tip olup, tanı sonrası medyan sağkalım süresi 14–18 ay olarak bildirilmektedir. Oligodendrogliomlar ve IDH-mutant astrositomlar daha iyi prognoz göstermekle birlikte, uzun dönemde malign transformasyon riski taşımaktadır. Genel olarak tüm gliomlar, tedaviye rağmen rekürrens eğilimi yüksek olan tümörlerdir (4, 8, 19)

#### **2.1.2. Etiyoloji**

Gliomların etiyojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, günümüzde bu tümörlerin multifaktöriyel bir patogeneze sonucu geliştiği kabul edilmektedir. Genetik yatkınlık, somatik mutasyonlar, çevresel maruziyetler, immünolojik mekanizmalar, hormonal etkiler ve yaşam tarzı faktörleri bu süreçte rol oynamaktadır (4, 15).

##### **2.1.2.1. Germline Mutasyonlar ve Heretider Sendromlar**

Gliomların büyük çoğunluğu sporadik olarak ortaya çıkmasına rağmen, bazı kalıtsal tümör predispozisyon sendromları gliom gelişimi açısından belirgin risk artışıyla ilişkilidir. Bu sendromlarda germline mutasyonların yol açtığı tümör baskılayıcı gen kaybı veya DNA onarım bozukluğu, santral sinir sisteminde malign transformasyon sürecini kolaylaştırmaktadır (4).

##### **2.1.2.1.1. Neurofibromatozis Tip 1 (NF1)**

NF1 genindeki mutasyona bağlı otozomal dominant geçişli bir sendromdur (20). NF1’li çocuklarda özellikle optik sinir gliomu sık izlenmekte olup bu tümörlerin çoğu düşük gradeli ve indolent seyirlidir (21). NF1’li olguların yaklaşık %15–20’sinde optik sinir gliomu gelişmekte ve bu durum özellikle görme kaybı açısından klinik öneme sahiptir (4).

### **2.1.2.1.2. Mismatch Onarım Gen Defektleri**

Mismatch onarım gen defektleri de gliom predispozisyonunda önemli rol oynamaktadır. Konstitüsyonel mismatch onarım yetersizliği sendromu (CMMRD), PMS2, MSH6, MSH2 veya MLH1 genlerindeki bialelik mutasyonlar sonucu ortaya çıkar ve çocukluk çağında görülen yüksek gradeli gliomların önemli bir kısmından sorumludur (22). Bu tümörler sıklıkla hipermutant fenotip sergileyerek DNA tamir defektine bağlı özgün biyolojik özellikler gösterir (23). MMR genlerindeki monoalelik germline mutasyonlar ise Lynch sendromuna yol açar. Lynch sendromlu bireylerde glioblastom gelişimi nadir olmakla birlikte, “Turcot sendromu” varyantlarında kolorektal karsinom ile birlikte glioblastom veya medulloblastom birlikteliği görülebilmektedir (15).

### **2.1.2.1.3. Li-Fraumeni Sendromu (LFS)**

TP53 genindeki germline mutasyonlar sonucu ortaya çıkan ve geniş spektrumda solid tümörlere predispozisyon sağlayan bir sendromdur (24). Bu sendromda gliomlar özellikle çocukluk çağında ve genç erişkinlerde ortaya çıkmakta olup, çoklu primer tümör riski nedeniyle yaşam boyu yakın takip gerektirmektedir (4).

### **2.1.2.1.4. Tüberoskleroz Kompleksi (TSC)**

TSC1 veya TSC2 genlerindeki mutasyonlara bağlı otozomal dominant geçişli bir sendromdur (4). TSC’de en karakteristik SSS tümörü subependimal dev hücreli astrositom (SEGA)’dır . Bu tümörler düşük gradeli olmalarına rağmen Foramen Monro bölgesinde yerleşerek hidrosefaliye yol açabilir . mTOR yolak aktivasyonu ile ilişkili bu tümörler, mTOR inhibitörleri ile hedefe yönelik tedaviye duyarlıdır (25).

### **2.1.2.1.5. Neurofibromatozis Tip 2 (NF2)**

Bilateral vestibüler schwannom ve meningiomlarla karakterizedir (20). Bununla birlikte NF2’de spinal kord ve intradural bölgelerde ependimom gelişim riski artmıştır (4). Diffüz gliomlarla doğrudan güçlü bir ilişki bulunmamakla birlikte, bu sendromun genel tümör yükü gliom patogenezinin dair ipuçları sunmaktadır (20).

#### **2.1.2.1.6. Telomer Biyolojisi ile İlişkili Germline Değişiklikleri**

Daha nadir fakat dikkat çeken predispozisyon grupları arasında telomer biyolojisi ile ilişkili germline değişiklikler yer almaktadır. POT1, TERT ve RTEL1 gibi genlerdeki germline varyantlar telomer bütünlüğünün bozulmasına yol açarak genomik instabiliteye neden olmakta ve ailesel gliom olgularıyla ilişkilendirilmektedir. Özellikle POT1 mutasyonları ile gliom birlikteliği bildirilen aile serileri, bu genin gliom predispozisyon sendromları arasında değerlendirilmesine yol açmıştır (26). Benzer şekilde DNA proof-reading mekanizmasında rol alan POLE ve POLD1 mutasyonları da, kolorektal kanser predispozisyonunun yanı sıra gliom gelişiminde de rol oynamaktadır (27). Bu grupta ortaya çıkan hipermutasyon fenotipi, immünoterapiye duyarlılık açısından önem taşımaktadır (23).

#### **2.1.2.1.7. Cowden Sendromu**

PTEN mutasyonları ile ilişkili Cowden sendromu da santral sinir sistemi tümörleriyle birliktelik gösterebilir. Bu sendromda karakteristik lezyon displastik serebellar gangliositom (Lhermitte-Duclos hastalığı) olup gliomlardan histopatolojik olarak farklıdır (27). Bununla birlikte PTEN eksikliğinin glial proliferasyona zemin hazırlayabileceği ileri sürülmektedir (28).

#### **2.1.2.2. Somatik Genetik Değişiklikler**

Moleküler patoloji, gliomların sınıflandırılmasında ve prognoz belirlemede kritik bir role sahiptir. Özellikle son yıllarda tanımlanan somatik genetik değişiklikler, tümör biyolojisinin anlaşılmasına katkı sağlamakta ve tedavi yaklaşımlarını yönlendirmektedir (4).

##### **2.1.2.2.1. IDH1 ve IDH2 Mutasyonları**

Diffüz gliomların en önemli moleküler belirteçlerinden biridir. İlk kez 2009 yılında tanımlanan bu mutasyonlar, gliomların yaklaşık %70'inde izlenmekte olup, özellikle düşük ve orta gradeli astrositomlar ile oligodendrogliomlarda sık görülmektedir (29). IDH mutasyonları, izositrat dehidrogenaz enziminde fonksiyon kaybına yol açarak 2-hidroksiglutarat (2-HG) birikimine neden olur. Bu metabolit, DNA ve histon metilasyon profillerini etkileyerek tümör hücrelerinde epigenetik

yeniden programlanmaya yol açar (15). IDH-mutant gliomlar, IDH-wild tip glioblastomlara kıyasla daha yavaş seyirli olup belirgin sağkalım avantajı gösterir (29).

#### **2.1.2.2.2. 1p/19q Ko-delesyonu**

Oligodendrogliomların karakteristik genetik özelliğidir. Bu kodelesyon, CIC ve FUBP1 gibi genlerin bulunduğu bölgelerin kaybı ile ilişkilidir (4). Klinik olarak 1p/19q kodelesyonu, oligodendrogliomların daha iyi prognoza sahip olmasını sağlar ve özellikle alkilleyici ajanlarla kemoterapiye duyarlılığı artırır (15). Bu nedenle, güncel DSÖ sınıflamasında 1p/19q kodelesyonu ve IDH mutasyonu birlikte, oligodendrogliom tanısında zorunlu kriterler arasında yer almaktadır (4).

#### **2.1.2.2.3. ATRX Mutasyonları**

ATRX mutasyonları özellikle IDH-mutant astrositomlarda sık izlenmekte olup, alternatif telomer uzunluklandırma mekanizmasının (ALT) aktivasyonu ile ilişkilidir (30). ATRX kaybı, immünohistokimya ile kolaylıkla gösterilebilmekte ve diffüz astrositik gliomların oligodendrogliomlardan ayırt edilmesinde önemli bir belirteç olarak kullanılmaktadır (29).

#### **2.1.2.2.4. TERT Promoter Mutasyonları**

TERT promoter mutasyonları, özellikle IDH-wild tip glioblastomlarda ve oligodendrogliomlarda sık görülen genetik değişikliklerdir (4). TERT mutasyonları, telomeraz enzim aktivitesinin artışına yol açarak hücrelerin sınırsız bölünebilme kapasitesi kazanmasına neden olur. Klinik olarak bu mutasyonlar, kötü prognozla ilişkilidir (15).

#### **2.1.2.2.5. EGFR Gen Amplifikasyonu ve Mutasyonları**

EGFR gen amplifikasyonu ve mutasyonları, özellikle primer glioblastomlarda belirgin şekilde görülmektedir. EGFR varyant III (EGFRvIII), glioblastomlarda sık izlenen ve ligand bağımsız sürekli aktivasyona yol açan bir mutasyondur (4). Bu değişiklik, hücre proliferasyonunu ve tümör progresyonunu hızlandırır. Ayrıca PI3K/AKT/mTOR sinyal yolunun aktivasyonu üzerinden tümör hücrelerine büyüme avantajı sağlar (15).

### 2.1.2.2.6. Diğer Mutasyon Tipleri

Son yıllarda tanımlanan diğer önemli somatik değişiklikler arasında CDKN2A/B delesyonu, PTEN kaybı ve MGMT promotör metilasyonu yer almaktadır. CDKN2A/B delesyonu özellikle IDH-mutant astrositomlarda kötü prognozla ilişkilidir (31). MGMT promotör metilasyonu ise alkilleyici ajanlara karşı duyarlılığın en önemli prediktif biyomarkırını olup, temozolomid tedavisinde yanıtı öngörmede kritik rol oynar (15).

**Tablo 2.1.** Somatik Genetik Değişiklikler Özeti

#### Somatik Genetik Değişiklikler Özeti

	Genetik Değişiklik	Görüldüğü Tümör	Klinik Önemi
1	IDH1/IDH2 Mutasyonları	Düşük-orta dereceli astrositomlar, oligodendrogliomlar	Daha iyi prognoz, epigenetik yeniden programlanma
2	1p/19q Kodelesyonu	Oligodendrogliom	Daha iyi prognoz, kemoterapiye duyarlılık
3	ATRX Mutasyonu	IDH-mutant astrositom	ALT aktivasyonu, tanısal belirteç
4	TERT Promoter Mutasyonu	IDH-wild tip GBM, oligodendrogliom	Telomeraz aktivasyonu, kötü prognoz
5	EGFR Amplifikasyonu / EGFRvIII	Primer glioblastom	Agresif biyoloji, kötü prognoz
6	CDKN2A/B Delesyonu	IDH-mutant astrositom	Kötü prognoz ile ilişkili
7	MGMT Promotör Metilasyonu	GBM ve diffüz gliomlar	Temozolomid yanıtını öngörür

### **2.1.2.3. Çevresel Faktörler**

Gliomların etiyojisi multifaktöriyel olmakla birlikte, genetik yatkınlığın yanında çevresel faktörlerin de rol oynadığı düşünülmektedir. Ancak bu faktörlerin çoğu için kanıt düzeyi halen sınırlıdır ve birçok çalışma sonuçları çelişkilidir (4, 15).

#### **2.1.2.3.1. İyonizan Radyasyon**

Gliom gelişiminde en güçlü çevresel risk faktörü iyonizan radyasyondur. Çocukluk çağında radyoterapi almış bireylerde, özellikle düşük dozda kafa ışınlanması yapılan olgularda, gliom riskinin anlamlı ölçüde arttığı gösterilmiştir (32). Radyasyon, DNA kırıkları ve onarım hataları üzerinden tümör baskılayıcı genlerde kayba neden olarak gliomogenez sürecini tetiklemektedir (33).

#### **2.1.2.3.2. Elektromanyetik Alanlar ve Cep Telefonu Kullanımı**

Cep telefonu ve diğer kablosuz cihazların oluşturduğu elektromanyetik alanların gliom riskiyle ilişkisi uzun süredir tartışılmaktadır. INTERPHONE çalışması dahil birçok büyük epidemiyolojik araştırmada cep telefonu kullanımının belirgin risk artışıyla ilişkisi saptanmamış olsa da, bazı alt analizlerde yoğun ve uzun süreli kullanımda gliom riskinde küçük bir artış olabileceği rapor edilmiştir (33). Dünya Sağlık Örgütü (IARC), radyo frekans elektromanyetik alanlarını “muhtemel karsinojen” (Grup 2B) kategorisinde değerlendirmektedir (34).

#### **2.1.2.3.3. Mesleki ve Çevresel Kimyasal Maruziyetler**

Çeşitli pestisitler, endüstriyel solventler, petrol ürünleri ve vinil klorid gibi ajanlarla mesleki maruziyetin gliom riskiyle ilişkisi araştırılmıştır. Ancak bugüne kadar yapılan çalışmaların çoğunda tutarlı ve güçlü bir kanıt ortaya konulamamıştır (15, 35). Bazı meta-analizlerde tarım işçileri ve kauçuk sanayi çalışanlarında gliom riskinde artış olduğu bildirilmişse de, nedensellik ilişkisini doğrulamak için daha geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır (35).

#### **2.1.2.3.4. Sigara ve Alkol**

Sigara kullanımı ile gliom arasında güçlü bir ilişki saptanamamıştır. Çoğu kohort çalışmasında sigara içenlerde gliom riski artışı izlenmemiştir (36). Benzer şekilde alkol tüketimi ile gliom arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (36).

#### **2.1.2.3.5. Viral Enfeksiyonlar**

Onkojenik potansiyeli bilinen poliomavirüsler ve sitomegalovirüs (CMV) gibi bazı virüslerin gliom patogeneğinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür. CMV antijenlerinin glioblastom dokularında gösterilmesi bu hipotezi desteklese de, diğer araştırmalarda bu bulgu doğrulanamamıştır (37). Dolayısıyla viral enfeksiyonların gliom gelişimindeki rolü halen tartışmalıdır.

#### **2.1.2.4. Hormonal ve Metabolik Risk Faktörleri**

Cinsiyet farklılıkları gliom epidemiyolojisinde dikkat çekicidir; erkeklerde kadınlara kıyasla gliom insidansı belirgin olarak daha yüksektir (38). Bu durum, endojen seks hormonlarının olası koruyucu rolünü gündeme getirmiştir. Östrojen ve progesteronun sinir dokusunda antioksidan ve antiproliferatif etkiler gösterdiği, ayrıca DNA tamir mekanizmalarını desteklediği düşünülmektedir (39). Bazı epidemiyolojik çalışmalarda uzun süreli menstrüel siklus, erken menarş ve geç menopoz gibi östrojen maruziyetini uzatan faktörlerin gliom riskini azalttığı rapor edilmiştir (40). Ancak diğer çalışmalar bu bulguları teyit etmemektedir.

Obezite ve metabolik sendrom, birçok solid tümörde risk artışı ile ilişkilidir. Gliomlarda da özellikle yüksek VKİ'nin, insülin direnci ve hiperinsülinemi yoluyla hücrel proliferasyonu artırabileceği düşünülmektedir (41). Ancak mevcut epidemiyolojik kanıtlar sınırlı olup, obezite ile gliom riski arasında net bir ilişki kurulmamıştır (42).

### **2.1.3. DSÖ SSS Tümörleri Sınıflandırması ve Alt Tipler**

Santral sinir sistemi (SSS) tümörleri, histolojik çeşitlilikleri ve klinik davranış farklılıkları nedeniyle sınıflandırılması en zor tümör gruplarından biridir. Uzun yıllar boyunca sınıflama yalnızca morfolojik ölçütlere dayanmış, tümör hücrelerinin

benzerlik gösterdiği normal glial veya nöronal hücre tiplerine göre adlandırılmıştır (43). Ancak histopatoloji, klinik gidişi öngörmeye tek başına yetersiz kalmış; aynı histolojik tanıya sahip olguların çok farklı prognozlar sergilediği görülmüştür (44). Bu durum, moleküler biyolojideki ilerlemelerle birlikte DSÖ sınıflamalarının evrim geçirmesine yol açmıştır.

- **2007 DSÖ sınıflaması:** Tamamen histopatolojik ölçütlere dayanıyordu. Astroitik, oligodendroglial, ependimal ve diğer tümörler; nöronal ve mikst tümörler; embriyonal tümörler gibi morfolojik temelli başlıklardan oluşuyordu (45).
- **2016 DSÖ sınıflaması:** Bu sürümde ilk kez moleküler biyobelirteçler sınıflamaya girdi. Özellikle diffüz gliomlarda IDH mutasyonları ve 1p/19q kodelesyonu tanı için temel kriter haline geldi. “Moleküler entegre tanı” kavramı tanıtıldı (46).
- **2021 DSÖ sınıflaması:** En güncel sürüm olup, moleküler tanı artık zorunlu bir bileşen haline geldi. Bu sınıflama “katmanlı raporlama” sistemini benimsedi: histoloji, moleküler biyoloji ve ek prognostik parametreler aynı raporda çok katmanlı olarak sunulmaktadır (4). Ayrıca, pediatrik ve erişkin gliomlar ayrı kategoriler altında tanımlanmış, birçok eski terminoloji terk edilmiştir.

**Tablo 2.2.** DSÖ 2021 sınıflandırmasında SSS tümörlerinin kategorileri ve glial tümör tipleri

<b>SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TÜMÖRLERİ</b>
Glial, nöroglial ve nöral tümörler
Erişkin Tip Diffüz Gliomlar
- Astrositom, IDH- mutant - Oligodendrogliom, IDH- mutant, 1p/ 19q kodelesyonlu - Glioblastom, IDH wild tip
Pediyatrik Tip Yüksek Dereceli Diffüz Gliomlar
- Diffüz Orta Hat Gliomu, H3 K27-değişmiş - Diffüz Hemisferik Gliom, H3 G34-mutant - Diffüz Pediyatrik Tip Yüksek Dereceli Glioma, H3- wild tip/ IDH- wild tip - İnfant Tip Hemisferik Gliom
Pediyatrik Tip Düşük Dereceli Diffüz Gliomlar
-Diffüz astrositom, MYB veya MYBL1-değişmiş - Gençlerin Polimorfik Düşük Dereceli Nöroepitelyal Tümör - Diffüz Düşük Dereceli Gliom, MAPK yolağı değişmiş - Anjiyosentrik Gliom
İyi Sınırlı Astrositik Gliomlar
-Yüksek Dereceli Astrositom, piloid özellikli - Pilositik Astrositom - Pleomorfik Ksantoastrositom - Subependimal Dev Hücreli Astrositom - Koroid Gliom - Astroblastom, MN1- değişmiş
Glionöronal ve Nöronal Tümörler
- Diffüz Glionöronal Tümör, oligodendrogliom benzeri özelliklere ve nükleer kümelere sahip - Miksoid Glionöronal Tümör - Multinodüler ve Vakuolize Nöronal Tümör - Diffüz Leptomeningeal Glionöronal Tümör - Gangliogliom - Desmoplastik İnfantil Gangliogliom/ Desmoplastik İnfantil Astrositom - Disembryoplastik Nöroepitelyal Tümör - Papillar Glionöronal Tümör - Rozet Oluşturan Glionöronal Tümör - Gangliositom - Displastik Serebellar Gangliositom - Santral Nörositom
Ependimal Tümörler
- Supratentoriyal Ependimom, ZFTA füzyon-pozitif - Supratentoriyal Ependimom, YAP1 füzyon-pozitif - Posterior Fossa Grup A Ependimom - Posterior Fossa Grup B Ependimom - Spinal Ependimom, MYCN amplifikasyonlu - Miksopapiller Ependimom - Subependimom
<b>Koroid Pleksus Tümörleri</b>
<b>Embriyonel Tümörler</b>
<b>Pineal Tümörler</b>
<b>Mezenşimal, Non- meningotelyal Tümörler</b>
<b>Sellar Kökenli Tümörler</b>

### 2.1.3.1. Erişkin Tip Diffüz Gliomlar

Erişkin tip diffüz gliomlar, erişkinlerde en sık görülen primer glial tümörler olup, infiltratif büyüme paternleri nedeniyle çevre beyin dokusuna yayılım gösterirler. Bu tümörler histolojik açıdan benzer görünmekle birlikte, moleküler profilleri temelinde farklı alt gruplara ayrılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2021 sınıflamasına göre erişkin tip diffüz gliomlar üç ana kategori altında tanımlanmıştır: Astrositom, IDH-mutant (Grade 2–4), Oligodendrogliom, IDH-mutant ve 1p/19q kodelesyonlu (Grade 2–3) ve Glioblastom, IDH-wild type (Grade 4). Bu sınıflandırma, klinik seyir ve prognozun öngörülmesinde önemli bir dönüm noktası olmuştur.(4)

#### 2.1.3.1.1. Astrositomlar (IDH-Mutant)

Astrositomlar, erişkin tip diffüz gliomların önemli bir alt grubunu oluşturmakta olup DSÖ 2021 sınıflamasında moleküler temelli olarak tanımlanmıştır. Bu tümörlerin temel belirteçleri arasında IDH1 veya IDH2 mutasyonları öne çıkmaktadır. IDH mutasyonlarının varlığı, glial hücre metabolizmasında 2-hidroksiglutarat birikimine yol açarak epigenetik değişiklikler aracılığıyla tümör gelişiminde kritik rol oynamaktadır (47). Ayrıca bu tümörlerde sıklıkla ATRX kaybı ve TP53 mutasyonu da saptanmaktadır (48).

Histopatolojik olarak diffüz infiltratif büyüme paterni gösteren astrositomlar, DSÖ 2021 sınıflamasında grade 2, 3 ve 4 olarak ayrılmaktadır. Düşük gradeli astrositomlar genellikle genç erişkinlerde görülmekte, minimal nükleer atipi ve düşük mitotik aktivite ile seyretmektedir (49). Anaplastik astrositomlar (grade 3), artmış hücresel yoğunluk, nükleer pleomorfizm ve mitotik aktivite ile karakterizedir. IDH-mutant grade 4 astrositomlar ise, klasik glioblastomdan farklı olarak nekroz veya mikrovasküler proliferasyon bulunmasa bile yüksek proliferatif kapasite ve moleküler profilleri nedeniyle yüksek gradeli kabul edilmektedir (50).

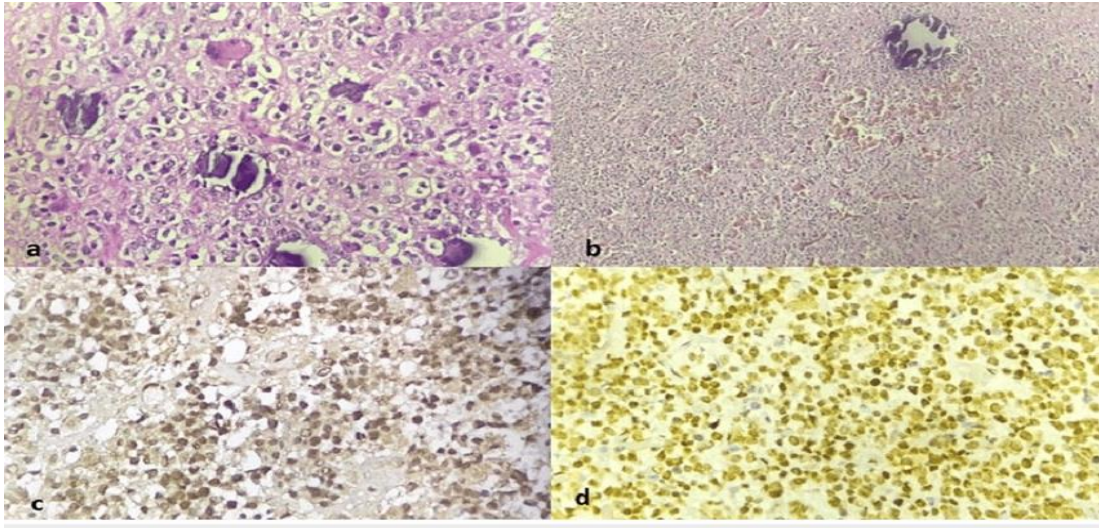
Klinik olarak IDH-mutant astrositomlar, IDH-wildtip glioblastomlara kıyasla daha iyi prognoz göstermektedir. Özellikle düşük gradeli olgular uzun süreli sağkalım sergilerken, grade 4 olguların sağkalımı genellikle 2–3 yıl ile sınırlıdır (51). Tedavide temel yaklaşım maksimum güvenli cerrahi rezeksiyondur; ek olarak radyoterapi ve temozolomid temelli kemoterapi yüksek gradeli olgularda standart uygulamalar

arasındadır. MGMT promotor metilasyonu varlığı, kemoterapiye yanıt açısından olumlu bir prognostik belirteç olarak kabul edilmektedir (11).

### 2.1.3.1.2. Oligodendrogliomalar (IDH-Mutant, 1p/19q-Kodelesyonlu)

Oligodendrogliomalar, erişkin tip diffüz gliomların DSÖ 2021 sınıflamasındaki üç ana alt grubundan biridir. Bu tümörler, tanısal olarak IDH1 veya IDH2 mutasyonlarının yanı sıra, karakteristik 1p/19q kodelesyonu ile tanımlanır. Söz konusu kodelesyon, yalnızca histopatolojik inceleme ile değil, moleküler analizlerle kesinleştirilebilen özgün bir biyobelirteçtir (52). Oligodendrogliomaların genellikle kortikal veya subkortikal bölgelerde, özellikle frontal lob yerleşimli olduğu bilinmektedir. Makroskopik olarak iyi sınırlı görünebilmelerine rağmen mikroskopik düzeyde belirgin bir infiltratif büyüme paterni gösterirler (53).

Klinik açıdan oligodendrogliomalar, astrositomlara kıyasla daha yavaş seyirli olup genellikle daha iyi prognoza sahiptir. DSÖ 2021 sınıflamasında, grade 2 ve grade 3 olarak derecelendirilir; grade 2 tümörler düşük proliferatif aktivite ile karakterize iken, grade 3 olgularda artmış hücresel yoğunluk ve mitotik aktivite gözlenir (54).



**Şekil 2.1.** Klasik ‘‘fried-egg’’ görünümünü ve perinükleer boşlukları sergilemekte

**Kaynak:** ‘‘ResearchGate görsel arşivi (mikroskopi örnekleri)’’

Moleküler biyoloji açısından TERT promotor mutasyonları da bu tümörlerde sık rastlanan değişiklikler arasındadır ve biyolojik davranışı etkileyebilir. Klinik

yönetimde cerrahi rezeksiyon temel yaklaşım olmakla birlikte, oligodendrogliomaların radyoterapiye duyarlılığı özellikle temozolomid veya PCV (prokarbazin, lomustin, vinkristin) kombinasyonu ile belirgindir (53).

### **2.1.3.1.3. Glioblastom ( IDH wild tip)**

Glioblastom, merkezi sinir sisteminin en sık görülen ve en agresif primer malign tümörüdür. DSÖ 2021 sınıflamasında, IDH-wild tip diffüz astrositik tümörler kategorisinde yer almakta ve klinikopatolojik açıdan ayrı bir grup olarak tanımlanmaktadır (4). Genel insidansı 100.000 kişide yaklaşık 3–4 vaka düzeyindedir ve sıklıkla 55–75 yaş aralığında ortaya çıkar; erkeklerde kadınlara göre biraz daha fazla görülmektedir (1). Bu tümörler genellikle serebral hemisferlerde, özellikle frontal ve temporal loblarda yerleşim gösterir.

Mikroskopik incelemede glioblastomalar, belirgin hücrel pleomorfizm, artmış mitotik aktivite, yaygın nekroz alanları ve mikrovasküler proliferasyon ile karakterizedir. Nekrotik alanların etrafında tümör hücrelerinin hizalanması, bu tümörün patognomonik özelliklerinden biridir (50). Moleküler düzeyde glioblastomaların tipik olarak TERT promotör mutasyonu, EGFR amplifikasyonu ve +7/–10 kromozomal mutasyonu gösterdiği bilinmektedir. Bu değişiklikler tümörün biyolojik davranışını ve tedaviye yanıtını belirleyen kritik faktörlerdir (55).

Klinik seyir son derece agresiftir; median sağkalım multimodal tedaviye rağmen yaklaşık 15–18 ay ile sınırlıdır. Güncel standart tedavi, maksimal cerrahi rezeksiyonun ardından temozolomid eşliğinde radyoterapiyi, sonrasında ise idame temozolomid tedavisini içerir. Ayrıca, MGMT promotör metilasyon durumu, temozolomid yanıtı açısından önemli bir prediktif biyobelirteç olarak kabul edilmektedir (56). Son yıllarda immünoterapi, hedefe yönelik ajanlar ve tümör aşılari gibi yenilikçi yaklaşımlar araştırılmakta olsa da henüz standart tedaviyi köklü biçimde değiştirecek bir gelişme sağlanmamıştır (57).

## 2.1.4. Klinik Bulgular, Tanı ve Tanısal Görüntüleme

### 2.1.4.1. Klinik Bulgular

Erişkin tip diffüz gliomların klinik prezentasyonu tümörün lokalizasyonuna, büyüme hızına ve histopatolojik derecesine göre değişkenlik gösterir. En sık başvuru nedeni epileptik nöbetlerdir; özellikle düşük gradeli gliomlarda nöbet, ilk klinik belirti olabilir (58). Baş ağrısı, bulantı-kusma, papilödem gibi intrakraniyal basınç artışı bulguları tümör hacminin ve ödemin ilerlemesiyle belirginleşir. Motor defisitler, afazi, görsel alan kayıpları veya kişilik değişiklikleri gibi fokal nörolojik semptomlar, tümörün anatomik yerleşimine özgü olarak ortaya çıkar (59). Daha ileri evrede kognitif yavaşlama ve global mental durum değişiklikleri görülebilir.

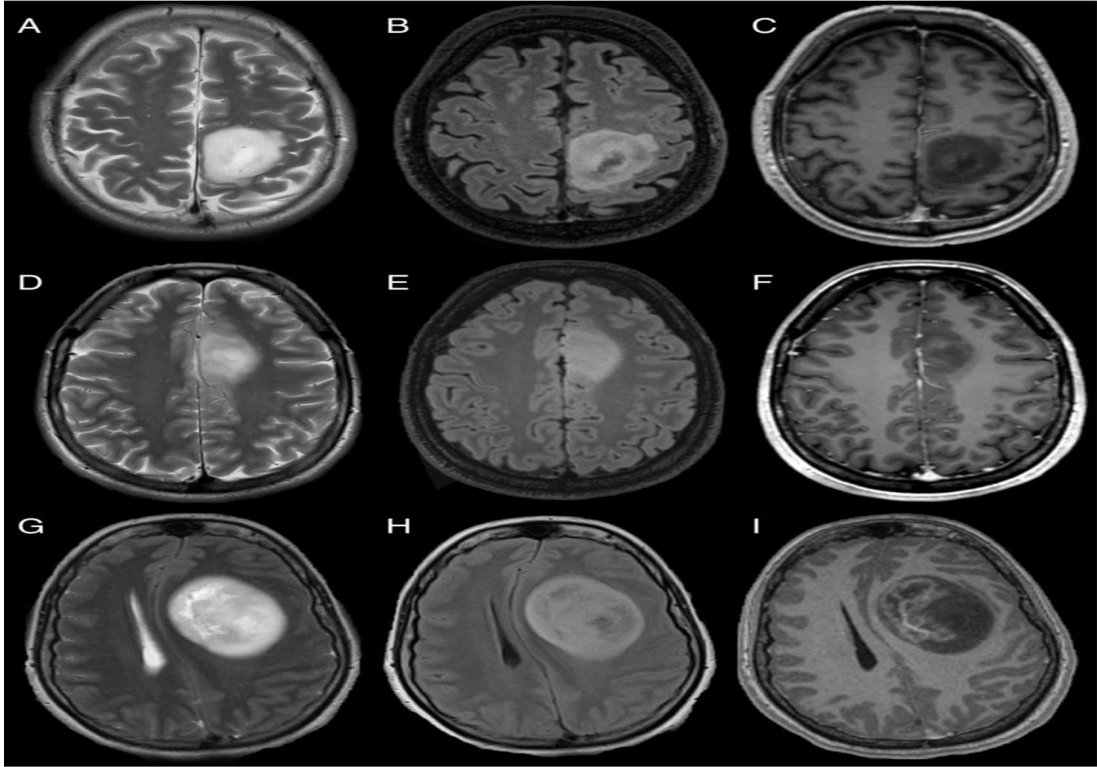
### 2.1.4.2. Tanısal Görüntüleme

Tanıda ilk basamak görüntüleme yöntemi manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'dir. T1-ağırlıklı sekanslarda düşük sinyalli, T2/FLAIR sekanslarda ise yüksek sinyalli, sıklıkla heterojen sınırlarla izlenen lezyonlar tipiktir. Kontrast tutulumu, tümörün derecesi hakkında ipuçları sunar; düşük gradeli gliomlarda genellikle minimal veya hiç kontrastlanma görülmezken, yüksek gradelilerde halka tarzında kontrastlanma, nekroz ve ödem alanları belirginleşir (60).

İleri MRG teknikleri de tanısal doğruluğu artırır:

- Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI/ADC): Hücresel yoğunlukla ilişkili olup yüksek gradeli gliomlarda ADC değerleri düşme eğilimindedir.
- Perfüzyon MRG (rCBV ölçümü): Mikrovasküler yoğunluğu yansıtır; yüksek gradeli gliomlarda artmış relatif serebral kan hacmi tipiktir.
- MR spektroskopi: Artmış kolin pikleri, azalmış N-asetilaspartat (NAA) ve laktat/lipid sinyalleri ile tümör metabolizması hakkında bilgi verir.
- Fonksiyonel MRG ve traktografi: Özellikle cerrahi planlama açısından önemlidir (60)

BT (bilgisayarlı tomografi), acil başvurularda hızlı değerlendirme, kalsifikasyon ve kemik yapılarının gösterimi için kullanılır. Ancak tanısal doğruluk açısından MRG'nin yerini tutmaz.



**Şekil 2.2.** Astrositom, IDH-mutant'ın MRG bulguları:

**Kaynak:** "ResearchGate görsel arşivi"

#### 2.1.4.3. Tanı

Kesin tanı histopatolojik ve moleküler inceleme ile konur. Cerrahi rezeksiyon veya stereotaktik biyopsi materyali hematoksilin-eozin boyalı kesitlerde değerlendirilir. Düşük gradeli gliomlarda hücresel atipi sınırlı iken, yüksek gradeli gliomlarda pleomorfizm, mitoz, nekroz ve mikrovasküler proliferasyon ön plana çıkar (4).

DSÖ 2021 sınıflaması ile birlikte tanı sürecinde moleküler biyobelirteçlerin rolü kritik hale gelmiştir. Özellikle IDH1/2 mutasyonları, 1p/19q kodelesyonu, ATRX kaybı ve TERT promotor mutasyonu erişkin diffüz gliomların sınıflandırılmasında temel belirleyicilerdir (4). Bu bağlamda, klasik histopatolojik tanı ile birlikte

immünohistokimya (IDH1 R132H, ATRX, p53), FISH/PCR (1p/19q, TERT) ve yeni nesil dizileme (NGS) yöntemleri rutin pratikte kullanılmaktadır.

## 2.2. Tedavi

Erişkin tip diffüz gliomların tedavi yaklaşımı, tümörün histopatolojik özellikleri, moleküler profili, derecesi, anatomik lokalizasyonu ve hastanın klinik durumu göz önünde bulundurularak multidisipliner bir ekip tarafından planlanır (4). Tedavi stratejisinde temel amaç yalnızca tümör kontrolünü sağlamak değil, aynı zamanda yaşam süresini uzatırken nörolojik fonksiyonları ve yaşam kalitesini korumaktır (15). Cerrahi rezeksiyon, radyoterapi ve kemoterapi standart yaklaşımları oluştururken, son yıllarda moleküler hedefli tedaviler ve immünoterapi yöntemleri de giderek artan şekilde gündeme gelmiştir (56). Özellikle DSÖ 2021 sınıflamasının getirdiği moleküler belirleyiciler (örneğin IDH mutasyonu, 1p/19q kodelesyonu, ATRX kaybı) tedavi algoritmalarını yeniden şekillendirmiştir (50). Bu nedenle günümüzde tedavi planı, klasik görüntüleme ve histopatolojik kriterlerle birlikte moleküler biyoloji verilerinin de entegrasyonu ile yapılmaktadır (61).

### 2.2.1. Cerrahi

Cerrahi rezeksiyon, erişkin tip diffüz gliomların tedavisinde ilk basamak ve en kritik yaklaşımdır. Ameliyatın temel hedefi tümör dokusunun mümkün olan en geniş oranda çıkarılmasıyla hem tümör yükünü azaltmak hem de histopatolojik ve moleküler tanı için yeterli doku sağlamaktır (62). Özellikle “gross total rezeksiyon” (GTR) sağlanabilen olgularda progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım sürelerinde belirgin artış gösterilmiştir (63). Bununla birlikte, gliomlar infiltratif büyüme paternine sahip olduğundan, tümör hücrelerinin mikroskopik düzeyde tamamen çıkarılması mümkün değildir ve bu durum rezeksiyon sonrası nüks riskini açıklamaktadır (15).

Cerrahi planlama sürecinde tümörün lokalizasyonu, hastanın nörolojik durumu ve fonksiyonel beyin bölgeleriyle olan ilişkisi dikkatle değerlendirilir. Özellikle korteks (motor alan, dil merkezleri) yakınındaki tümörlerde, fonksiyon kaybını en aza indirmek için uyanık kraniyotomi, intraoperatif kortikal haritalama ve nöromonitorizasyon gibi yöntemler yaygın olarak kullanılmaktadır (64). Ayrıca

intraoperatif manyetik rezonans görüntüleme (iMRG) ve nöro-navigasyon sistemleri, cerraha tümör sınırlarını daha doğru şekilde belirleme ve rezeksiyon miktarını artırma imkânı sunmaktadır (65).

Son yıllarda yapılan prospektif çalışmalar, rezeksiyon derecesi ile sağkalım arasında güçlü bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle IDH-mutant gliomlarda daha geniş rezeksiyonun, moleküler biyolojiden bağımsız şekilde sağkalım üzerinde olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir (66). Bununla birlikte, subtotal rezeksiyon veya yalnızca biyopsi, derin yerleşimli ya da fonksiyonel alanlara yakın tümörlerde tercih edilebilmektedir. Bu durumda ek tedavi seçenekleri (radyoterapi, kemoterapi) daha erken dönemde gündeme gelir (67).

### **2.2.2. Radyoterapi**

Radyoterapi, erişkin tip diffüz gliomların tedavisinde cerrahiye tamamlayan en önemli modalitelerden biridir. Cerrahi sonrasında geride kalan mikroskopik tümör hücrelerinin eradikasyonu ve lokal kontrolün sağlanması amacıyla uygulanır. Tümörün derecesi, moleküler biyolojisi, yaş ve performans durumu gibi faktörler radyoterapi endikasyonunda belirleyici rol oynar. Özellikle DSÖ 2021 sınıflandırması sonrası, IDH mutasyon durumu ve 1p/19q kodelesyon varlığı gibi moleküler belirteçler, radyoterapi kararında önemli parametreler haline gelmiştir (4).

Düşük gradeli gliomlarda (WHO grade 2) radyoterapinin ne zaman başlanacağı uzun süre tartışma konusu olmuştur. Randomize klinik çalışmalar erken dönemde radyoterapi uygulamasının progresyonsuz sağkalımı uzattığını göstermiştir, ancak genel sağkalımda belirgin bir avantaj sağlamamıştır (68). Bu nedenle güncel yaklaşımda asemptomatik veya stabil seyirli olgularda yakın izlem önerilirken, semptomatik ya da hızlı büyüme eğilimi gösteren tümörlerde erken radyoterapi tercih edilmektedir (69). Bu grup hastalarda tipik olarak 45–54 Gy aralığında dozlar, 1.8–2 Gy fraksiyonlar halinde uygulanmaktadır.

Yüksek gradeli gliomlarda, özellikle glioblastomada (IDH-wild type), radyoterapi tedavinin vazgeçilmez bir unsurudur. Stupp protokolü ile birlikte 60 Gy toplam doz, 30 fraksiyonda uygulanmakta ve eşzamanlı temozolomid tedavisi ile

kombine edilmektedir (56). Bu yaklaşımın sağkalımı anlamlı derecede artırdığı, faz III klinik çalışmalarla kanıtlanmıştır. Ayrıca rezidüel tümör hacmi yüksek olan veya subtotal rezeksiyon yapılan olgularda, radyoterapinin adjuvan etkisi daha belirgin hale gelmektedir.

Teknolojik gelişmeler, radyoterapinin hassasiyetini artırmış ve tedaviye bağlı toksisiteyi azaltmıştır. Üç boyutlu konformal radyoterapi (3D-CRT) yerini giderek yoğunluk ayarlı radyoterapiye (IMRT) ve volümetrik ark terapisine (VMAT) bırakmıştır. Bu yöntemler, doz dağılımını daha optimal hale getirerek sağlıklı beyin dokusunun korunmasına katkı sağlamaktadır (70). Proton tedavisi ise özellikle genç hastalarda ve tümörün kritik yapılara yakın olduğu durumlarda tercih edilmekte, daha düşük integral doz sayesinde uzun dönem bilişsel ve endokrin yan etkileri azaltma potansiyeli taşımaktadır (70).

Radyoterapinin olası yan etkileri akut ve geç dönem olarak sınıflandırılır. Akut dönemde yorgunluk, saç dökülmesi, bulantı ve cilt reaksiyonları görülürken; geç dönemde radyasyon nekrozu, kognitif fonksiyonlarda bozulma, serebrovasküler komplikasyonlar ve endokrin disfonksiyon ortaya çıkabilmektedir (71). Bu nedenle tedavi planlamasında tümör kontrolü ile yaşam kalitesini koruma arasında dikkatli bir denge gözetilmeli, özellikle genç ve uzun yaşam beklentisi olan hastalarda tedavi stratejisi bireyselleştirilmelidir.

### **2.2.3. Kemoterapi**

Kemoterapi, erişkin tip diffüz gliomların tedavi algoritmasında cerrahi ve radyoterapinin tamamlayıcısı olarak önemli bir yere sahiptir. Cerrahi ile makroskopik tümör dokusu çıkarılsa da, mikroskopik düzeyde rezidüel hücrelerin varlığı nüks riskini kaçınılmaz kılmaktadır. Radyoterapi bu hücrelerin bir kısmını hedeflese de, gliomların heterojen moleküler yapısı ve adaptif direnç mekanizmaları nedeniyle tek başına yeterli değildir (15). Bu nedenle kemoterapi, hem adjuvan hem de bazı olgularda eş zamanlı tedavi seçeneği olarak gündeme gelmiş; özellikle moleküler biyobelirteçlerin keşfi ile birlikte kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarında kilit bir rol üstlenmiştir (4). Kemoterapinin gliomlardaki etkinliği, temelde alkilleyici ajanların DNA üzerinde oluşturduğu sitotoksik etkiden kaynaklanmakta, bunun yanı sıra

MGMT metilasyonu ve IDH mutasyonu gibi moleküler belirteçler tedaviye yanıtı şekillendirmektedir (11).

### 2.2.3.1. Temozolomid

Temozolomid, erişkin tip diffüz gliomların tedavisinde günümüzde en yaygın kullanılan kemoterapötik ajandır (15). Oral biyoyararlanımı yüksek, lipofilik yapısı sayesinde kan-beyin bariyerini etkin şekilde geçebilen bu imidazotetrazin türevi alkilleyici ilaç, klinik pratikte özellikle glioblastoma tedavisinde standart yaklaşımın temel bileşeni haline gelmiştir (4) . İlacın sitotoksik etkisi, fizyolojik pH'da aktif metaboliti olan MTIC'e dönüşmesiyle ortaya çıkar. MTIC, DNA üzerinde özellikle O6-guanine pozisyonunda metilasyon oluşturarak baz eşleşme hatalarına yol açar. Bu hatalar tamir edilemediğinde çift zincir DNA kırıkları gelişir ve hücre apoptoza gider (72).

Temozolomidin etkinliğinde tümörün moleküler biyolojisi belirleyici rol oynamaktadır. Özellikle MGMT (O6-methylguanine-DNA methyltransferase) promotör metilasyonu, tedavi yanıtını öngören en önemli biyomarkerdir (73). MGMT, DNA'da temozolomidin neden olduğu metil aduktlarını tamir eden bir enzimdir. Promotör metilasyonu ile MGMT ekspresyonunun baskılanması, tümör hücrelerini TMZ'ye daha duyarlı hale getirir. Klinik çalışmalarda, MGMT metilasyon pozitif hastalarda sağkalımın anlamlı derecede uzadığı gösterilmiştir (11).

Dozlama açısından en yaygın kullanılan protokol, Stupp protokolü olarak bilinmektedir. Bu protokolda temozolomid, radyoterapi ile eş zamanlı fazda günde 75 mg/m<sup>2</sup> dozunda sürekli uygulanır. Radyoterapi tamamlandıktan sonra dört haftalık bir aranın ardından adjuvan faza geçilir ve bu dönemde 5 gün süreyle 150–200 mg/m<sup>2</sup>/gün dozunda temozolomid kullanılır. Adjuvan faz genellikle altı kür halinde sürdürülür.

Temozolomidin klinik etkinliği, çok merkezli randomize kontrollü çalışmalarla kanıtlanmıştır. Stupp ve arkadaşlarının yaptığı klasik çalışmada, radyoterapiye temozolomid eklenmesinin genel sağkalımı anlamlı derecede uzattığı, özellikle MGMT metilasyon pozitif alt grupta iki yıllık sağkalım oranlarının yaklaşık iki kat arttığı bildirilmiştir. Ayrıca temozolomidin oral kullanım kolaylığı ve PCV

(prokarbazin, lomustin, vinkristin) rejimine göre daha iyi tolere edilebilmesi, klinik pratikte tercih edilme nedenleri arasında yer almaktadır (56).

Yan etki profili açısından temozolomid genellikle iyi tolere edilmektedir. En sık karşılaşılan yan etkiler hematolojik toksisiteler olup, lökopeni, nötropeni ve trombositopeni doz sınırlayıcı faktörlerdir. Bunun dışında bulantı, kusma, iştahsızlık ve yorgunluk gibi gastrointestinal ve sistemik yan etkiler görülebilir. Nadir de olsa hepatotoksisite ve fırsatçı enfeksiyon riski bildirilmiştir. Bu nedenle tedavi süresince düzenli kan sayımı ve klinik yakın takip önerilmektedir (74).

### **2.2.3.2. PCV rejimi (Prokarbazin, Lomustin/CCNU, Vinkristin)**

PCV rejimi, prokarbazin, lomustin (CCNU) ve vinkristin kombinasyonundan oluşan çoklu ajanlı bir kemoterapi protokolüdür ve özellikle oligodendrogliyal tümörlerde uzun yıllar standart tedavi seçeneği olarak uygulanmıştır. Bu kombinasyonun temel avantajı, farklı etki mekanizmalarına sahip ajanların sinerjik etkiyle tümör hücrelerini hedeflemesidir.

Prokarbazin, DNA ve RNA sentezini baskılayarak tümör hücre proliferasyonunu engellerken; lomustin lipofilik yapısı sayesinde santral sinir sistemine kolayca geçer ve DNA çapraz bağlanmaları oluşturarak sitotoksik etki gösterir. Vinkristin ise mikrotübül polimerizasyonunu inhibe ederek mitozu durdurur. Böylece üçlü kombinasyon, hücre döngüsünün farklı basamaklarında etkili olarak antitümöral yanıtı güçlendirir (75).

Klinik uygulamada PCV rejimi genellikle altı siklus şeklinde uygulanmakta, lomustin 110 mg/m<sup>2</sup> dozunda 1. gün oral, prokarbazin 60 mg/m<sup>2</sup> dozunda 8–21. günler oral, vinkristin ise 1. ve 8. günlerde intravenöz olarak verilmektedir (68). Dozlar, hematolojik toksisiteye bağlı olarak azaltılabilmekte veya uygulama aralıkları uzatılabilmektedir.

PCV'nin etkinliği özellikle 1p/19q kodelesyonu pozitif oligodendrogliomlarda belirgindir. RTOG 9402 ve EORTC 26951 faz III çalışmaları, PCV'nin radyoterapi ile kombine kullanımının progresyonsuz ve genel sağkalım süresini anlamlı şekilde

uzattığını göstermiştir (9). Bu etkinin özellikle kodelesyon pozitif tümörlerde belirgin olması, günümüzde PCV'nin bu alt grupta tercih edilmesine yol açmıştır.

Bununla birlikte PCV rejimi, temozolomide kıyasla daha belirgin yan etki profiline sahiptir. En sık görülen toksisiteler miyelosupresyon, bulantı, kusma, periferik nöropati ve immünsüpresyona bağlı enfeksiyon riskidir. Ayrıca lomustin geçici hepatotoksisteye yol açabilir. Bu nedenle hastaların yakın laboratuvar ve klinik izlemi zorunludur. Günümüzde, tolere edilebilirliği ve kullanım kolaylığı nedeniyle pek çok merkezde temozolomid öncelikli tercih edilse de, PCV rejimi özellikle moleküler belirteçler ile tanımlanan hasta alt gruplarında hala klinik değeri yüksek bir seçenek olarak yerini korumaktadır (76).

**Tablo 2.3.** Temozolomid ve PCV Kemoterapi Rejimlerinin Karşılaştırılması

Özellik	Temozolomid (TMZ)	PCV (Prokarbazin, Lomustin, Vinkristin)
<b>Etki Mekanizması</b>	DNA üzerinde özellikle O6-guanine metilasyonu ile baz eşleşme hataları oluşturur; apoptoz indükler.	Prokarbazin → DNA/RNA sentezini inhibe eder. Lomustin → DNA çapraz bağları yapar. Vinkristin → mikrotübül polimerizasyonunu inhibe ederek mitozu durdurur.
<b>Uygulama Şekli</b>	Oral, günlük kullanım (yüksek biyoyararlanım, BBB'yi geçer).	Prokarbazin oral, lomustin oral, vinkristin intravenöz.
<b>Standart Protokol</b>	Stupp protokolü: RT ile eş zamanlı 75 mg/m <sup>2</sup> /gün, ardından adjuvan 150–200 mg/m <sup>2</sup> /gün, 5 gün/ay, toplam 6 kür.	Lomustin 110 mg/m <sup>2</sup> (gün 1), prokarbazin 60 mg/m <sup>2</sup> (gün 8–21), vinkristin 1.4 mg/m <sup>2</sup> (gün 1 ve 8). 6 kür uygulanır.
<b>Klinik Etkinlik</b>	Özellikle glioblastomada sağkalımı anlamlı uzatır. MGMT metilasyonu olan hastalarda belirgin fayda.	Özellikle 1p/19q kodelesyonu olan oligodendrogliomalarda progresyonsuz ve genel sağkalımı uzatır.
<b>Tolerabilite</b>	Genellikle iyi tolere edilir.	Daha düşük tolere edilebilirlik.
<b>Yan Etkiler</b>	Lökopeni, trombositopeni, bulantı, kusma, yorgunluk, nadiren hepatotoksistite.	Miyelosupresyon, bulantı, kusma, nöropati (vinkristin), immünsüpresyon, hepatotoksistite.
<b>Avantajlar</b>	Oral kullanım kolaylığı, PCV'ye göre daha iyi tolere edilmesi, standart protokol haline gelmiş olması.	Kodelesyon pozitif olgularda uzun dönem sağkalım avantajı.
<b>Kısıtlılıklar</b>	MGMT promotörü metile olmayan olgularda etkinlik sınırlı.	Daha yüksek toksisite, uygulama zorluğu (oral + IV kombinasyonu).

#### 2.2.4. Moleküler Hedefe Yönelik ve Deneysel Tedaviler

Günümüzde erişkin tip diffüz gliomların tedavisinde klasik cerrahi, radyoterapi ve kemoterapiye ek olarak moleküler hedefe yönelik ajanların geliştirilmesi giderek önem kazanmaktadır. DSÖ 2021 sınıflaması ile tümörlerin moleküler biyolojik özelliklerinin tanısal ve prognostik değerinin artması, aynı zamanda tedavi stratejilerinin de bu biyobelirteçler üzerinden şekillenmesine yol açmıştır. Özellikle IDH mutasyonu, 1p/19q kodelesyonu, ATRX kaybı, EGFR amplifikasyonu ve MGMT metilasyonu gibi biyomarkerler, deneysel tedavilerin hedeflerini oluşturmaktadır (4).

##### 2.2.4.1. IDH İnhibitörleri

IDH inhibitörleri, diffüz gliomlarda sık görülen IDH1/IDH2 mutasyonlarının yol açtığı metabolik ve epigenetik bozuklukları hedefleyen yeni nesil ajanlardır. Mutant IDH enzimleri, normalde  $\alpha$ -ketoglutarat üretmesi gerekirken anormal şekilde onkometabolit D-2-hidroksiglutarat (2-HG) sentezler; bu metabolit DNA ve histon demetilazlarını inhibe ederek epigenetik yeniden programlamaya, hipermetilasyon fenotipine ve hücrel farklılaşma blokajına yol açar (4, 77).

Bu mekanizmaya karşı geliştirilen ajanlardan vorasidenib, hem IDH1 hem IDH2 mutasyonlarını hedeflemesi ve kan-beyin bariyerini etkin şekilde geçebilmesi ile öne çıkmıştır (78). Faz 3 INDIGO çalışmasında vorasidenib, grade 2 IDH-mutant gliomlarda progresyonsuz sağkalımı (27,7 ay vs 11,1 ay) ve sonraki antikanser tedaviye kadar geçen süreyi anlamlı derecede uzatmış; bu sonuçların ardından 2024 yılında FDA onayı alarak bu hasta grubunda ilk onaylı IDH inhibitörü olmuştur (12). Klinik uygulamada günde 40 mg oral kullanılan vorasidenib'in en sık yan etkileri yorgunluk, bulantı, baş ağrısı, ishal ve hepatotoksisite olup; özellikle karaciğer fonksiyon testlerinin yakın izlenmesi önerilmektedir (12).

Diğer ajanlardan ivosidenib, IDH1-mutant gliomlarda faz 1 çalışmalarda düşük gradeli tümörlerde büyüme hızını yavaşlatmış, ancak sınırlı objektif yanıt nedeniyle gliom için ruhsat alamamıştır (79).

Olutasidenib ve DS-1001 ise erken faz çalışmalarda tümör içi 2-HG düzeylerini düşürme ve hastalık stabilizasyonu açısından umut vaat etse de ileri faz doğrulama gerekmektedir (80, 81).

IDH inhibitörlerinin etkinliğini sınırlayan direnç mekanizmaları arasında ikinci lokasyon mutasyonları, izoform değişimi (IDH1 → IDH2 veya tersi) ve alternatif yolak aktivasyonları tanımlanmış olup, bu durum gelecekte kombinasyon stratejilerinin (örneğin temozolomid, radyoterapi veya PARP inhibitörleri ile birlikte) önemini artırmaktadır (82).

Sonuç olarak, IDH inhibitörleri özellikle düşük gradeli gliomlarda klasik radyoterapi ve kemoterapiye alternatif ya da geciktirici bir strateji olarak ön plana çıkmaktadır ve vorasidenib günümüzde bu alanda standart tedaviye en yakın ajan olarak klinik pratiğe girmiştir (12).

#### **2.2.4.2. Anti-anjiyojenik Tedaviler**

Anti-anjiyojenik tedaviler, glioblastoma ve yüksek gradeli gliomlarda tümör progresyonunu destekleyen neoanjiyogenez mekanizmalarını hedef alır. Gliomların karakteristik özelliği olan hipervaskülarite, başlıca vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) aracılığıyla sağlanır; VEGF/VEGFR yolaklarının aşırı aktivasyonu, hem tümör hücrelerinin invaziv büyümesine hem de vasküler geçirgenliğin artışıyla ödem oluşumuna katkıda bulunur (83, 84).

Bu mekanizmayı hedefleyen en iyi bilinen ajan bevacizumab, VEGF-A'ya bağlanarak reseptör etkileşimini engeller ve tümör damarlanmasını baskılar. Klinik çalışmalarda bevacizumab, özellikle rekürren glioblastoma olgularında radyolojik yanıt oranlarını ve semptomatik iyileşmeyi artırmış, kortikosteroid kullanımını azaltmış ve yaşam kalitesine katkı sağlamıştır; ancak genel sağkalım üzerine belirgin bir avantaj göstermemiştir (85, 86). Bunun yanı sıra cediranib ve aflibercept gibi diğer VEGF yolak inhibitörleri ile yapılan çalışmalar, ödem kontrolü ve progresyonsuz sağkalımda sınırlı fayda sağlamış ancak benzer şekilde sağkalım avantajı ortaya koyamamıştır (87).

Bevacizumab'ın yan etkileri arasında hipertansiyon, proteinüri, tromboemboli ve yara iyileşmesinde gecikme yer almakta olup, özellikle cerrahi girişimler öncesinde dikkatli planlama gerektirmektedir (88). Sonuç olarak anti-anjiyojenik tedaviler, gliom tedavisinde semptomatik kontrol ve yaşam kalitesi artışı açısından önemli bir destek sağlarken, uzun dönem sağkalımı iyileştirmedeki sınırlılıkları nedeniyle halen tartışmalı konumda bulunmaktadır.

#### **2.2.4.3. EGFR ve Diğer Reseptör Tirozin Kinaz İnhibitörleri**

EGFR ve diğer reseptör tirozin kinaz inhibitörleri, glioblastomada sık görülen EGFR amplifikasyonu, EGFRvIII mutasyonu ve PDGFRA/MET aktivasyonunu hedef olsa da klinik çalışmalarda beklenen başarıyı gösterememiştir. Erlotinib, afatinib ve dakomatinib gibi EGFR tirozin kinaz inhibitörleriyle yapılan faz II çalışmalar, progresyonsuz ya da genel sağkalımı anlamlı şekilde uzatmamıştır (89, 90). Benzer şekilde anti-EGFR antikoru (nimotuzumab, depatuksumab) geniş hasta gruplarında sağkalım avantajı göstermemiştir (91). PDGFR ve MET inhibitörleri de çoğunlukla biyolojik aktivite göstermesine rağmen klinik fayda sınırlı kalmıştır (92). Bu sonuçlar, intratumoral heterojenite ve kan-beyin bariyeri engeli gibi biyolojik sınırlılıklarla açıklanmakta; güncel kılavuzlar bu ajanların rutin kullanımını önermemekte, sadece klinik araştırma bağlamında değerlendirilmesini vurgulamaktadır (93).

#### **2.2.4.4. İmmünoterapi**

İmmünoterapiler, gliom tedavisinde son yıllarda giderek önem kazanan, tümör mikroçevresinin immün baskılayıcı özelliklerini aşmayı ve konak immün yanıtını güçlendirmeyi hedefleyen stratejilerdir. Gliomların immünojenik açıdan “soğuk tümör” profili göstermesi, yani düşük tümör-infiltrasyonlu lenfosit yoğunluğu ve yüksek oranda immün baskılayıcı hücre (regülatör T hücreleri, mikroglial M2 fenotip) içermesi, immünoterapilerin etkinliğini sınırlayan temel faktörlerden biridir (94).

Bu nedenle geliştirilen yaklaşımlar arasında en öne çıkan grup immün kontrol noktası inhibitörleridir (ICIs). Anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) ve anti-CTLA-4 (ipilimumab) antikoru, glioblastomada yapılan faz II/III çalışmalarda güvenli

bulunmuş, ancak genel sağkalımda anlamlı bir fayda sağlayamamıştır (95, 96). Bununla birlikte, özellikle hipermutasyon fenotipi gösteren ya da MMR (mismatch tamir) defektli gliomlarda daha yüksek yanıt oranları gözlenmiştir (23).

İkinci önemli strateji, tümör aşılardır; özellikle IDH1-R132H mutasyonu veya EGFRvIII mutasyonu gibi gliomlara özgü neoantijenlere karşı geliştirilen peptid temelli aşılardan dendritik hücre aşılı, erken faz klinik denemelerde immün yanıt oluşturmuş ancak klinik fayda henüz sınırlı kalmıştır (97).

Daha deneysel bir yaklaşım olan CAR-T hücre tedavileri, özellikle IL13R $\alpha$ 2, HER2 ve EGFRvIII hedeflerine yönelik çalışılmaktadır; erken faz sonuçlarında tümör regresyonu bildirilmiş olsa da, kısa süreli yanıtlar ve toksisiteler önemli kısıtlayıcı faktörlerdir (98).

Sonuç olarak, immünoterapiler gliom tedavisinde standart uygulamaya girmemiş olmakla birlikte, moleküler alt tiplerle seçilmiş hasta gruplarında gelecekte kişiselleştirilmiş tedavinin önemli bir parçası olma potansiyeli taşımaktadır (57).

#### **2.2.4.5. Deneysel ve Gelecek Perspektifler**

Deneysel ve gelecek perspektifler, diffüz gliom tedavisinde klasik cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi üçlüsünün ötesine geçen yeni stratejilerin geliştirilmesini kapsamaktadır.

Öncelikli olarak gen tedavileri (ör. adenovirüs veya retrovirüs aracılı p53, HSV-timin kinaz transferi), tümör hücrelerine özgü sitotoksikite sağlama amacıyla erken faz klinik denemelere taşınmıştır; bazı ajanlar (DNX-2401, VB-111) rekürren glioblastomada güvenlik ve biyolojik etkinlik sinyalleri vermiştir (99, 100). Onkolitik viroterapiler (ör. poliovirüs PVSRIPO, adenovirüs Delta-24-RGD) doğrudan tümör hücrelerini enfekte ederek lizis oluşturmada ve aynı zamanda immünojenik tümör hücre ölümüyle sistemik bir immün yanıt tetiklemektedir (101).

Epigenetik modülatörler arasında histon deasetilaz inhibitörleri (vorinostat, panobinostat) ve DNA metiltransferaz inhibitörleri (desitabin) özellikle IDH-mutant gliomlarda hipermetilasyon fenotipinin geri çevrilmesine yönelik araştırılmaktadır;

preklinik modellerde farklılaşmayı artırıcı ve temozolomid direncini azaltıcı etkiler bildirilmiştir (102). Ayrıca nanoteknoloji tabanlı ilaç taşıyıcı sistemler (lipozom, nanopartikül, eksozom) sayesinde hem kan-beyin bariyerinin aşılması hem de hedefe yönelik ilaç salınımı umut vaat etmektedir (103).

Deneysel alanda öne çıkan bir diğer yaklaşım, kombinasyon tedavileridir; özellikle IDH inhibitörleri, PARP inhibitörleri, immün kontrol noktası ajanları ve radyoterapiyle eşzamanlı uygulamalar, sinerjik etki potansiyeli taşımaktadır (104). Geleceğe yönelik olarak, multi-omik verilerin entegrasyonu (genomik, epigenomik, transkriptomik) ve yapay zekâ destekli klinik karar sistemleri, hasta seçimini ve tedavi yanıtının öngörülmesini kolaylaştırarak, gliom tedavisinde kişiselleştirilmiş yaklaşımları ön plana çıkaracaktır (105).

### **2.2.5. Destek Tedaviler**

Destek tedaviler, gliom hastalarının yaşam kalitesini artırmak, tedaviye bağlı komplikasyonları azaltmak ve semptomları kontrol altına almak amacıyla kullanılan yaklaşımları kapsar. Tümörün kendisinden ya da uygulanan cerrahi, radyoterapi ve kemoterapiye bağlı gelişen sorunlar nedeniyle semptomatik ve palyatif tedaviler klinik sürecin vazgeçilmez bir parçasıdır. Özellikle antikonvülsanlar, gliomlarda sık görülen epileptik nöbetlerin kontrolünde temel rol oynar; günümüzde ilk basamakta levetirasetam gibi ilaçlar tercih edilmektedir (6).

Kortikosteroidler, peri-tümöral ödemin azaltılmasında en etkili ajanlar olup, özellikle deksametazon yaygın şekilde kullanılmaktadır; ancak uzun süreli kullanımda hiperglisemi, osteoporoz, enfeksiyon riski gibi komplikasyonlar göz önünde bulundurulmalıdır (106).

Tedaviye bağlı bulantı-kusma, yorgunluk ve hematolojik toksisiteler için destekleyici yaklaşımlar (antiemetikler, büyüme faktörleri, transfüzyonlar) sıklıkla gereklidir. Ayrıca nöropsikolojik destek, rehabilitasyon programları ve psiko-onkolojik yaklaşımlar, hastaların hem bilişsel hem de emosyonel açıdan tedaviye uyumunu güçlendirmektedir (107).

Son yıllarda palyatif bakım ve erken destek tedavi entegrasyonu, gliom hastalarının yalnızca sağkalım sürelerini değil aynı zamanda yaşam kalitesini de iyileştiren bir yaklaşım olarak öne çıkmaktadır (107).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Araştırmanın Türü

Araştırma retrospektif, tek merkezli bir çalışmadır.

#### 3.2. Araştırmanın Yeri

Araştırma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı'nda yürütülmüştür.

#### 3.3. Araştırmanın Zamanı ve Evreni

Araştırmaya 01 Ocak 2000 ile 31 Mayıs 2025 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvurup IDH mutant düşük gradeli gliom tanısı alan tüm hastalar dahil edilmiştir. Araştırma boyunca hastalar dışlama kriterlerinin varlığı açısından değerlendirilmiş, dışlama kriterlerinden herhangi birisine sahip olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Toplam 336 hasta IDH mutant düşük gradeli gliom tanısı almıştır. 65 hasta çeşitli sebeplerle çalışmadan çıkarılmıştır. Bu 60 hastanın bir kısmı cerrahi tedavi sonrasında adjuvan tedavi almamış. Ayrıca bazı olgular sistem bilgilerinde eksiklikler olması sebebiyle çalışmadan çıkarılmıştır. Bu kapsamda toplam 271 hasta geriye dönük olarak incelenmiştir.

##### Dahil edilme kriterleri:

- 18 yaşından büyük olmak,
- IDH mutant gliom tanısı olması
- Tanı sırasında ve izlemde düzenli klinik, laboratuvar, görüntüleme verilerinin mevcut olması

##### Hariç tutulma kriterleri:

- 18 yaşından küçük olmak,
- Takip verisinin eksik olması

### 3.4. Araştırmanın Veri Toplama Araçları

Hasta bilgileri hastane otomasyon sisteminden anonimize edilmiş bir şekilde temin edilmiştir. Bunun için, Hastane Bilgi İşlem Müdürlüğüne başvurularak, tanısı Beyin Malign Neoplazm (ICD kodu C.83.3) olan hastaların belirlenmesi ve bu hastaların tanı aldığı tarihten son takip tarihine kadar olan süreye ait muayene notlarının, görüntüleme, patoloji ve laboratuvar sonuçlarının hastaların kimlik bilgileri (TC kimlik numarası, isim, soy isim, adres, telefon numarası) görünmeyecek şekilde tarafımıza verilmesi istenmiştir. Araştırma kapsamında hastalar dahil etme ve dışlama kriterleri ile değerlendirilmişlerdir. 18 yaş ve üzerinde olan ve IDH mutant düşük gradeli gliom tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. 18 yaşın altında olan ve yeterli demografik, radyolojik, patolojik verisi olmayan olgular çalışmadan dışlanmıştır.

### 3.5. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma için Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Araştırma Etik Kurulu'ndan GO 25/782 proje numarasıyla 09.09.2025 tarihinde onay alınmıştır. (Bkz. Ek-1)

### 3.6. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel anlamda değerlendirilmesi amacıyla SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versiyon 26 paket programı kullanılmıştır.

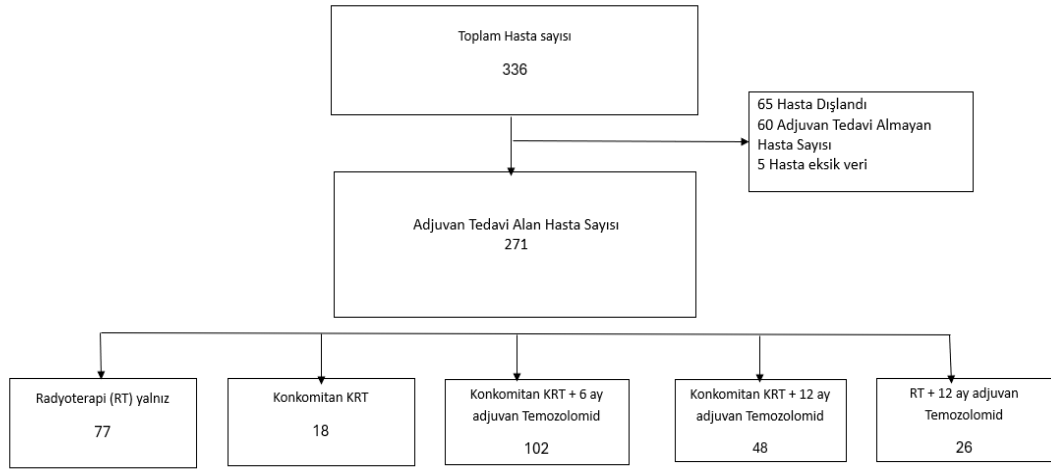
Ölçüm değeri olarak elde edilen değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Shapiro-Wilk veya Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Devamlı (Sürekli) değişkenler normal dağılım durumuna göre ortalama  $\pm$  standart sapma (SS) veya ortanca [minimum-maksimum] ile ifade edildi. Kategorik değişkenler ise sayı (n) ve yüzde (%) ile belirtildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için Pearson ki-kare testi ve Fisher Exact test kullanıldı. Sayısal verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım bağımsız değişkenler için bağımsız gruplar t-testi, normal dağılmayan bağımsız değişkenler için ise Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Progresyonsuz ve hastalısız sağkalım için Kaplan-Meier analizi uygulandı ve sağkalım eğrileri

oluşturuldu. Bildirilen tüm p değerleri çift yönlü hipotezlere dayanıyordu ve %5'lik bir anlamlılık eşiğiyle değerlendirildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmamıza 2000 ve 2025 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Hastanesi , Medikal Onkoloji Kliniğine'ne başvuran düşük gradeli IDH mutant gliyal tümör tanılı hastalar dahil edilmiştir.

Çalışmaya toplam 271 hasta dahil edilmiştir. Bu hastalar, daha önce uygulanan tedavi protokolüne göre beş ana gruba ayrılmıştır: sadece radyoterapi (RT) uygulanan grup (n=77), konkomitan kemoradyoterapi (KRT) uygulanan grup (n=18), konkomitan KRT sonrası 6 ay adjuvan temozolomid tedavisi alan grup (n=102), konkomitan KRT sonrası 12 ay adjuvan temozolomid tedavisi alan grup (n=48) ve RT sonrası 12 ay adjuvan temozolomid tedavisi uygulanan grup (n=26). Böylece, farklı tedavi alt gruplarında hem klinik yanıt hem de toksisite profillerinin karşılaştırılmasına olanak sağlanmıştır. (Şekil 4.1).



**Şekil 4.1.** 2000 ve 2025 yılları arasında Hacettepe Hastanesi Medikal Onkoloji Kliniğine'ne başvuran düşük gradeli IDH mutant gliyal tümör tanılı hastalar (n=336).

Çalışmaya toplam 271 hasta dâhil edilmiştir. Tanı anındaki medyan yaş 37,0 yıl (IQR: 28,2–44,8) olup, yaş dağılımı tedavi grupları arasında benzer bulunmuştur ( $p=0.875$ ). Sadece radyoterapi (RT) uygulanan grupta medyan yaş 35,5 yıl, konkomitan kemoradyoterapi (KRT) grubunda 47,0 yıl, KRT + 6 ay adjuvan temozolomid grubunda 36,0 yıl, KRT + 12 ay grubunda 37,0 yıl ve RT + 12 ay adjuvan temozolomid grubunda 39,0 yıl olarak saptanmıştır.

Cinsiyet dağılımı incelendiğinde, genel popülasyonda erkek oranı %54,6, kadın oranı %45,4 olup, bu oranlar tedavi grupları arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p=0.242$ ; *Ki-kare*). RT grubunda erkek/kadın oranı %54,5/%45,5, KRT grubunda %66,7/%33,3, KRT + 6 ay grubunda %50,0/%50,0, KRT + 12 ay grubunda %60,4/%39,6, RT + 12 ay grubunda ise %53,8/%46,2 olarak kaydedilmiştir.

Başlangıç semptomları arasında baş ağrısı (%46,5) en sık görülen klinik bulgu olmuş, bunu nöbet (%39,9) izlemiştir. Diğer semptomlar arasında bilinç değişiklikleri (%6,6), bulantı-kusma (%3,7) ve kişilik veya davranış değişiklikleri (%3,3) yer almıştır. Başlangıç semptomlarının dağılımı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p>0.05$ ).

Tümör lokalizasyonu açısından frontal lob tutulumu (%64,6) en sık gözlenen anatomik yerleşim olurken, temporal lob %22,5, parietal lob %10,7 ve oksipital lob %2,2 oranında saptanmıştır. Tümör lokalizasyonu dağılımı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p=0.590$ ).

Histopatolojik alt tip dağılımına göre olguların %47,2'si astrositom, %52,8'i oligodendrogliom tanısı almıştır. Astrositom oranı yalnız radyoterapi (RT) grubunda %36,3, konkomitant kemoradyoterapi (KRT) grubunda %44,4, KRT + 6 ay adjuvan temozolomid grubunda %56,9, KRT + 12 ay grubunda %50,0 ve RT + 12 ay grubunda %38,5 olarak saptanmıştır. Oligodendrogliom oranı ise sırasıyla RT grubunda %63,7, KRT grubunda %55,6, KRT + 6 ay grubunda %43,1, KRT + 12 ay grubunda %50,0 ve RT + 12 ay grubunda %61,5'tir. Alt tip dağılımı açısından tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ( $p = 0,106$ ).

Fonksiyonel durum, ECOG performans skoru ile değerlendirilmiş olup, hastaların yarısından fazlası (%50,5) ECOG 0 düzeyindedir. ECOG 1 düzeyinde %37,2, ECOG 2 düzeyinde %8,9, ECOG 3 düzeyinde %3,0, ECOG 4 düzeyinde ise yalnızca %0,4 hasta yer almıştır ( $p=0.585$ ). Tedavi alt grupları arasında ECOG dağılımında anlamlı fark gözlenmemiştir.

Çalışmada yer alan 271 hastanın histolojik grade dağılımı incelendiğinde, olguların %57,8'i (n=157) WHO grade 2, %42,2'si (n=114) grade 3 gliom olarak

sınıflandırılmıştır. Grade dağılımı tedavi gruplarına göre incelendiğinde, yalnız radyoterapi (RT) uygulanan grupta grade 2 oranı %70,1, grade 3 oranı %29,9 olarak saptanmıştır. Konkomitan kemoradyoterapi (KRT) grubunda grade 2 oranı %38,9, grade 3 oranı %61,1; KRT + 6 ay adjuvan temozolomid uygulanan grupta %57,8 / %42,2; KRT + 12 ay grubunda %56,3 / %43,7; RT + 12 ay grubunda ise %34,6 / %65,4 oranında bulunmuştur. Bu sonuçlar, tedavi grupları arasında histolojik grade açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunduğunu göstermektedir ( $p<0.001$ ; *Ki-Kare testi*)

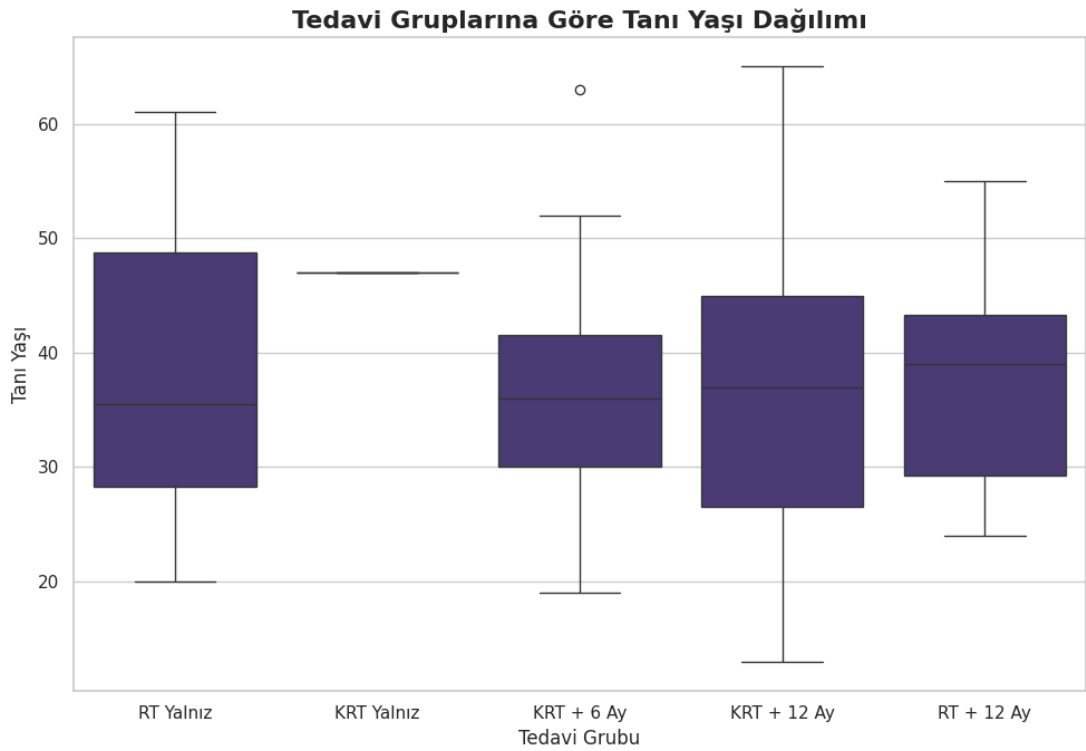
Cerrahi rezeksiyon verileri incelendiğinde, hastaların %67,5'i (n=183) gross-total rezeksiyon, %32,5'i (n=88) subtotal rezeksiyon geçirmiştir. Tedavi alt gruplarına göre dağılım incelendiğinde, RT yalnız grubunda gross-total rezeksiyon oranı %60,7, KRT grubunda %66,7, KRT + 6 ay grubunda %61,8, KRT + 12 ay grubunda %68,8 ve RT + 12 ay grubunda %76,9 olarak bulunmuştur. Buna karşın subtotal rezeksiyon oranları sırasıyla %39,3, %33,3, %38,2, %31,2 ve %23,1 olarak belirlenmiştir. Rezeksiyon tiplerinin tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği tespit edilmiştir ( $p=0.114$ ; *Ki-Kare testi*).

**Tablo 4.1.** Hastaların Demografik, Klinik ve Patolojik Özellikleri

	Toplam	Sadece RT	CCRT	CCRT + 6 Ay	CCRT + 12 Ay	RT + 12 Ay	p-değeri
<b>Tanı Yaşı, Medyan (IQR)</b>	37.0 (28.2-44.8.0)	35.5 (28.2-48.8)	47.0 (47.0-47.0)	36.0 (30.0-41.5)	37.0 (26.5-45.0)	39.0 (29.2-43.2)	0.875 (Kruskal-Wallis)
<b>Cinsiyet</b>							0.629 (Ki-Kare)
<b>Erkek</b>	148(54.6%)	42(54.5%)	12(66.7%)	51(50.0%)	29(60.4%)	14(53.8%)	
<b>Kadın</b>	123(45.4%)	35(45.5%)	6(33.3%)	51(50.0%)	19(39.6%)	12(46.2%)	
<b>Başlangıç Semptomları</b>							0.242 (Ki-Kare)
<b>Baş Ağrısı</b>	126(46.5%)	41(53.2%)	9(50.0%)	54(52.9%)	15(31.2%)	7(26.9%)	
<b>Bilinç Değişiklikleri</b>	18 (6.6%)	4 (5.2%)	1 (5.6%)	7 (6.9%)	3 (6.2%)	3 (11.5%)	
<b>Bulantı-Kusma</b>	10 (3.7%)	2 (2.6%)	0 (0%)	2 (2.0%)	4 (8.3%)	2 (7.7%)	
<b>Kişilik ve Davranış Değişiklikleri</b>	9 (3.3%)	1 (1.3%)	1 (5.6%)	4 (3.9%)	3 (6.2%)	0 (0%)	
<b>Nöbet</b>	108(39.9%)	29(37.7%)	7(38.9%)	35(34.3%)	23(47.9%)	14(53.8%)	
<b>Tümör Bölgesi</b>							0.590 (Ki-Kare)
<b>Frontal</b>	175(64.6%)	53(68.8%)	12(66.7%)	67(65.7%)	25(52.1%)	18(69.2%)	
<b>Oksipital</b>	6 (2.2%)	2 (2.6%)	1 (5.6%)	1 (1.0%)	2 (4.2%)	0 (0%)	
<b>Parietal</b>	29 (10.7%)	5 (6.5%)	2 (11.1%)	13(12.7%)	5 (10.4%)	4 (15.4%)	
<b>Temporal</b>	61 (22.5%)	17(22.1%)	3(16.7%)	21(20.6%)	16(33.3%)	4(15.4%)	
<b>Tümör Tipi</b>							0.106 (Ki-Kare)
<b>Astrositom</b>	128(47.2%)	28(36.3%)	8(44.4%)	58(56.9%)	24(50.0%)	10(38.5%)	
<b>Oligodendrogliom</b>	143(52.8%)	49(63.4%)	10(55.6%)	44(43.1%)	24(50.0%)	16(61.5%)	
<b>ECOG</b>							0.585 (Ki-Kare)
<b>0</b>	137(50.5%)	47(61.0%)	7(38.9%)	49(48.0%)	19(39.6%)	15(57.7%)	
<b>1</b>	137(37.2%)	21(27.3%)	8(44.4%)	42(41.2%)	20(41.7%)	10(38.5%)	
<b>2</b>	24(8.9%)	6(7.8%)	2(11.1%)	9(8.8%)	6(12.5%)	1(3.8%)	
<b>3</b>	8(3.0%)	2(2.6%)	1(5.6%)	2(2.0%)	3(6.2%)	0(0.0%)	
<b>4</b>	1(0.4%)	1(1.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	
<b>Grade</b>							<0.0001 (Ki-Kare)
<b>2.0</b>	143(57.8%)	66(85.7%)	6(33.3%)	40(39.2%)	15(31.2%)	16(61.6%)	
<b>3.0</b>	128(47.2%)	11(14.2%)	12(66.7%)	62(60.8%)	33(68.8%)	10(34.4%)	
<b>Rezeksiyon Tipi</b>							0.114 (Ki-Kare)
<b>Gross/Total</b>	183(67.5%)	60(77.9%)	12(66.7%)	63(61.8%)	28(58.3%)	20(76.9%)	
<b>Subtotal</b>	88(32.5%)	17(22.1%)	6(33.2%)	39(38.2%)	20(41.7%)	6(23.1%)	

Tedavi gruplarına göre tanı yaşı dağılımı incelendiğinde, çalışma popülasyonundaki hastaların yaş aralığının geniş bir varyasyon gösterdiği görülmektedir. Medyan tanı yaşı genel olarak 37,0 yıl (IQR: 28,2–44,8) olup, yaş dağılımı tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir

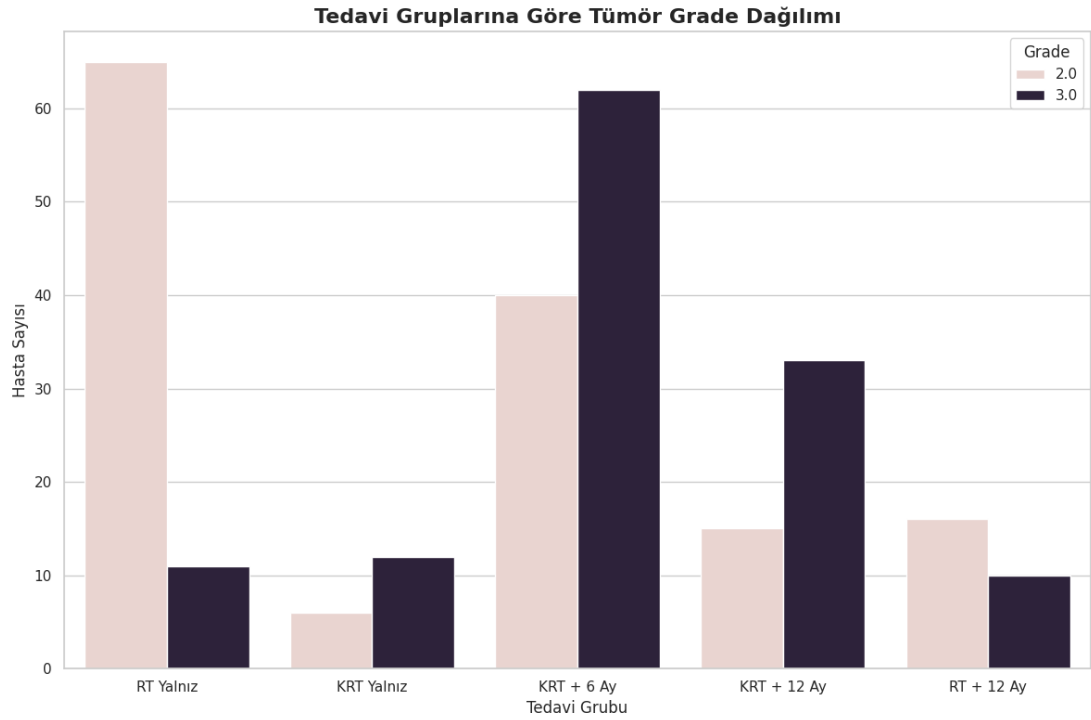
( $p=0.875$ ; Kruskal–Wallis testi). Sadece radyoterapi (RT) uygulanan grupta yaş aralığı 20–61 yıl arasında değişmekte olup medyan değer 35,5 yıl olarak saptanmıştır. Konkomitan kemoradyoterapi (KRT) uygulanan grupta yaş dağılımı 47,0 yıl civarında dar bir aralıkta yoğunlaşmıştır. KRT sonrası 6 ay adjuvan temozolomid alan hastalarda medyan yaş 36,0 yıl, 12 ay adjuvan tedavi alan grupta ise 37,0 yıl olarak belirlenmiştir. RT sonrası 12 ay adjuvan temozolomid uygulanan grupta yaş aralığı 29,2–43,2 yıl olup medyan değer 39,0 yıl olarak kaydedilmiştir. ( Şekil 4.2)



**Şekil 4.2.** Tedavi gruplarına göre tanı yaşı dağılımı

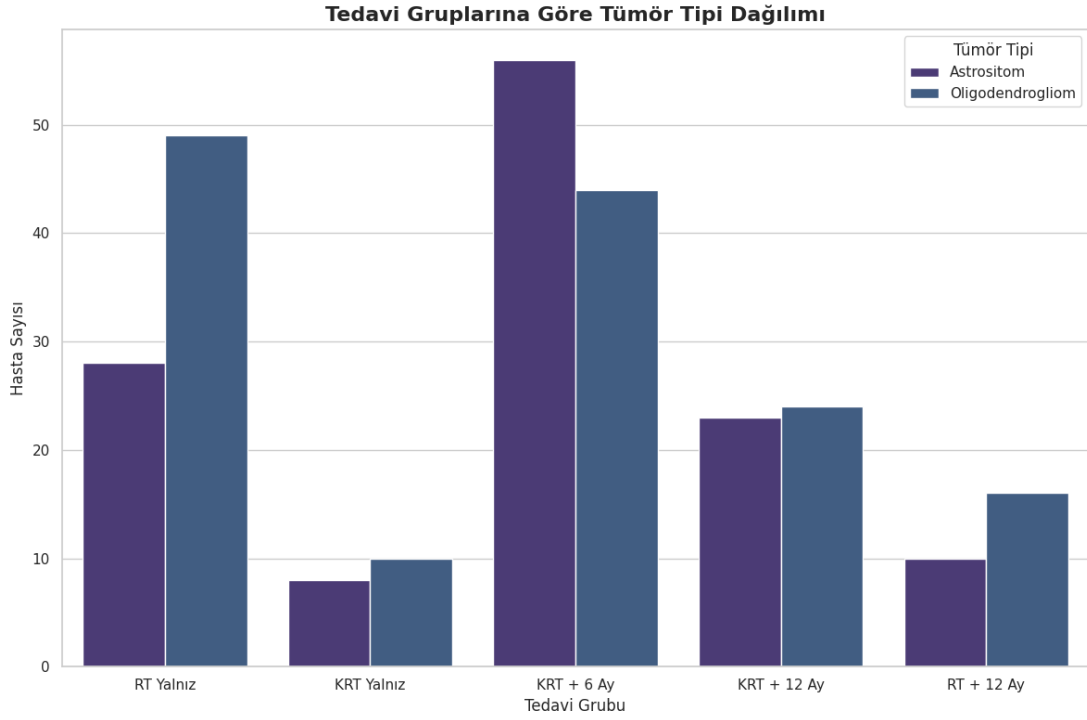
Tedavi gruplarına göre tümör grade dağılımı incelendiğinde, olguların %57,8'i ( $n=157$ ) WHO grade 2, %42,2'si ( $n=114$ ) grade 3 gliom olarak sınıflandırılmıştır. RT yalnız grubunda grade 2 oranı %70,1, grade 3 oranı %29,9; KRT yalnız grubunda %38,9 / %61,1; KRT + 6 ay adjuvan temozolomid grubunda %57,8 / %42,2; KRT + 12 ay grubunda %56,3 / %43,7; RT + 12 ay grubunda %34,6 / %65,4 oranında saptanmıştır.

Tedavi grupları arasında histolojik grade dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmiştir ( $p<0.001$ ; *Ki-Kare testi*). ( Şekil 4.3)



**Şekil 4.3.** Tedavi gruplarına göre tümör grade dağılımı

Tedavi gruplarına göre tümör tipi dağılımı incelendiğinde, astrositom ve oligodendrogliom oranlarının gruplar arasında farklılık gösterdiği saptanmıştır. RT yalnız grubunda 28 astrositom, 49 oligodendrogliom; KRT yalnız grubunda 8 astrositom, 10 oligodendrogliom; KRT + 6 ay grubunda 56 astrositom, 44 oligodendrogliom; KRT + 12 ay grubunda 23 astrositom, 24 oligodendrogliom; RT + 12 ay grubunda ise 10 astrositom ve 16 oligodendrogliom hastası yer almıştır. Tümör tipi dağılımında tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu belirlenmiştir (*Ki-Kare testi,  $p=0.106$* ). ( Şekil 4.4)



**Şekil 4.4.** Tedavi gruplarına göre tümör tipi dağılımı

Tedavi gruplarına göre genel sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağkalım (PFS) süreleri incelendiğinde, genel sağkalım açısından tüm tedavi gruplarında medyan süre hesaplanamamıştır. Bu durum, çalışma dönemi içerisinde ilgili gruplarda ölüm olaylarının istatistiksel olarak medyan değere ulaşacak düzeyde gerçekleşmemesi nedeniyle ortaya çıkmıştır.

RT yalnız grubunda progresyonsuz sağkalım süresi 86,54 ay (%95 GA: 71,89–100,96) olarak belirlenmiştir.

KRT yalnız grubunda progresyonsuz sağkalım süresi ise 52,04 ay (%95 GA: 12,19–132,80) olarak kaydedilmiştir.

KRT + 6 ay adjuvan temozolomid uygulanan grupta progresyonsuz sağkalım süresi 48,32 ay (%95 GA: 27,79–65,25) olarak saptanmıştır.

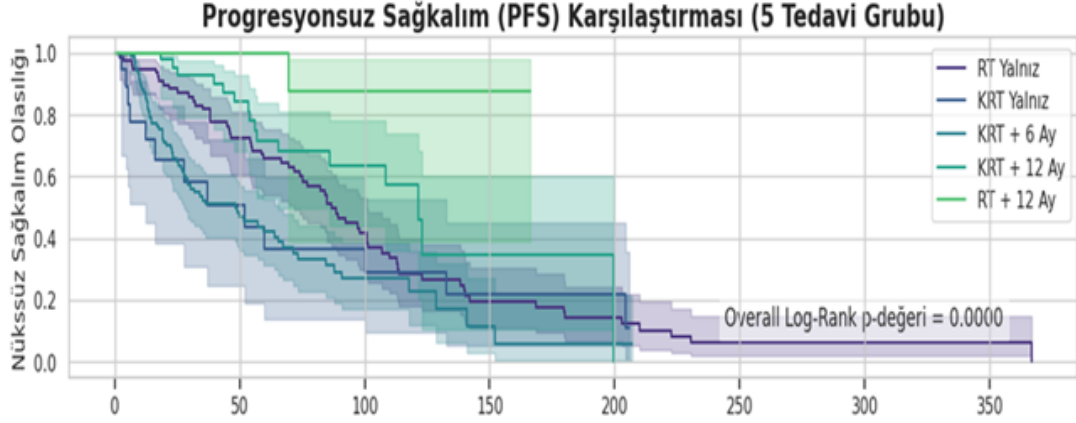
KRT + 12 ay grubunda progresyonsuz sağkalım süresi 121,63 ay (%95 GA: 65,54–199,49) olarak belirlenmiştir.

RT + 12 ay adjuvan temozolomid grubunda da genel sağkalım süresi hesaplanamamış, benzer şekilde olay sayısının yetersizliği medyan değerin oluşmasına izin vermemiştir. Bu grupta progresyonsuz sağkalım süresi de hesaplanamamış, ancak güven aralığının alt sınırı 69,42 ay olarak kaydedilmiştir. ( Tablo 4.2)

**Tablo 4.2.** Tedavi Gruplarına Göre Medyan Progresyonsuz Sağkalım ve Genel Sağkalım Süreleri

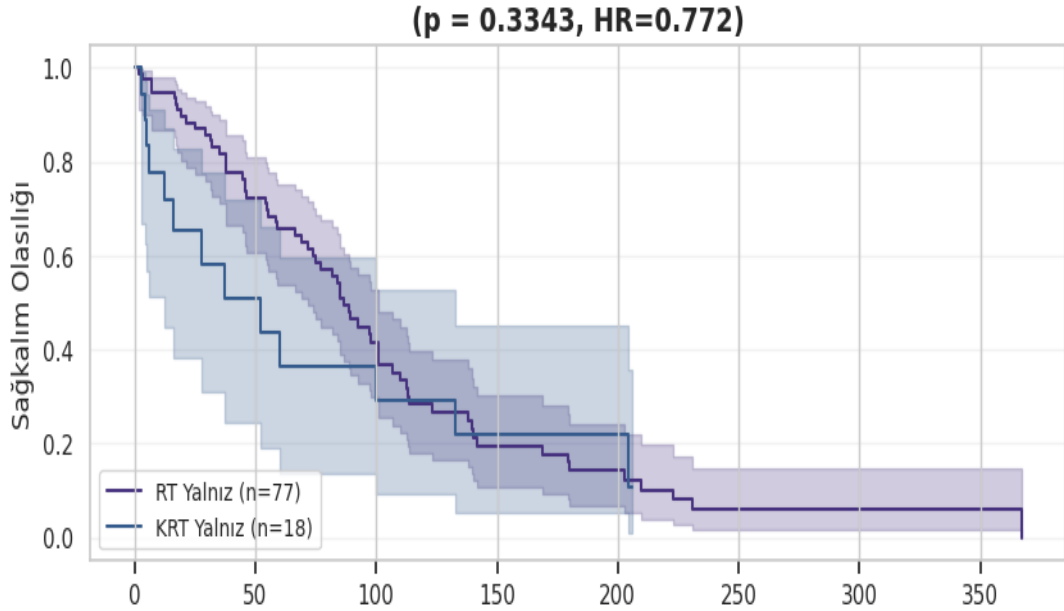
Tedavi Grubu	Sağkalım Tipi	Medyan Süre (Ay)	%95 GA Alt Sınır	%95 GA Üst Sınır	Not
RT Yalnız	Genel Sağkalım (OS)	Hesaplanamadı	221.73306	Hesaplanamadı	
RT Yalnız	Progresyonsuz Sağkalım (PFS)	86.54	71.88501	100.96	
KRT Yalnız	Genel Sağkalım (OS)	Hesaplanamadı	7.19507	Hesaplanamadı	
KRT Yalnız	Progresyonsuz Sağkalım (PFS)	52.04	12.18891	132.79	
KRT + 6 Ay	Genel Sağkalım (OS)	Hesaplanamadı	Hesaplanamadı	Hesaplanamadı	
KRT + 6 Ay	Progresyonsuz Sağkalım (PFS)	48.32	27.79	65.25	
KRT + 12 Ay	Genel Sağkalım (OS)	Hesaplanamadı	98.39	Hesaplanamadı	
KRT + 12 Ay	Progresyonsuz Sağkalım (PFS)	121.63	65.54	199.49	
RT + 12 Ay	Genel Sağkalım (OS)	Hesaplanamadı	Hesaplanamadı	Hesaplanamadı	
RT + 12 Ay	Progresyonsuz Sağkalım (PFS)	Hesaplanamadı	69.42	Hesaplanamadı	

Beş tedavi grubunun (RT Yalnız, KRT Yalnız, KRT + 6 Ay, KRT + 12 Ay ve RT + 12 Ay) progresyonsuz sağkalım (PFS) eğrileri Kaplan-Meier analizi ile karşılaştırılmıştır. Yapılan analiz sonucunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (Log-Rank  $p = 0.0000$ ) ( Şekil 4.5)



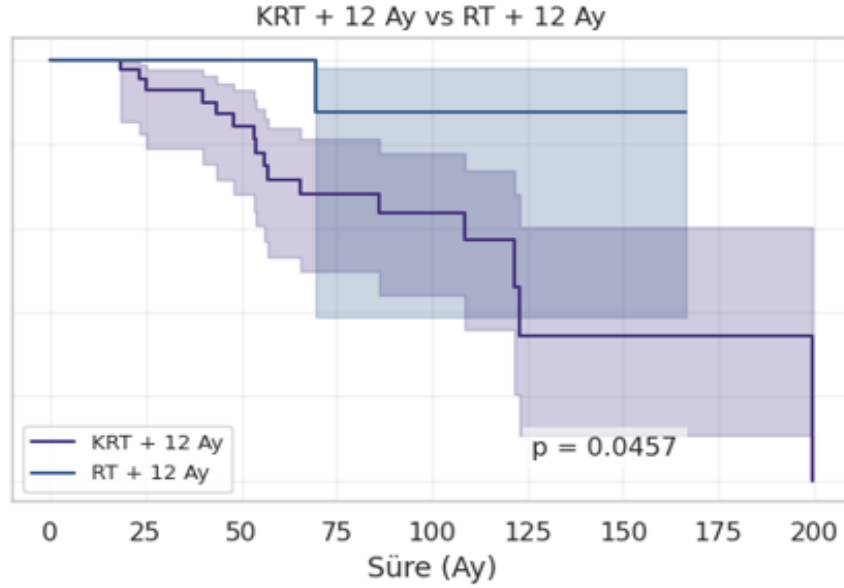
**Şekil 4.5.** Tedavi gruplarına göre progresyonsuz sağkalım (PFS) eğrilerinin karşılaştırması.

Yalnız radyoterapi (RT) ve yalnız konkomitant kemoradyoterapi (KRT) grupları arasında progresyonsuz sağkalım açısından fark saptanmamıştır ( $p=0.3343$ ). ( Şekil 4.6)



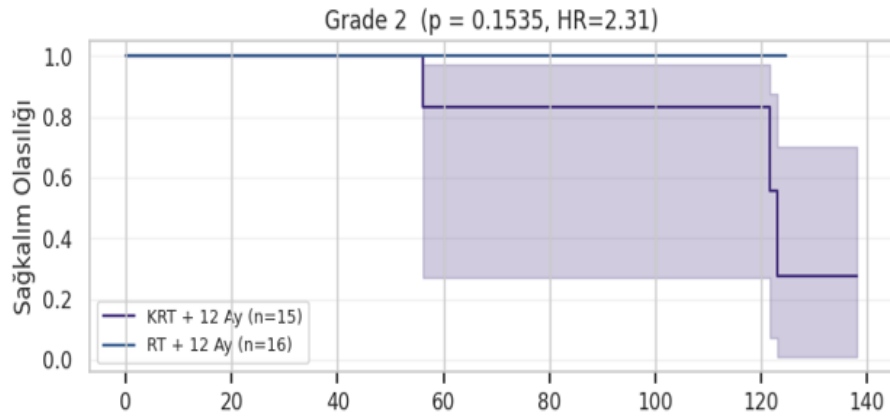
**Şekil 4.6.** RT yalnız vs KRT tedavisi uygulanan hastalarda progresyonsuz sağkalım eğrileri.

KRT + 12 ay adjuvan temozolomid tedavisi uygulanan hastalar ile RT + 12 ay adjuvan temozolomid tedavisi verilen hastaların progresyonsuz sağkalım analizinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (*log-rank*  $p=0.0457$ ). Kaplan–Meier eğrileri boyunca KRT + 12 ay grubunda progresyonsuz sağkalım RT + 12 ay grubuna göre daha düşük seyretmiştir. ( Şekil 4.7)



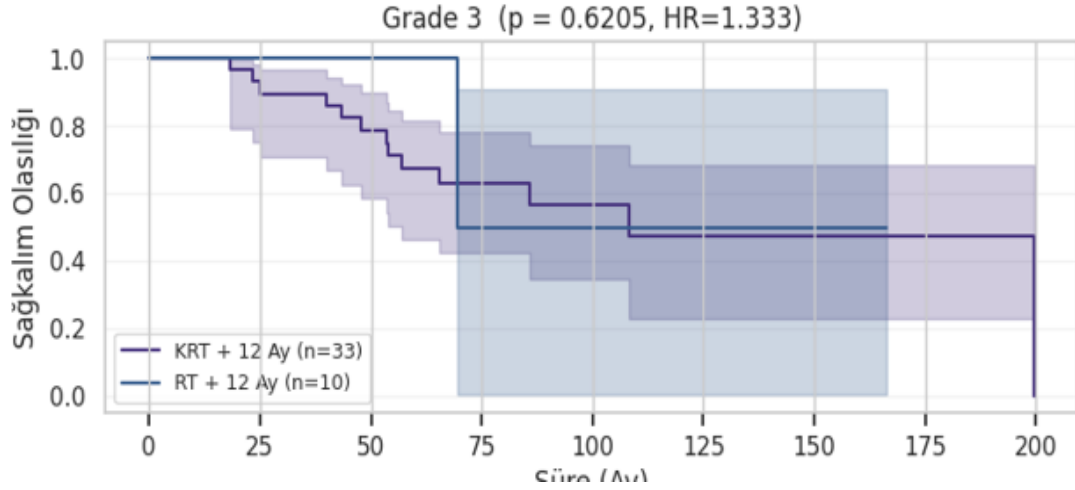
**Şekil 4.7.** KRT + 12 ay adjuvan ve RT + 12 ay adjuvan temozolomid tedavisi uygulanan hastalarda progresyonsuz sağkalım eğrileri.

Grade 2 tümörlerde KRT + 12 Ay ve RT + 12 Ay tedavi gruplarının progresyonsuz sağkalım süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p = 0.1535$ , HR = 2.31). ( Şekil 4.8)



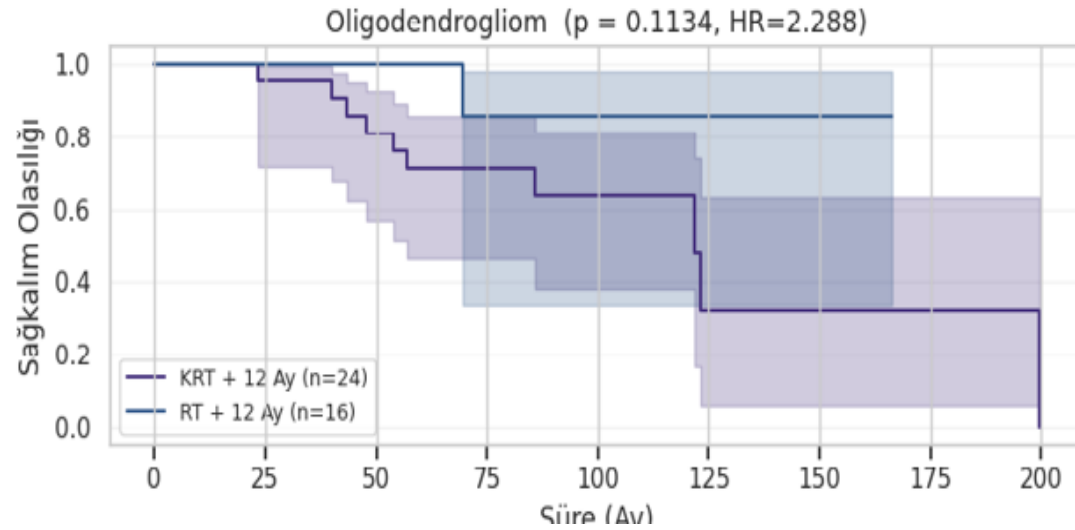
**Şekil 4.8.** Grade 2 Tümörlerde KRT + 12 Ay ve RT + 12 Ay Tedavi Gruplarının Progresyonsuz Sağkalım (PFS) Karşılaştırması”

Grade 3 tümörlerde KRT + 12 Ay ve RT + 12 Ay tedavi gruplarının progresyonsuz sağkalım süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p = 0.6205$ ,  $HR = 1.333$ ). ( Şekil 4.9)



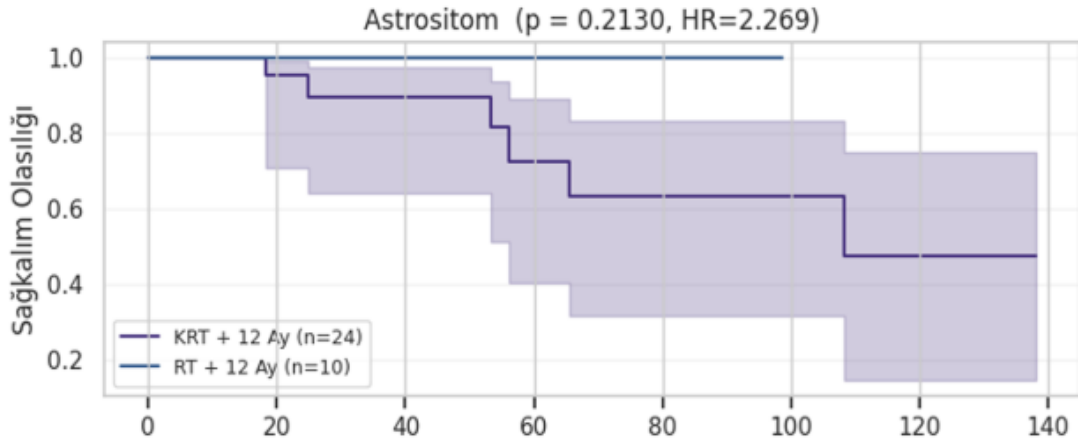
**Şekil 4.9.** Grade 3 Tümörlerde KRT + 12 Ay ve RT + 12 Ay Tedavi Gruplarının Progresyonsuz Sağkalım (PFS) Karşılaştırması”

Oligodendrogliom olgularında KRT + 12 Ay ve RT + 12 Ay tedavi grupları arasında progresyonsuz sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p = 0.1134$ ,  $HR = 2.288$ ). ( Şekil 4.10)



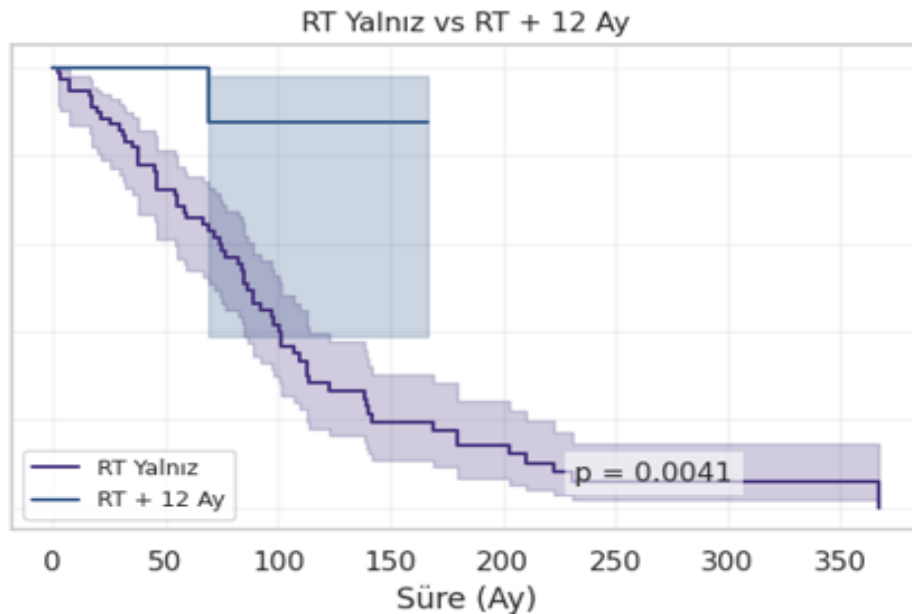
**Şekil 4.10.** Oligodendrogliom Alt Tipinde KRT + 12 Ay ve RT + 12 Ay Tedavi Gruplarının Progresyonsuz Sağkalım (PFS) Karşılaştırması

Astrositom olgularında KRT + 12 Ay ve RT + 12 Ay tedavi grupları arasında progresyonsuz sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p = 0.2130$ , HR = 2.269). ( Şekil 4.11)



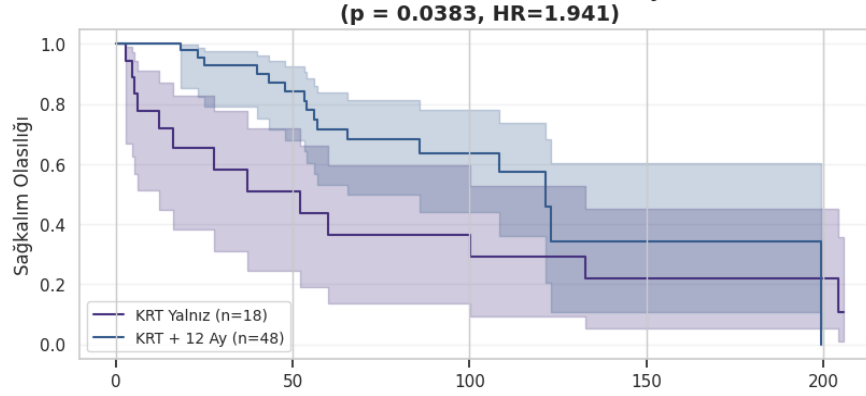
**Şekil 4.11.** Astrositom Alt Tipinde KRT + 12 Ay ve RT + 12 Ay Tedavi Gruplarının Progresyonsuz Sağkalım (PFS) Karşılaştırması

RT yalnız tedavi uygulanan hastalar ile RT + 12 ay adjuvan temozolomid tedavisi uygulanan hastaların progresyonsuz sağkalım analizinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $\log\text{-rank } p=0.0041$ ). Kaplan–Meier eğrileri, izlem süresi boyunca RT + 12 ay grubunda daha yüksek progresyonsuz sağkalım bulunduğunu göstermektedir. ( Şekil 4.12)



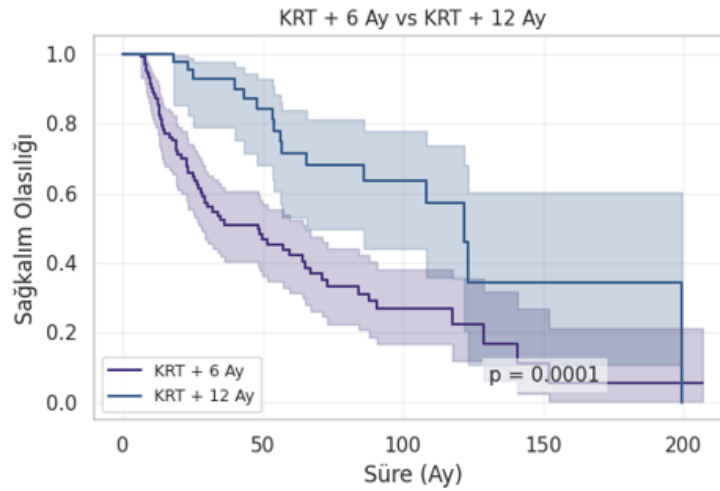
**Şekil 4.12.** RT yalnız ve RT + 12 ay adjuvan temozolomid tedavisi uygulanan hastalarda progresyonsuz sağkalım eğrileri.

Konkomitant kemoradyoterapi uygulanan hastalar ile konkomitant kemoradyoterapi sonrasında 12 ay adjuvan temozolomid tedavisi verilen hastaların progresyonsuz sağkalım analizinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (log-rank  $p=0.0383$ ). Kaplan–Meier eğrileri, izlem süresi boyunca konkomitant kemoradyoterapi + 12 ay adjuvan temozolomid grubunda daha yüksek progresyonsuz sağkalım bulunduğunu göstermektedir. ( Şekil 4.13)



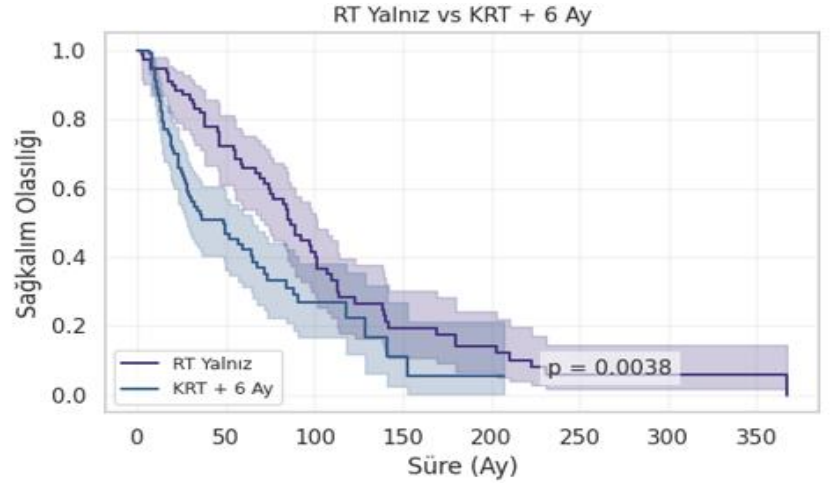
**Şekil 4.13.** KRT yalnız ve KRT + 12 ay adjuvan temozolomid tedavisi uygulanan hastalarda progresyonsuz sağkalım.

KRT + 6 ay adjuvan temozolomid tedavisi uygulanan hastalar ile KRT + 12 ay adjuvan temozolomid tedavisi alan hastaların progresyonsuz sağkalım analizinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (log-rank  $p=0.0001$ ). Kaplan–Meier eğrilerine göre KRT + 12 ay grubu, tüm izlem süresi boyunca daha yüksek progresyonsuz sağkalım göstermiştir. ( Şekil 4.14)



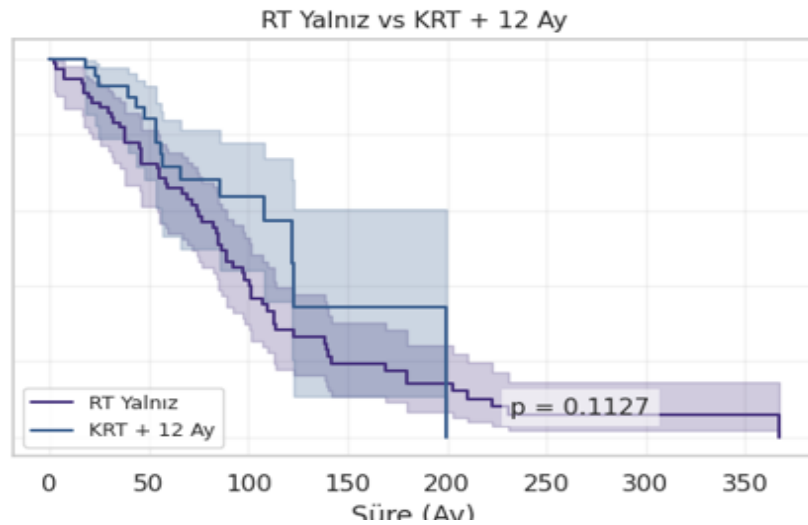
**Şekil 4.14.** KRT + 6 ay vs KRT + 12 ay adjuvan temozolomid tedavisi uygulanan hastalarda progresyonsuz sağkalım eğrileri.

RT yalnız ve KRT + 6 ay adjuvan temozolomid tedavisi uygulanan hastaların progresyonsuz sağkalım eğrileri karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $\log\text{-rank } p=0.0038$ ). Kaplan-Meier eğrileri, erken dönemden itibaren iki grup arasında ayrışma olduğunu ve KRT + 6 ay grubunda progresyon olaylarının daha erken gerçekleştiğini göstermektedir. (Şekil 4.15)



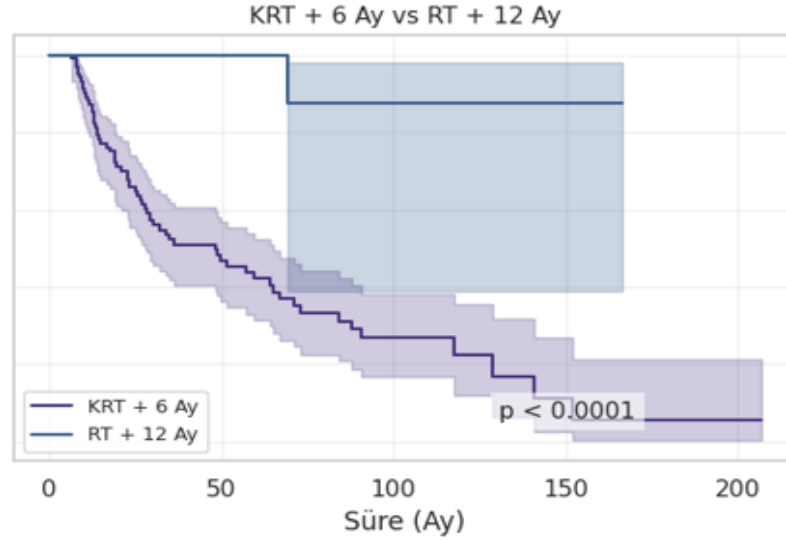
**Şekil 4.15.** RT yalnız vs KRT + 6 ay adjuvan temozolomid tedavisi uygulanan hastalarda progresyonsuz sağkalım eğrileri.

RT yalnız tedavi alan hastalar ile KRT + 12 ay adjuvan temozolomid tedavisi uygulanan hastaların progresyonsuz sağkalım analizinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $\log\text{-rank } p=0.1127$ ). Kaplan-Meier eğrileri boyunca progresyonsuz sağkalım birbirine yakın değerlerde seyretmiştir. (Şekil 4.16)



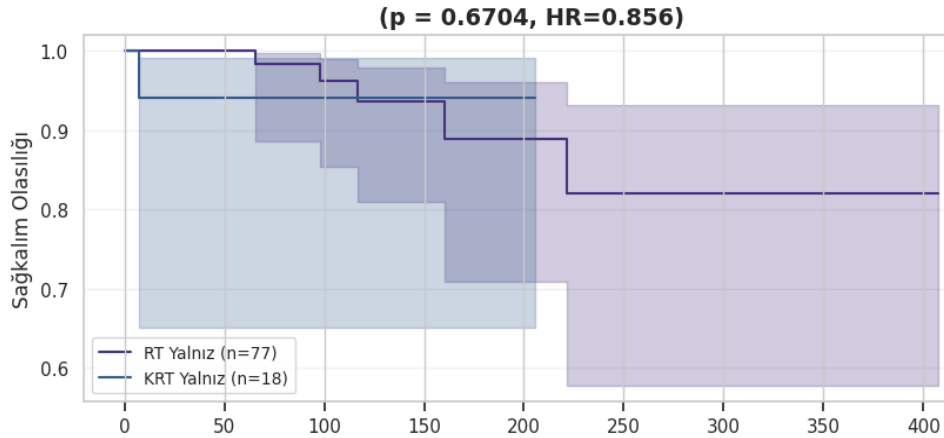
**Şekil 4.16.** RT yalnız ve KRT + 12 ay adjuvan temozolomid tedavisi uygulanan hastalarda progresyonsuz sağkalım.

KRT + 6 ay adjuvan temozolomid uygulanan hastalar ile RT + 12 ay adjuvan temozolomid tedavisi alan hastaların progresyonsuz sağkalım analizinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (*log-rank*  $p < 0.0001$ ). Kaplan–Meier eğrileri, takip süresinin tüm dönemlerinde RT + 12 ay grubunda progresyonsuz sağkalım daha yüksek olduğunu göstermektedir. ( Şekil 4.17)



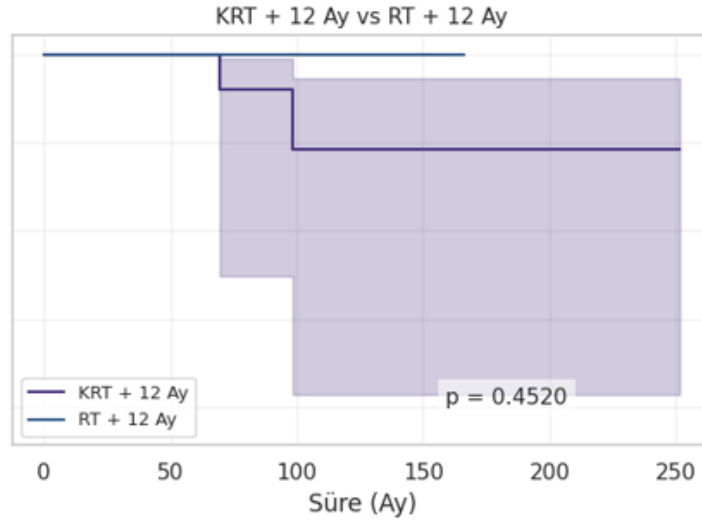
**Şekil 4.17.** KRT + 6 ay ve RT + 12 ay adjuvan temozolomid tedavilerinin progresyonsuz sağkalım eğrileri.

Yalnız radyoterapi tedavisi uygulanan hastalar ile konkomitant kemoradyoterapi tedavisi uygulanan hastaların genel sağkalım analizinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (*log-rank*  $p = 0.6704$ ). Kaplan–Meier eğrileri, her iki tedavi grubunda da benzer genel sağkalım oranları olduğunu göstermektedir. ( Şekil 4.18)



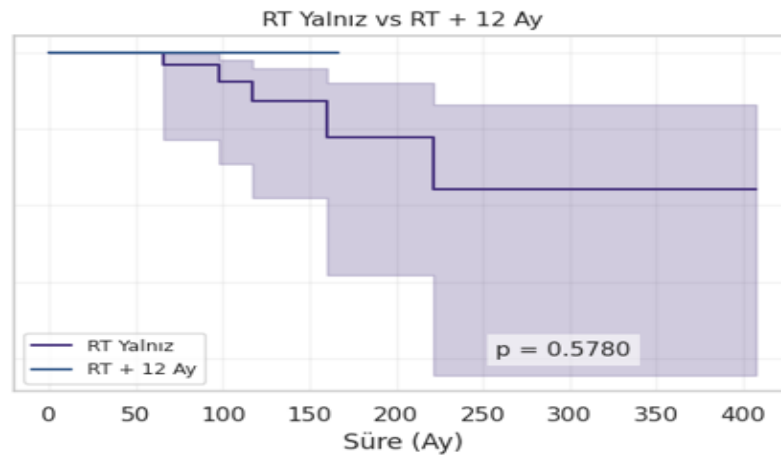
**Şekil 4.18.** RT yalnız ve KRT tedavisi uygulanan hastalarda genel sağkalım eğrileri.

KRT + 12 ay adjuvan temozolomid tedavisi uygulanan hastalar ile RT + 12 ay adjuvan temozolomid tedavisi verilen hastaların genel sağkalım analizinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $\log\text{-rank } p=0.4520$ ). İzlem boyunca genel sağkalım olasılıkları iki grupta da benzer düzeylerde seyretmiştir. (Şekil 4.19)



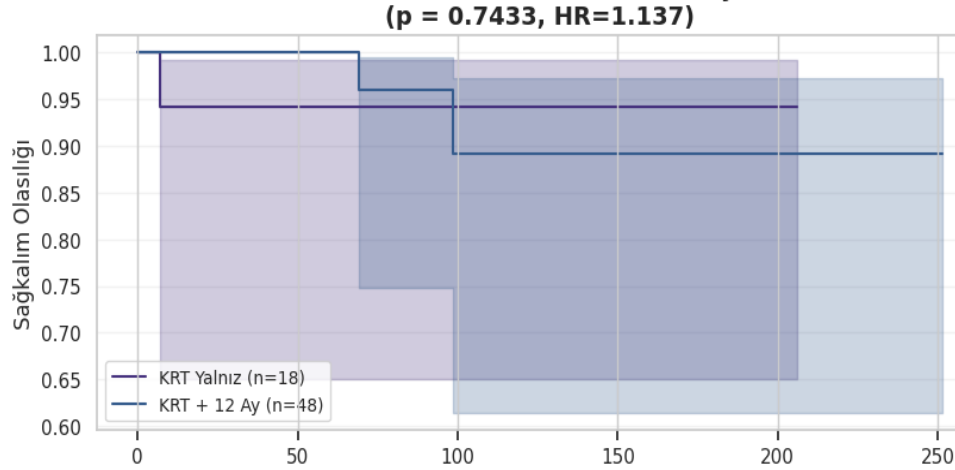
**Şekil 4.19.** KRT + 12 ay ve RT + 12 ay adjuvan temozolomid tedavileri uygulanan hastalarda genel sağkalım eğrileri.

RT yalnız tedavisi uygulanan hastalar ile RT + 12 ay adjuvan temozolomid tedavisi verilen hastaların genel sağkalım analizinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $\log\text{-rank } p=0.5780$ ). Genel sağkalım olasılıkları izlem süresi boyunca her iki grupta da benzer düzeylerde seyretmiştir. (Şekil 4.17)



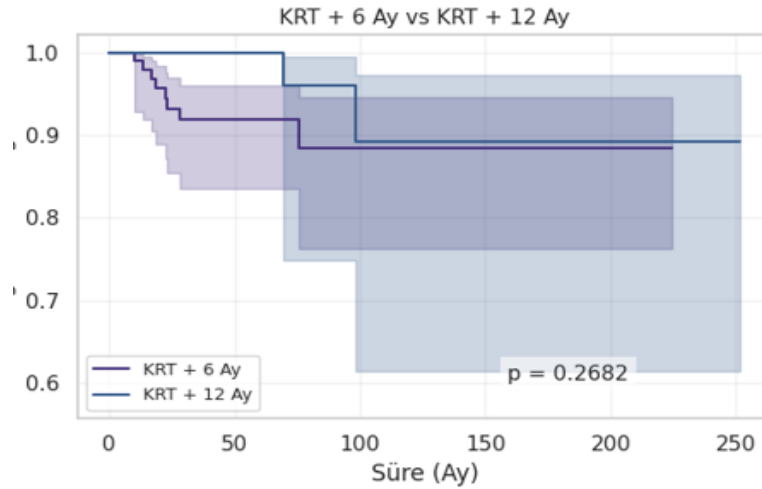
**Şekil 4.20.** RT yalnız ve RT + 12 ay adjuvan temozolomid tedavisi uygulanan hastaların genel sağkalım eğrileri.

Konkomitant kemoradyoterapi uygulanan hastalar ile konkomitant kemoradyoterapi sonrası 12 ay adjuvan temozolomid tedavisi verilen hastaların genel sağkalım analizinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (log-rank  $p=0.7433$ ). Kaplan–Meier eğrileri, her iki grupta genel sağkalım oranlarının benzer seyrettiğini göstermektedir.. ( Şekil 4.21)



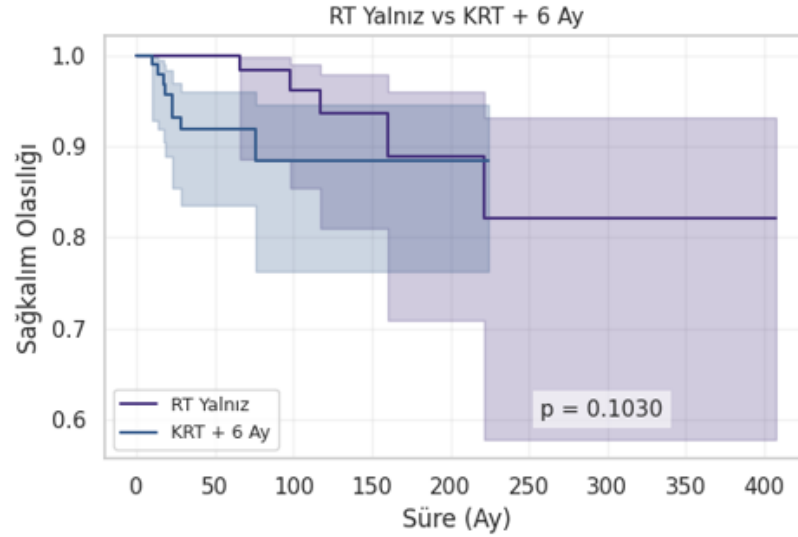
**Şekil 4.21.** KRT yalnız ve KRT + 12 ay adjuvan temozolomid tedavisi uygulanan hastalarda genel sağkalım eğrileri.

KRT + 6 ay adjuvan temozolomid tedavisi uygulanan hastalar ile KRT + 12 ay adjuvan temozolomid tedavisi alan hastaların genel sağkalım analizinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (log-rank  $p=0.2682$ ). Genel sağkalım olasılıkları, izlem süresi boyunca her iki grupta da benzer seyir göstermiştir. ( Şekil 4.22)



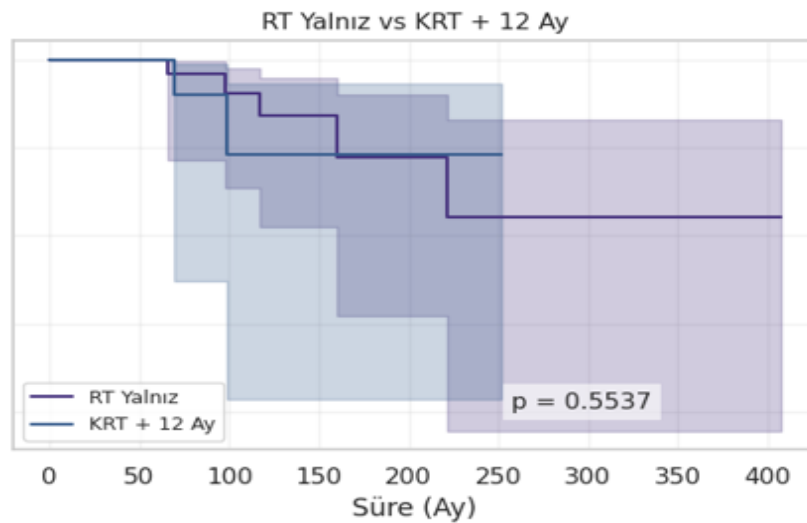
**Şekil 4.22.** KRT + 6 ay ve KRT + 12 ay adjuvan temozolomid tedavilerinin genel sağkalım eğrileri.

RT yalnız tedavi alan hastalar ile KRT + 6 ay adjuvan temozolomid tedavisi uygulanan hastaların genel sağkalım analizinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $\log\text{-rank } p=0.1030$ ). Gruplar arasında genel sağkalım olasılıkları izlem süresi boyunca benzer düzeylerde seyretmiştir. ( Şekil 4.23)



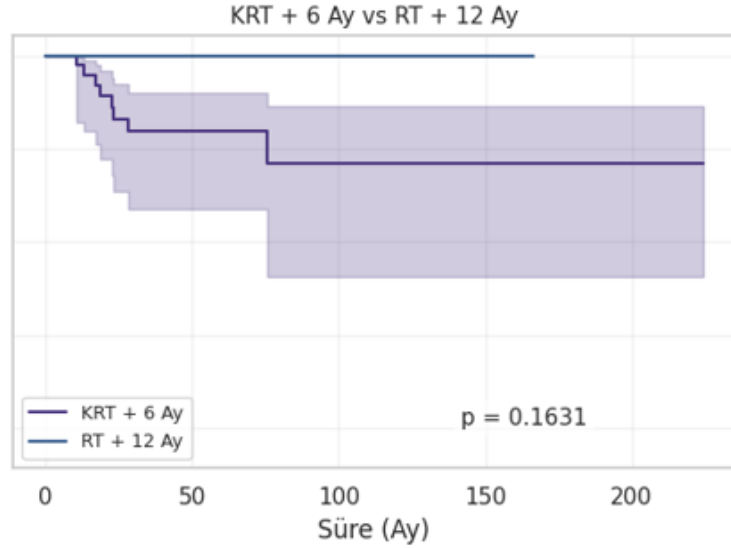
**Şekil 4.23.** RT yalnız ve KRT + 6 ay adjuvan temozolomid tedavisi uygulanan hastalarda genel sağkalım eğrileri.

RT yalnız tedavi alan hastalar ile KRT + 12 ay adjuvan temozolomid tedavisi uygulanan hastaların genel sağkalım analizinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $\log\text{-rank } p=0.5537$ ). Genel sağkalım olasılıklarının izlem süresi boyunca benzer seyrettiği görülmüştür. ( Şekil 4.24)



**Şekil 4.24.** RT yalnız ve KRT + 12 ay adjuvan temozolomid tedavisi uygulanan hastalarda genel sağkalım eğrileri.

KRT + 6 ay adjuvan temozolomid tedavisi uygulanan hastalar ile RT + 12 ay adjuvan temozolomid tedavisi verilen hastaların genel sağkalım analizinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $\log\text{-rank } p=0.1631$ ). Genel sağkalım olasılıkları, izlem süresi boyunca iki grupta da benzer düzeyde seyretmiştir. (Şekil 4.25)



**Şekil 4.25.** KRT + 6 ay ve RT + 12 ay adjuvan temozolomid tedavisi uygulanan hastalarda genel sağkalım eğrileri.

Tedavi gruplarına göre hematolojik yan etkiler değerlendirildiğinde, hastane yatışı gereksinimi toplam %4,1 (n=11) oranında görülmüş olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0.157$ ; *Ki-Kare*). RT yalnız grubunda hastaneye yatış izlenmezken, KRT yalnız grubunda %11,1, KRT + 6 ay temozolamid grubunda %4,9, KRT + 12 ay temozolamid grubunda %4,2 ve RT + 12 ay temozolamid grubunda %7,7 oranında hastane yatışı gerçekleşmiştir.

Tedavi ilişkili nötropeni toplam %12,2 (n=33) hastada görülmüş olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ( $p=0.027$ ; *Ki-Kare*). Nötropeni sıklığı RT yalnız grubunda %2,6, KRT yalnız grubunda %16,7, KRT + 6 ay temozolamid grubunda %13,7, KRT + 12 ay temozolamid grubunda %16,7 ve RT + 12 ay temozolamid grubunda %23,1 olarak kaydedilmiştir. Nötropeni şiddet dereceleri incelendiğinde, Grade 1 nötropeni %8,1, Grade 2 nötropeni %1,8, Grade 3 nötropeni %1,8 ve Grade 4 nötropeni %0,7 oranında saptanmış; şiddet dağılımı açısından gruplar arasında istatistiksel fark bulunmamıştır ( $p=0.843$ ).

Tedavi ilişkili trombositopeni toplam %31,4 (n=85) hastada görülmüş olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0.178$ ; Ki-Kare). Trombositopeni sıklığı RT yalnız grubunda %20,8, KRT yalnız grubunda %38,9, KRT + 6 ay grubunda %33,3, KRT + 12 ay grubunda %39,6 ve RT + 12 ay grubunda %34,6 olarak kaydedilmiştir.

Trombositopeni dereceleri değerlendirildiğinde, Grade 1 trombositopeni %21,0, Grade 2 trombositopeni %7,7, Grade 3 trombositopeni %1,8 ve Grade 4 trombositopeni %0,7 oranında izlenmiş olup şiddet dağılımı açısından istatistiksel anlamlılık görülmemiştir ( $p=0.661$ ). (Tablo 4.3)

**Tablo 4.3.** Tedavi Gruplarına Göre Hematolojik Yan Etkiler, Şiddet Dereceleri ve Hastane Yatışları

Özellik	Toplam	RT Yalnız	KRT Yalnız	KRT + 6 Ay	KRT + 12 Ay	RT + 12 Ay	p-değeri
Hastane Yatışı							0.157 (Ki-Kare)
Var	11 (4.1%)	0 (0.0%)	2 (11.1%)	5 (4.9%)	2 (4.2%)	2 (7.7%)	
Yok	260 (95.9%)	77 (100%)	16 (88.9%)	97 (95.1%)	46 (95.8%)	24 (92.3%)	
Tedavi ilişkili Nötropeni							0.027 (Ki-Kare)
Var	33 (12.2%)	2 (2.6%)	3 (16.7%)	14 (13.7%)	8 (16.7%)	6 (23.1%)	
Yok	238 (87.8%)	75 (97.4%)	15 (83.3%)	88 (86.3%)	40 (83.3%)	20 (76.9%)	
Nötropeni Grade							0.843 (Ki-Kare)
Grade 1	22 (8.1%)	3 (3.9%)	2 (11.1%)	8 (7.8%)	5 (10.4%)	4 (15.4%)	
Grade 2	5 (1.8%)	0 (0.0%)	1 (5.6%)	1 (1.0%)	2 (4.2%)	1 (3.8%)	
Grade 3	5 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (2.9%)	1 (2.1%)	1 (3.8%)	
Grade 4	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Tedavi ilişkili Trombositopeni							0.178 (Ki-Kare)
Var	85 (31.4%)	16 (20.8%)	7 (38.9%)	34 (33.3%)	19 (39.6%)	9 (34.6%)	
Yok	186 (68.6%)	61 (79.2%)	11 (61.1%)	68 (66.7%)	29 (60.4%)	17 (65.4%)	
Trombositopeni Grade							0.661 (Ki-Kare)
Grade 1	57 (21.0%)	12 (15.6%)	6 (33.3%)	21 (20.6%)	12 (25.0%)	6 (23.1%)	
Grade 2	21 (7.7%)	3 (3.9%)	1 (5.6%)	9 (8.8%)	6 (12.5%)	2 (7.7%)	
Grade 3	5 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (2.9%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	
Grade 4	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (3.8%)	

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışma, düşük gradeli gliomlarda uygulanan adjuvan tedavi stratejilerinin klinik sonuçlara ve hematolojik toksisite profiline etkisini retrospektif olarak değerlendirmek amacıyla planlanmıştır. Bu kapsamda yalnız radyoterapi, yalnız konkomitan kemoradyoterapi, konkomitan kemoradyoterapi sonrası 6 ay adjuvan temozolomid, konkomitan kemoradyoterapi sonrası 12 ay adjuvan temozolomid ve radyoterapi sonrası 12 ay adjuvan temozolomid uygulanan hasta grupları karşılaştırmalı olarak analiz edilmiştir. Sağkalım parametreleri başta olmak üzere elde edilen klinik sonuçlar incelenmiş, tedavi grupları arasındaki olası farklılıklar araştırılmıştır. Bununla birlikte, yalnız konkomitan kemoradyoterapi uygulanan grupta hasta sayısının belirgin olarak az olması, bu alt grubun istatistiksel gücünü kısıtlamakta ve bu gruba ait sonuçların yorumlanmasında dikkatli olunmasını gerektirmektedir.

Düşük ve orta gradeli diffüz gliomların (WHO Grade 2–3) tedavi stratejisi, son on yılda moleküler sınıflamadaki gelişmeler doğrultusunda önemli ölçüde yeniden şekillenmiştir. Özellikle izositrat dehidrogenaz (IDH) mutasyonu ve 1p/19q kodelesyonu durumuna göre belirlenen alt tipler, günümüzde tedavi planlamasının merkezinde yer almakta; tedavinin temel hedefi tümör kontrolünün sağlanması yanı sıra nörokognitif fonksiyonların ve yaşam kalitesinin korunmasıdır (4). Tedavi sürecinin ilk basamağını maksimal güvenli cerrahi rezeksiyon oluşturur. Geniş rezeksiyon hem tanısal doğruluk sağlar hem de nüks riskini azaltarak genel sağkalımı uzatır (108). Cerrahi sonrası adjuvan tedavi kararı, hastanın yaşı, performans durumu, rezeksiyon durumu, tümör histolojisi ve moleküler özellikler dikkate alınarak verilmelidir.

IDH-mutant gliomlarda, cerrahi sonrası rezidü saptanması veya yüksek riskli olması durumunda tedavi yaklaşımı genellikle radyoterapi ve kemoterapi kombinasyonuna dayanmaktadır. 1p/19q kodelesyonu pozitif (oligodendrogliom) olgularda radyoterapi (RT) + adjuvan PCV (prokarbazin, lomustin, vinkristin) kombinasyonu olarak önerilmektedir. Bu yaklaşım, RTOG 9802 ve EORTC 26951 çalışmalarında sağkalım avantajı sağlamış; RT sonrası PCV uygulanan grupta medyan genel sağkalımın yalnızca RT alanlara göre yaklaşık iki kat uzadığı gösterilmiştir (8).

NCCN 2024 kılavuzuna göre ise Grade 2 astrositom, ve Grade 2–3 oligodendrogliom hastalarında PCV'nin yerine adjuvan temozolomid (TMZ) eklenmesi de uygun bir alternatif olarak değerlendirilmektedir.

IDH-mutant Grade 3 astrositom olgularında ise radyoterapi ardından adjuvan temozolomid uygulaması güncel olarak standart yaklaşımdır. Bu strateji, EORTC 26053/CATNON çalışmasıyla güçlü biçimde doğrulanmış; EORTC tarafından yürütülen CATNON çalışması, 1p/19q kodelasyonu bulunmayan grade 3 astrositomlarda temozolomid (TMZ) tedavisinin zamanlamasını değerlendiren en kapsamlı faz III randomize klinik araştırmadır. Çalışmada, 2007–2015 yılları arasında 137 merkezden toplam 751 hasta dahil edilmiştir. Tüm hastalara standart radyoterapi uygulanmış ve ardından dört ana tedavi koluna randomize edilmiştir: yalnız radyoterapi, radyoterapiye eşzamanlı (konkomitant) temozolomid, radyoterapi sonrası adjuvan temozolomid, ve hem eşzamanlı (konkomitant) hem adjuvan temozolomid uygulaması şeklindedir. Çalışmanın primer sonlanım noktası genel sağkalım (OS), sekonder sonlanım noktası ise progresyonsuz sağkalım (PFS) olarak belirlenmiştir. Adjuvan temozolomid eklenen kollar, adjuvan tedavi verilmeyen kollarla (kollar karşılaştırıldığında anlamlı bir sağkalım avantajı göstermiştir: medyan OS 82,3 ay iken, adjuvan TMZ almayan grupta 46,9 ay bulunmuştur (HR 0,64; 95 % GA 0,52–0,79;  $p < 0,0001$ ). Benzer şekilde, medyan PFS adjuvan TMZ ile 77 ay, kontrol grubunda 34 ay olarak saptanmıştır (HR 0,48;  $p < 0,0001$ ). Buna karşın, konkomitant temozolomid uygulamasının tek başına ne progresyonsuz sağkalım (PFS) ne de genel sağkalım (OS) üzerinde anlamlı bir katkısı gösterilememiştir. Konkomitant kolunda medyan PFS 42,8 ay, konkomitant uygulanmayan kolunda ise 19,0 ay olarak bildirilmiş, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ). Benzer şekilde, medyan OS değerleri 66,9 ay ve 60,4 ay olup, genel sağkalım açısından da anlamlı fark saptanmamıştır ( $p = 0,76$ ).<sup>(109)</sup>

Bu bilgiler ışığı altında çalışmamızda progresyonsuz sağkalım (PFS) analizleri, adjuvan temozolomid tedavisinin süresi ve uygulanma biçiminin hastalık seyrinde belirleyici olduğunu göstermektedir. Yalnız radyoterapi (RT) grubunda medyan PFS 86,5 ay (%95 GA: 71,9–101,0) olarak hesaplanırken, KRT + 6 ay adjuvan temozolomid uygulanan hastalarda medyan PFS 48,3 ay (%95 GA: 27,8–65,3), KRT

+ 12 ay idame temozolomid uygulanan grupta ise 121,6 ay (%95 GA: 65,5–199,5) olarak belirlenmiştir. RT + 12 ay adjuvan temozolomid uygulanan grupta ise çalışma süresince olguların yarısından fazlasında progresyon gözlenmediğinden medyan progresyonsuz sağkalım süresine ulaşılamamış, bu durum grup içi uzun PFS eğilimini yansıtmıştır . Bir diğer yaklaşım olarak da RT+ 12 ay adjuvan temozolomid tedavi modalitesi diğer adjuvan tedavi yaklaşımlarına göre daha güncel bir tedavi stratejisi olarak daha kısa takip süresine sahip olmasının medyana ulaşılamamasında etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Kaplan-Meier analizinde KRT + 12 ay temozolamid grubunun KRT + 6 ay temozolamid grubuna göre anlamlı derecede daha uzun progresyonsuz sağkalıma sahip olduğu saptanmıştır (p = 0,0001). Bu da adjuvan temozolomid süresinin uzatılmasının progresyonsuz sağkalım üzerindeki katkısını ortaya koymaktadır. Ayrıca RT + 12 ay temozolamid grubunun KRT + 12 ay temozolamid grubuna göre anlamlı biçimde daha uzun PFS'ye sahip olması (p = 0,0457) ek olarak yalnız radyoterapi (RT) ve yalnız konkomitant kemoradyoterapi (KRT) grupları arasında progresyonsuz sağkalım açısından fark saptanmamış olması (p=0.3343) eşzamanlı temozolomid uygulamasının progresyonsuz sağkalım açısından bağımsız bir belirleyici olmadığını desteklemektedir. Bu bulgu, CATNON (EORTC 26053/22054) çalışmasında da benzer biçimde ortaya konmuş olup, bizim çalışmamızda tüm alt gruplarda (grade 2-3 astrositom ve grade 2-3 oligodendrogliomlar) adjuvan temozolomid tedavisinin sağkalım üzerindeki temel katkısını sağladığı, buna karşın konkomitant tedavinin ek bir yarar getirmediği gösterilmiştir. (109)

Ayrıca RT yalnız grubunun KRT + 6 ay temozolamid grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha uzun PFS'ye sahip olması şaşırtıcı bir bulgudur (p < 0,05), bu grupta Grade 2 gliom oranının yüksekliğine ve bu tümörlerin daha indolan biyolojik seyrine bağlanabilir. RT grubundaki yüksek PFS değerleri, tedavi etkinliğinden çok, hasta popülasyonundaki düşük gradeli gliom oranının fazlalığı ile açıklanabilir. (8) RT'nin güncel NCCN ve EANO kılavuzlarında tek başına önerilen bir standart tedavi yaklaşımı olmadığı, ancak çalışmamızın retrospektif tasarımı gereği tarihsel dönem uygulamalarının bir yansıması olarak yer aldığı unutulmamalıdır. (15)

Sonuç olarak, çalışmamızda en uzun progresyonsuz sağkalım RT + 12 ay adjuvan temozolomid uygulanan hastalarda elde edilmiştir. Hem KRT + 12 ay temozolamid hem de RT + 12 ay temozolamid tedavilerinin 6 aylık adjuvan tedaviye göre daha iyi PFS sonuçları göstermesi, adjuvan temozolomid süresinin uzatılmasının progresyonsuz sağkalım açısından belirgin klinik katkı sağladığını göstermektedir. Aynı zamanda RT + 12 ay temozolamid tedavisinin KRT + 12 ay temozolamid tedavisine göre daha iyi PFS sonuçları göstermesi, konkomitant tedavinin progresyonsuz sağkalım açısından katkı sağlamadığını göstermektedir. Bu bulgular, CATNON çalışmasında bildirilen sonuçlarla paralellik göstermekte ve adjuvan temozolomid tedavisinin süreye bağlı etkinliğini güçlü biçimde desteklemektedir.(109)

Bu çalışmada tüm tedavi kollarında medyan OS hesaplanamamıştır; izlem süresi boyunca gruplar arasında yapılan çiftli (log-rank) karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (tüm karşılaştırmalarda  $p>0.05$ ). Olay (ölüm) sayısının düşük ve sansür oranının yüksek olması, OS eğrilerinin olgunlaşmasını sınırlamıştır. Bu bulgu, düşük gradeli /diffüz gliomlarda OS farkının PFS'ye kıyasla daha güç ortaya çıkması yönündeki literatür deneyimiyle uyumlu olabilir. EANO kılavuzları özellikle IDH-mutant/1p19q-kodelesyon durumu gibi moleküler belirteçlere bağlı olarak sağkalım sürelerinin geniş bir yelpazede değişebildiğini; bu nedenle OS uç noktasının, tek basamaklı tedavi farklarını yakalamada çoğu zaman daha uzun izlem gerektirdiğini vurgular. (6)

Özetle, bizim çalışmamızda da OS bakımından gruplar arasında anlamlı fark görülmemesi; düşük olay sayısı, uzun doğal seyir, tedavi sonrası kurtarma seçenekleri ve moleküler/klinik heterojenite ile uyumlu olarak değerlendirilebilir.

Bu çalışmada uygulanan tedavi protokollerinde, özellikle uzun süreli temozolomid içeren kolların hematolojik toksisite açısından daha belirgin risk taşıdığı görülmüştür. Nötropeni gelişiminde tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmesi ( $p=0.027$ ), temozolomidin kemik iliği baskılayıcı etkisi ile uyumlu bir bulgu olarak değerlendirilebilir. Literatürde de temozolomid kullanımına bağlı anemi, nötropeni ve trombositopeni gibi hematolojik yan etkilerin daha sık

bildirildiği ve bunların uzun süreli tedavilerde doz gecikmesi veya azaltma gerektirebildiği bildirilmektedir (110, 111)

Bununla birlikte, çalışmamızda trombositopeni oranlarında ve tedaviye bağlı hastane yatış gereksiniminde gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum, gözlenen hematolojik toksisitelerin klinik açıdan yönetilebilir düzeyde seyrettiğini, tedavi sürekliliğini bozacak derecede ağır bir toksik etki oluşturmadığını düşündürmektedir. Başka bir ifadeyle, daha yoğun temozolomid uygulamaları toksisiteyi artırırsa da, klinik gidişatı belirgin ölçüde olumsuz etkileyen bir tabloya dönüşmediği görülmektedir. Bu bulgu, düşük gradeli gliom hastalarında tedavi seçimi yapılırken toksisite ile klinik sonuç arasındaki dengeyi değerlendirme gerekliliğini desteklemektedir. Sonuç olarak, hematolojik toksisite artışı daha yoğun kemoterapi içeren protokollerde beklenen bir durum olmakla birlikte, bu artışın klinik sonuçlara ve hastane yatış oranına anlamlı düzeyde yansımamış olması, uygun hasta seçimi ile uzun dönem tedavilerin de güvenle uygulanabileceğini düşündürmektedir. Yine de uzun dönem yaşam kalitesi ve kumulatif toksisite riskleri nedeniyle tedavi kararlarında , yan etkiye göre değerlendirilen kişiselleştirilmiş yaklaşım önemini korumaktadır.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Hasta sayısının az olması, tek merkezde yürütölen bir çalışma olması, retrospektif yürütölmesi ve özellikle bazı tedavi kollarında takip sürelerinin diğer kollara göre kısa olması çalışmamızın en önemli kısıtlılıklarıdır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma, IDH-mutant düşük gradeli gliomlarda farklı adjuvan temozolomid sürelerinin klinik sonuçlara etkisini değerlendirmiştir. Bulgular, radyoterapi sonrası 12 ay adjuvan temozolomid tedavisinin, diğer tedavi yaklaşımlarına kıyasla en yüksek progresyonsuz sağkalım (PFS) değerine ulaştığını göstermiştir. Buna karşın, konkomitan kemoradyoterapi uygulamasının ek bir sağkalım yararı sağlamadığı saptanmıştır. Genel sağkalım (OS) açısından ise gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir.

Temozolomid tedavisine bağlı hematolojik toksisiteler (anemi, nötropeni, trombositopeni) en sık görülen yan etkiler olup, bu olaylar çoğunlukla hafif-orta düzeyde ve yönetilebilir nitelikte seyretmiştir. Bu durum, uzun süreli adjuvan tedavinin klinik olarak tolere edilebilir olduğunu desteklemektedir.

Bu sonuçlar, özellikle düşük gradeli olgularda, konkomitan tedavi yerine radyoterapi ve ardından 12 ay adjuvan temozolomid uygulamasının daha rasyonel bir yaklaşım olabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmanın retrospektif tasarımı, tek merkezli olması ve örneklem büyüklüğü çalışmayı sınırlamaktadır. Bu nedenle, düşük gradeli IDH-mutant gliomlarda tedavi yaklaşımlarını daha net biçimde tanımlayabilmek için geniş örneklemlili, çok merkezli ve prospektif çalışmaların yapılması büyük önem taşımaktadır. Böyle araştırmalar, hem moleküler belirteçlerin tedavi yanıtındaki rolünü hem de optimal adjuvan sürenin belirlenmesini sağlayarak klinik karar süreçlerine yön verecektir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, Patil N, Waite K, Kruchko C, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2012–2016. *Neuro-oncology*. 2019;21(Supplement\_5):v1-v100.
2. Wirsching H-G, Weller M. Glioblastoma. Malignant brain tumors: state-of-the-art treatment. 2016:265-88.
3. Weller M, Van Den Bent M, Hopkins K, Tonn JC, Stupp R, Falini A, et al. EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *The lancet oncology*. 2014;15(9):e395-e403.
4. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro-oncology*. 2021;23(8):1231-51.
5. Network CGAR. Comprehensive, integrative genomic analysis of diffuse lower-grade gliomas. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(26):2481-98.
6. Weller M, van den Bent M, Preusser M, Le Rhun E, Tonn JC, Minniti G, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nature reviews Clinical oncology*. 2021;18(3):170-86.
7. Pignatti F, Van Den Bent M, Curran D, Debruyne C, Sylvester R, Therasse P, et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(8):2076-84.
8. Shaw EG, Wang M, Coons SW, Brachman DG, Buckner JC, Stelzer KJ, et al. Randomized trial of radiation therapy plus procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy for supratentorial adult low-grade glioma: initial results of RTOG 9802. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(25):3065-70.
9. Cairncross G, Wang M, Shaw E, Jenkins R, Brachman D, Buckner J, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *Journal of clinical oncology*. 2013;31(3):337-43.
10. van den Bent MJ, Carpentier AF, Brandes AA, Sanson M, Taphoorn MJ, Bernsen HJ, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(18):2715-22.
11. Hegi ME, Diserens A-C, Gorlia T, Hamou M-F, De Tribolet N, Weller M, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(10):997-1003.
12. Mellingshoff IK, Van Den Bent MJ, Blumenthal DT, Touat M, Peters KB, Clarke J, et al. Vorasidenib in IDH1-or IDH2-mutant low-grade glioma. *New England Journal of Medicine*. 2023;389(7):589-601.

13. Fasano M, Pirozzi M, De Falco V, Miceli CC, Farese S, Zotta A, et al. Temozolomide based treatment in glioblastoma: 6 vs. 12 months. *Oncology Letters*. 2024;28(3):418.
14. Hwang K, Kim TM, Park C-K, Chang JH, Jung T-Y, Kim JH, et al. Concurrent and adjuvant temozolomide for newly diagnosed grade III gliomas without 1p/19q co-deletion: a randomized, open-label, phase 2 study (KNOG-1101 Study). *Cancer research and treatment: official journal of Korean Cancer Association*. 2020;52(2):505-15.
15. Weller M, Van Den Bent M, Tonn JC, Stupp R, Preusser M, Cohen-Jonathan-Moyal E, et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *The lancet oncology*. 2017;18(6):e315-e29.
16. Ostrom QT, Price M, Neff C, Cioffi G, Waite KA, Kruchko C, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2015–2019. *Neuro-oncology*. 2022;24(Supplement\_5):v1-v95.
17. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Rouse C, Chen Y, Dowling J, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007–2011. *Neuro-oncology*. 2014;16(suppl\_4):iv1-iv63.
18. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Vecchione-Koval T, Wolinsky Y, Kruchko C, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010–2014. *Neuro-oncology*. 2017;19(suppl\_5):v1-v88.
19. Miranda-Filho A, Piñeros M, Soerjomataram I, Deltour I, Bray F. Cancers of the brain and CNS: global patterns and trends in incidence. *Neuro-oncology*. 2017;19(2):270-80.
20. Evans D, Howard E, Giblin C, Clancy T, Spencer H, Huson S, et al. Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service. *American journal of medical genetics Part A*. 2010;152(2):327-32.
21. Evans DGR, Salvador H, Chang VY, Erez A, Voss SD, Schneider KW, et al. Cancer and central nervous system tumor surveillance in pediatric neurofibromatosis 1. *Clinical Cancer Research*. 2017;23(12):e46-e53.
22. Tabori U, Baskin B, Shago M, Alon N, Taylor MD, Ray PN, et al. Universal poor survival in children with medulloblastoma harboring somatic TP53 mutations. *Journal of clinical oncology*. 2010;28(8):1345-50.
23. Bouffet E, Larouche V, Campbell BB, Merico D, De Borja R, Aronson M, et al. Immune checkpoint inhibition for hypermutant glioblastoma multiforme resulting from germline biallelic mismatch repair deficiency. *Journal of clinical oncology*. 2016;34(19):2206-11.
24. Das A, Tabori U. Pediatric central nervous system cancer predisposition. *The Hereditary Basis of Childhood Cancer*: Springer; 2021. p. 23-54.

25. Franz DN, Belousova E, Sparagana S, Bebin EM, Frost M, Kuperman R, et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2013;381(9861):125-32.
26. Bainbridge MN, Armstrong GN, Gramatges MM, Bertuch AA, Jhangiani SN, Doddapaneni H, et al. Germline mutations in shelterin complex genes are associated with familial glioma. *Journal of the National Cancer Institute*. 2015;107(1):dju384.
27. Bellido F, Pineda M, Aiza G, Valdés-Mas R, Navarro M, Puente DA, et al. POLE and POLD1 mutations in 529 kindred with familial colorectal cancer and/or polyposis: review of reported cases and recommendations for genetic testing and surveillance. *Genetics in Medicine*. 2016;18(4):325-32.
28. Pilarski R. PTEN hamartoma tumor syndrome: a clinical overview. *Cancers*. 2019;11(6):844.
29. Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *New England journal of medicine*. 2009;360(8):765-73.
30. Pang Y, Chen X, Ji T, Cheng M, Wang R, Zhang C, et al. The chromatin remodeler ATRX: role and mechanism in biology and cancer. *Cancers*. 2023;15(8):2228.
31. Ghosh HS, Patel RV, Claus EB, Gonzalez Castro LN, Wen PY, Ligon KL, et al. Canonical amplifications and CDKN2A/B loss refine IDH1/2-mutant astrocytoma prognosis. *Neuro-Oncology*. 2025;27(4):993-1003.
32. Braganza MZ, Kitahara CM, Berrington de González A, Inskip PD, Johnson KJ, Rajaraman P. Ionizing radiation and the risk of brain and central nervous system tumors: a systematic review. *Neuro-oncology*. 2012;14(11):1316-24.
33. Prasad G, Haas-Kogan DA. Radiation-induced gliomas. *Expert review of neurotherapeutics*. 2009;9(10):1511-7.
34. Gupta S, Sharma RS, Singh R. Non-ionizing radiation as possible carcinogen. *International journal of environmental health research*. 2022;32(4):916-40.
35. Khuder SA, Mutgi AB, Schaub EA. Meta-analyses of brain cancer and farming. *American journal of industrial medicine*. 1998;34(3):252-60.
36. Holick CN, Giovannucci EL, Rosner B, Stampfer MJ, Michaud DS. Prospective study of cigarette smoking and adult glioma: dosage, duration, and latency. *Neuro-oncology*. 2007;9(3):326-34.
37. Cobbs CS, Harkins L, Samanta M, Gillespie GY, Bharara S, King PH, et al. Human cytomegalovirus infection and expression in human malignant glioma. *Cancer research*. 2002;62(12):3347-50.
38. Wang G-M, Cioffi G, Patil N, Waite KA, Lanese R, Ostrom QT, et al. Importance of the intersection of age and sex to understand variation in incidence and survival for primary malignant gliomas. *Neuro-oncology*. 2022;24(2):302-10.

39. McCarthy MM. Estradiol and the developing brain. *Physiological reviews*. 2008;88(1):91-134.
40. Kabat GC, Park Y, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Rohan TE. Reproductive factors and exogenous hormone use and risk of adult glioma in women in the NIH-AARP Diet and Health Study. *International journal of cancer*. 2011;128(4):944-50.
41. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *The lancet*. 2008;371(9612):569-78.
42. Kitahara CM, Gamborg M, Rajaraman P, Sørensen TI, Baker JL. A prospective study of height and body mass index in childhood, birth weight, and risk of adult glioma over 40 years of follow-up. *American journal of epidemiology*. 2014;180(8):821-9.
43. Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, Deltour I, Fisher JL, Langer CE, et al. The epidemiology of glioma in adults: a “state of the science” review. *Neuro-oncology*. 2014;16(7):896-913.
44. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, Von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta neuropathologica*. 2016;131(6):803-20.
45. Sejda A, Grajkowska W, Trubicka J, Szutowicz E, Wojdacz T, Kloc W, et al. WHO CNS5 2021 classification of gliomas: A practical review and road signs for diagnosing pathologists and proper patho-clinical and neuro-oncological cooperation. *Folia neuropathologica*. 2022;60(2):137-52.
46. Wesseling P, Capper D. WHO 2016 Classification of gliomas. *Neuropathology and applied neurobiology*. 2018;44(2):139-50.
47. Dang L, White DW, Gross S, Bennett BD, Bittinger MA, Driggers EM, et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. *Nature*. 2009;462(7274):739-44.
48. Jiao Y, Killela PJ, Reitman ZJ, Rasheed BA, Heaphy CM, De Wilde RF, et al. Frequent ATRX, CIC, FUBP1 and IDH1 mutations refine the classification of malignant gliomas. *Oncotarget*. 2012;3(7):709.
49. Eckel-Passow JE, Lachance DH, Molinaro AM, Walsh KM, Decker PA, Sicotte H, et al. Glioma groups based on 1p/19q, IDH, and TERT promoter mutations in tumors. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(26):2499-508.
50. Brat DJ, Aldape K, Colman H, Holland EC, Louis DN, Jenkins RB, et al. cIMPACT-NOW update 3: recommended diagnostic criteria for “Diffuse astrocytic glioma, IDH-wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV”. *Acta neuropathologica*. 2018;136(5):805-10.
51. Wick W, Roth P, Hartmann C, Hau P, Nakamura M, Stockhammer F, et al. Long-term analysis of the NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with PCV or temozolomide. *Neuro-oncology*. 2016;18(11):1529-37.

52. Cahill DP, Louis DN, Cairncross JG. Molecular background of oligodendroglioma: 1p/19q, IDH, TERT, CIC and FUBP1. *CNS oncology*. 2015;4(5):287-94.
53. Carstam L, Latini F, Solheim O, Bartek Jr J, Pedersen LK, Zetterling M, et al. Long-term follow up of patients with WHO grade 2 oligodendroglioma. *Journal of neuro-oncology*. 2023;164(1):65-74.
54. Nozzoli F, Rahmanzade R, Schmid S, Schweizer L, Schrimpf D, Friedel D, et al. Distinct molecular profile and outcome of oligodendroglioma, IDH-mutant, 1p/19q-codeleted, and TERT p-wildtype: A grade 1 oligodendroglioma of young patients? *Neuro-oncology*. 2025:noaf141.
55. Brennan CW, Verhaak RG, McKenna A, Campos B, Nounshmehr H, Salama SR, et al. The somatic genomic landscape of glioblastoma. *cell*. 2013;155(2):462-77.
56. Stupp R, Mason WP, Van Den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *New England journal of medicine*. 2005;352(10):987-96.
57. Lim M, Xia Y, Bettgowda C, Weller M. Current state of immunotherapy for glioblastoma. *Nature reviews Clinical oncology*. 2018;15(7):422-42.
58. You G, Sha Z-Y, Yan W, Zhang W, Wang Y-Z, Li S-W, et al. Seizure characteristics and outcomes in 508 Chinese adult patients undergoing primary resection of low-grade gliomas: a clinicopathological study. *Neuro-oncology*. 2011;14(2):230-41.
59. Carrete LR, Young JS, Cha S. Advanced imaging techniques for newly diagnosed and recurrent gliomas. *Frontiers in Neuroscience*. 2022;16:787755.
60. Law M, Yang S, Wang H, Babb JS, Johnson G, Cha S, et al. Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *American journal of neuroradiology*. 2003;24(10):1989-98.
61. Reifenberger G, Wirsching H-G, Knobbe-Thomsen CB, Weller M. Advances in the molecular genetics of gliomas—implications for classification and therapy. *Nature reviews Clinical oncology*. 2017;14(7):434-52.
62. Sanai N, Berger MS. Surgical oncology for gliomas: the state of the art. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2018;15(2):112-25.
63. 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? *Journal of neurosurgery*. 2016;124(4):977-88.
64. Hamer PC, Witt D, Gil Robles S, Zwinderman AH, Duffau H, Berger MS. Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(20):2559-65.
65. Senft C, Bink A, Franz K, Vatter H, Gasser T, Seifert V. Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: a randomised, controlled trial. *The lancet oncology*. 2011;12(11):997-1003.

66. Molinaro AM, Hervey-Jumper S, Morshed RA, Young J, Han SJ, Chunduru P, et al. Association of maximal extent of resection of contrast-enhanced and non-contrast-enhanced tumor with survival within molecular subgroups of patients with newly diagnosed glioblastoma. *JAMA oncology*. 2020;6(4):495-503.
67. Duffau H. Introduction: From the Inhibition of Dogmas to the Concept of Personalized Management in Patients with Diffuse Low-Grade Gliomas. *Diffuse Low-Grade Gliomas in Adults: Springer*; 2017. p. 1-9.
68. Van den Bent M, Afra D, De Witte O, Hassel MB, Schraub S, Hoang-Xuan K, et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *The Lancet*. 2005;366(9490):985-90.
69. Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, Chakravarti A, Gilbert MR, Barger GR, et al. Radiation plus procarbazine, CCNU, and vincristine in low-grade glioma. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(14):1344-55.
70. Minniti G, De Pietro R, Armocida D, Zaccaro L. Radiation Oncology Treatments in Glioma Patients: From Standard Protocols to New Directions. *Neurosurgery's Frontline Role in Gliomas Treatment: Trends, Technologies and Treatments: Springer*; 2025. p. 239-54.
71. Makale MT, McDonald CR, Hattangadi-Gluth JA, Kesari S. Mechanisms of radiotherapy-associated cognitive disability in patients with brain tumours. *Nature Reviews Neurology*. 2017;13(1):52-64.
72. Zhang J, FG Stevens M, D Bradshaw T. Temozolomide: mechanisms of action, repair and resistance. *Current molecular pharmacology*. 2012;5(1):102-14.
73. Wick W, Weller M, Van Den Bent M, Sanson M, Weiler M, Von Deimling A, et al. MGMT testing—the challenges for biomarker-based glioma treatment. *Nature Reviews Neurology*. 2014;10(7):372-85.
74. Gilbert MR, Wang M, Aldape KD, Stupp R, Hegi ME, Jaeckle KA, et al. Dose-dense temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: a randomized phase III clinical trial. *Journal of clinical oncology*. 2013;31(32):4085-91.
75. Cairncross G, Macdonald D, Ludwin S, Lee D, Cascino T, Buckner J, et al. Chemotherapy for anaplastic oligodendroglioma. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Journal of Clinical Oncology*. 1994;12(10):2013-21.
76. Van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, Kros JM, Kouwenhoven MC, Delattre J-Y, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *Journal of clinical oncology*. 2013;31(3):344-50.
77. Konteatis Z, Artin E, Nicolay B, Straley K, Padyana AK, Jin L, et al. Vorasidenib (AG-881): a first-in-class, brain-penetrant dual inhibitor of mutant IDH1 and 2 for treatment of glioma. *ACS medicinal chemistry letters*. 2020;11(2):101-7.

78. Mellinshoff IK, Lu M, Wen PY, Taylor JW, Maher EA, Arrillaga-Romany I, et al. Vorasidenib and ivosidenib in IDH1-mutant low-grade glioma: a randomized, perioperative phase 1 trial. *Nature medicine*. 2023;29(3):615-22.
79. Mellinshoff IK, Ellingson BM, Touat M, Maher E, De La Fuente MI, Holdhoff M, et al. Ivosidenib in isocitrate dehydrogenase 1-mutated advanced glioma. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(29):3398-406.
80. de la Fuente MI, Colman H, Rosenthal M, Van Tine BA, Levacic D, Walbert T, et al. Olutasidenib (FT-2102) in patients with relapsed or refractory IDH1-mutant glioma: a multicenter, open-label, phase Ib/II trial. *Neuro-oncology*. 2023;25(1):146-56.
81. Natsume A, Arakawa Y, Narita Y, Sugiyama K, Hata N, Muragaki Y, et al. The first-in-human phase I study of a brain-penetrant mutant IDH1 inhibitor DS-1001 in patients with recurrent or progressive IDH1-mutant gliomas. *Neuro-oncology*. 2023;25(2):326-36.
82. Zhuang X, Pei HZ, Li T, Huang J, Guo Y, Zhao Y, et al. The molecular mechanisms of resistance to IDH inhibitors in acute myeloid leukemia. *Frontiers in Oncology*. 2022;12:931462.
83. Jain RK. Molecular regulation of vessel maturation. *Nature medicine*. 2003;9(6):685-93.
84. Plate KH, Scholz A, Dumont DJ. Tumor angiogenesis and anti-angiogenic therapy in malignant gliomas revisited. *Acta neuropathologica*. 2012;124(6):763-75.
85. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *Journal of clinical oncology*. 2009;27(28):4733-40.
86. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, Wefel JS, Blumenthal DT, Vogelbaum MA, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(8):699-708.
87. Batchelor TT, Mulholland P, Neyns B, Nabors LB, Campone M, Wick A, et al. Phase III randomized trial comparing the efficacy of cediranib as monotherapy, and in combination with lomustine, versus lomustine alone in patients with recurrent glioblastoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(26):3212-8.
88. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, Marcello J, Reardon DA, Quinn JA, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *Journal of clinical oncology*. 2007;25(30):4722-9.
89. van den Bent MJ, Brandes AA, Rampling R, Kouwenhoven MC, Kros JM, Carpentier AF, et al. Randomized phase II trial of erlotinib versus temozolomide or carmustine in recurrent glioblastoma: EORTC brain tumor group study 26034. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(8):1268-74.
90. Reardon DA, Nabors LB, Mason WP, Perry JR, Shapiro W, Kavan P, et al. Phase I/randomized phase II study of afatinib, an irreversible ErbB family blocker, with or without protracted temozolomide in adults with recurrent glioblastoma. *Neuro-oncology*. 2015;17(3):430-9.

91. Van Den Bent M, Eoli M, Sepulveda JM, Smits M, Walenkamp A, Frenel J-S, et al. INTELLANCE 2/EORTC 1410 randomized phase II study of Depatux-M alone and with temozolomide vs temozolomide or lomustine in recurrent EGFR amplified glioblastoma. *Neuro-oncology*. 2020;22(5):684-93.
92. Breen WG, Dixon JG, Anderson SK, Sarkaria JN, Brown PD, Yan ES, et al. Final report on North Central Cancer Treatment Group N0877 (alliance): A phase II randomized, placebo-controlled trial of chemoradiotherapy with or without dasatinib for glioblastoma. *Neuro-oncology*. 2025:noaf156.
93. Lombardi G, De Salvo GL, Brandes AA, Eoli M, Rudà R, Faedi M, et al. Regorafenib compared with lomustine in patients with relapsed glioblastoma (REGOMA): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2019;20(1):110-9.
94. Quail DF, Joyce JA. The microenvironmental landscape of brain tumors. *Cancer cell*. 2017;31(3):326-41.
95. Reardon DA, Brandes AA, Omuro A, Mulholland P, Lim M, Wick A, et al. Effect of nivolumab vs bevacizumab in patients with recurrent glioblastoma: the CheckMate 143 phase 3 randomized clinical trial. *JAMA oncology*. 2020;6(7):1003-10.
96. Omuro A, Brandes AA, Carpentier AF, Idhah A, Reardon DA, Cloughesy T, et al. Radiotherapy combined with nivolumab or temozolomide for newly diagnosed glioblastoma with unmethylated MGMT promoter: An international randomized phase III trial. *Neuro-oncology*. 2023;25(1):123-34.
97. Platten M, Bunse L, Wick A, Bunse T, Le Cornet L, Harting I, et al. A vaccine targeting mutant IDH1 in newly diagnosed glioma. *Nature*. 2021;592(7854):463-8.
98. Brown CE, Alizadeh D, Starr R, Weng L, Wagner JR, Naranjo A, et al. Regression of glioblastoma after chimeric antigen receptor T-cell therapy. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(26):2561-9.
99. Chiocca EA, Smith KM, McKinney B, Palmer CA, Rosenfeld S, Lillehei K, et al. A phase I trial of Ad. hIFN- $\beta$  gene therapy for glioma. *Molecular Therapy*. 2008;16(3):618-26.
100. Nassiri F, Patil V, Yefet LS, Singh O, Liu J, Dang RM, et al. Oncolytic DNX-2401 virotherapy plus pembrolizumab in recurrent glioblastoma: a phase 1/2 trial. *Nature medicine*. 2023;29(6):1370-8.
101. Desjardins A, Gromeier M, Herndon JE, Beaubier N, Bolognesi DP, Friedman AH, et al. Recurrent glioblastoma treated with recombinant poliovirus. *New England journal of medicine*. 2018;379(2):150-61.
102. Park J-W, Turcan Ş. Epigenetic reprogramming for targeting IDH-mutant malignant gliomas. *Cancers*. 2019;11(10):1616.
103. May J-N, Golombek SK, Baues M, Dasgupta A, Drude N, Rix A, et al. Multimodal and multiscale optical imaging of nanomedicine delivery across the blood-brain barrier upon sonopermeation. *Theranostics*. 2020;10(4):1948.

104. Sulkowski PL, Corso CD, Robinson ND, Scanlon SE, Purshouse KR, Bai H, et al. 2-Hydroxyglutarate produced by neomorphic IDH mutations suppresses homologous recombination and induces PARP inhibitor sensitivity. *Science translational medicine*. 2017;9(375):eaal2463.
105. Capper D, Jones DT, Sill M, Hovestadt V, Schrimpf D, Sturm D, et al. DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. *Nature*. 2018;555(7697):469-74.
106. Ryken TC, McDermott M, Robinson PD, Ammirati M, Andrews DW, Asher AL, et al. The role of steroids in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *Journal of neuro-oncology*. 2010;96(1):103-14.
107. Pace A, Dirven L, Koekkoek JA, Golla H, Fleming J, Rudà R, et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guidelines for palliative care in adults with glioma. *The Lancet Oncology*. 2017;18(6):e330-e40.
108. Duffau H, Mandonnet E. The “onco-functional balance” in surgery for diffuse low-grade glioma: integrating the extent of resection with quality of life. *Acta neurochirurgica*. 2013;155(6):951-7.
109. Van den Bent MJ, Tesileanu CMS, Wick W, Sanson M, Brandes AA, Clement PM, et al. Adjuvant and concurrent temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma (CATNON; EORTC study 26053-22054): second interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2021;22(6):813-23.
110. Gerber DE, Grossman SA, Zeltzman M, Parisi MA, Kleinberg L. The impact of thrombocytopenia from temozolomide and radiation in newly diagnosed adults with high-grade gliomas. *Neuro-oncology*. 2007;9(1):47-52.
111. Zhou Y, Jia P, Fang Y, Zhu W, Gong Y, Fan T, et al. Comprehensive understanding of the adverse effects associated with temozolomide: a disproportionate analysis based on the FAERS database. *Frontiers in Pharmacology*. 2024;15:1437436.

## 8. EKLER

### EK-1: Veri Toplama Formu

Demografik veriler:

Hasta numarası

Cinsiyet

Yaş

Aile Öyküsü

Klinik ve Patolojik veriler:

Tanı Tarihi

Tanı Yaşı

Başlangıç Semptomları

Tümör Bölgesi lokalizasyonu (Frontal/Temporal/Parietal/Oksipital/Serebellum)

Tümör Lateralizasyonu ( Sağ /Sol / Orta Hat/Bilateral)

Tümör boyutu

ECOG

Tümör Tipi (Astrositom /Oligodendrogliom )

Grade

Nekroz ( Var/Yok)

Tedavi ve izleme ilgili veriler:

Cerrahi ( Var/Yok)

Cerrahi tarihi

Cerrahi tipi (Gross,Total/Subtotal)

Cerrahi sonrası rezidü ( Var / Yok)

Radyoterapi ( Var / Yok)

RT eşzamanlı Temozolamid ( Var / Yok)

İdame Temozolamid ( Var / Yok)

Nüks ( Var / Yok)

Nüks Tarihi

Hastanın Son Durumu ( Sağ / Exitus )

Hastanın son kontrol tarihi

Hastanın exitus tarihi