

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

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ ONKOLOJİ HASTANESİ MEDİKAL**  
**ONKOLOJİ VE RADYASYON ONKOLOJİSİ BÖLÜMLERİNE 2008-2017**  
**TARİHLERİ ARASINDA BAŞVURAN DÜŞÜK DERECELİ GLİAL TÜMÖR**  
**TANILI HASTALARIN KLİNOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ VE TEDAVİ**  
**SONUÇLARI**

**Araş. Grv. Dr. Serdar Ceylan**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA**  
**2018**



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

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ ONKOLOJİ HASTANESİ MEDİKAL**  
**ONKOLOJİ VE RADYASYON ONKOLOJİSİ BÖLÜMLERİNE 2008-2017**  
**TARİHLERİ ARASINDA BAŞVURAN DÜŞÜK DERECELİ GLİAL TÜMÖR**  
**TANILI HASTALARIN KLİNOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ VE TEDAVİ**  
**SONUÇLARI**

**Araş. Grv. Dr. Serdar Ceylan**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Olarak Hazırlanmıştır**

**Tez Danışmanı**  
**Prof. Dr. S. Ayşe Kars**

**ANKARA**  
**2018**

## TEŞEKKÜR

Sadece tez sürecinde değil her şartta, koşulsuz desteği ve katkısından dolayı eşim Dr. Çağlayan Merve Ayaz Ceylan'a,

Tez çalışmam sırasında yoluma ışık tutan, tez danışmanım, sevgili hocam S. Ayşe Kars'a,

Hacettepe Hastaneleri İç Hastalıkları Anabilim Dalı bünyesindeki tüm doktor arkadaşlarıma ve görevlilere,

Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Medikal Onkoloji Bilim Dalı'nın ve Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalının değerli hoca ve çalışanlarına teşekkürü borç bilirim.

## ÖZET

**Ceylan S., Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi Medikal Onkoloji ve Radyasyon Onkolojisi Bölümlerine 2008-2017 Tarihleri Arasında Başvuran Düşük Dereceli Glial Tümör Tanılı Hastaların Klinopatolojik Özellikleri Ve Tedavi Sonuçları. Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2018.** Düşük dereceli gliomlar genç yaşta tanı alan, malign dönüşüm potansiyeli olan, GS süresi 10 yıla yakın, nadir olarak görülen tümörlerdir. Son yıllarda tanısında ve tedavisinde moleküler düzeydeki değişiklikler önem kazanmıştır. Literatürde genellikle retrospektif çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmada DGG tanılı hastaların klinopatolojik özelliklerinin incelenmesi ve bunların sağkalım üzerine etkilerini görmek amaçlanmıştır. Bu amaçla 2008-2017 yılları arasında Medikal Onkoloji ve Radyasyon Onkolojisi bölümlerine başvuran 189 DGG tanılı hasta çalışmaya dahil edildi. Ortanca takip süresi 5.5 yıl (minimum 6 ay, maksimum 26.3 yıl) idi. Ortanca GS süresi 10.5 yıl (%95 GA 8.8-12.3), 5 yıllık GS oranı % 83, 10 yıllık GS oranı % 55 olarak görüldü. Tek değişkenli sağkalım analizinde oligoastrozitom alt tip GS süresi oligodendrogliom alt tip GS süresinden (p:0.002), alt tipi belirlenememiş DGG olan hastaların GS süresi I. ve II. derece tümörü olan hastaların GS süresinden (p:0.01) daha kısa olduğu görüldü. Cox-regresyon analizi ile çok değişkenli analizine göre GS'ı oligoastrozitom alt tipinin oligodendrogliom alt tipine göre (HR: 2.8, %95 GA: 1.1-6.8, p:0.026), alt tipi belirlenemeyen DGG'lerin I. ve II. derece tümörlere göre (HR: 23.9 %95 GA3.3-169.8) olumsuz etkilediği görüldü. Nüks çeşidi (p: 0.24), RT endikasyonu (p: 0.53) ve remisyon durumu (p: 0.089) ile sağkalım süresi arasında ilişki bulunmadı. Ortanca POS süresi 3.4 yıl (%95 GA 2,8-4.0) olarak bulundu. Tek değişkenli sağkalım analizinde alt tipi belirlenemeyen DGG hastalarının POS süresinin I. ve II. derece tümöre sahip olanlara göre POS süresinin daha kısa olduğu görüldü (p:0.001). IDH1 mutasyonu olması (p:0.001) ve TP53 mutasyonu yokluğunun (p:0.004) POS süresini uzattığı saptandı. Çok değişkenli sağkalım analizine göre IDH1 mutasyonu olmamasının POS süresinin kısalttığı görüldü (HR:29.2, % 95 GA: 3.2-264.6, p: 0.003). Nüks olan grupta ortanca NSS süresi 4.8 yıl (%95 GA 3.2-6.4) olarak görüldü.

Anahtar kelimeler: Düşük dereceli gliom, sağkalım, progresyon olmadan sağkalım

## ABSTRACT

**Clinopathologic Features and Treatment Results of Patients with Low Grade Glioma Tumor Apply to Hacettepe University Oncology Hospital, Department of Medical Oncology and Radiation Oncology, between 2008-2017, Thesis in Internal Medicine, Ankara, 2018.** Low-grade gliomas (LGG) are rare tumors that are diagnosed at young age, have potential for malignant transformation, and have overall survival (OS) close to 10 years. In recent years, molecular and molecular changes become more important in diagnosis and treatment. Retrospective studies are generally available in the literature. In this study, it was aimed to examine the clinopathological features of LGG patients and to see their effects on survival. For this aim, 189 LGG patients admitted to Medical Oncology and Radiation Oncology departments between 2008-2017 were included in the study. Median follow-up was 5.5 years (minimum 6 months, maximum 26.3 years). Median duration of OS was 10.5 years (95% CI 8.8-12.3), 5-year OS rate was 83%, and 10-year OS rate was 55%. In univariate survival analysis, OS of oligoastrocytoma was found to be shorter than OS of oligodendroglioma (p: 0.002), while patients with undetermined grade subtype tumors were shorter than those of GS patients with grade I and II tumors (p: 0.01). According to the multivariate analysis by Cox-regression analysis, OS of oligoastrocytoma subtype was lower than the oligodendroglioma subtype (HR: 2.8, 95% GA: 1.1-6.8, p: 0.026) and OS of undetermined grade subtype tumors was lower than grade I and II tumors (HR: 23.9 %95 GA3.3-169.8). Median duration of progression-free survival (PFS) was 3.4 years (95% CI 2.8-4.0). In univariate survival analysis, it was seen that PFS of the patients with undetermined grade subtype tumors was shorter than that of patients with grade I and II tumors (p: 0.001). Presence of IDH1 mutation (p: 0.001) and absence of TP53 mutation (p: 0.004) were associated longer PFS. According to multivariate survival analysis, the absence of IDH1 mutation shortened PFS (HR: 29.2, 95% CI: 3.2-264.6, p: 0.003). In the recurrent patients, median duration of post-recurrence survival was 4.8 years (95% CI 3.2-6.4).

Key words: Low grade glioma, survival, progression-free survival

**İÇİNDEKİLER**

<b>TEŞEKKÜR</b>	iii
<b>ÖZET</b>	iv
<b>ABSTRACT</b>	v
<b>İÇİNDEKİLER</b>	vi
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b>	viii
<b>TABLolar</b>	x
<b>ŞEKİLLER</b>	xi
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	4
2.1. Etiyopatogenez	4
2.2. Patoloji ve Sınıflama	5
2.2.1. Astrositomlar	9
2.2.1.1. Birinci Derece Astrositomlar	10
2.2.1.2. İkinci Derece Astrositomlar	10
2.2.2. Oligodendrogliomlar	10
2.3. Prognostik Faktörler	11
2.4. Semptomlar	13
2.5. Tanı Metodları	13
2.5.1. Görüntüleme	13
2.5.2. Cerrahi	15
2.5.3. Histopatoloji	15
2.5.4. Moleküler Patoloji	15
2.6. Tedavi Yöntemleri	16
2.6.1. Cerrahi	16
2.6.2. Radyoterapi	18
2.6.3. Kemoterapi	19
2.6.4. Kemoradyoterapi	21

2.6.5. Nüks Tedavisi	22
2.7. Takip	24
<b>3. BİREYLER VE YÖNTEM</b>	27
3.1. Bireyler	27
3.2. Çalışma Protokolü	27
3.3. İstatiksel Analizler	29
3.4. Araştırmanın Etik Yönü	29
<b>4. BULGULAR</b>	30
4.1. Hastaların Genel Demografik ve Klinik Özellikleri	30
4.2. Patolojik İnceleme Özellikleri	33
4.3. Hastaların Tedavi ve Hastalık Durumu Özellikleri	34
4.4. Hastaların Sağkalım Özellikleri	42
<b>5. TARTIŞMA</b>	55
<b>6. KISITLILIKLAR</b>	62
<b>7. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	63
<b>8. KAYNAKLAR</b>	65
<b>9. EKLER</b>	
Ek-1: Etik Kurul Onayı	



## SİMGELER VE KISALTMALAR

%	Yüzde
ATRX	Alfa Talasemi Mental Retardasyon
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CBRTUS	Amerikan Beyin Tümörü Kayıt Merkezi
CIC	Capicua Transkripsiyonel Represor
CTLA-4	Sitotoksik T Lenfosit İlişkili Antijen 4
DGG	Düşük Dereceli Gliom
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EGFR	Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
EORTC	Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Kurumu
FDG	<sup>18</sup> F- florodeoksiglukoz
FLAİR	Sıvı Baskılı İnversiyon Düzelmeleri
FUBP1	Far Upstream Element Bağlayıcı Protein 1
GA	Güven Aralığı
GS	Genel Sağlık
Gy	Gray
IDH	İsositrat Dehidrogenaz
KPS	Karnofsky Performans Skoru
KT	Kemoterapi
KRT	Kemoradyoterapi
MGMT	O <sup>6</sup> –metilguanin- DNA metiltransferaz
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
MTIC	İmidazol -4- Karboksamid
mTOR	Rapamisin Protein Kompleksinin Memeli Hedefi

N	Sayı
NF	Nörofibramatozis
NOS	Başka Şekilde Tanımlanmamış
NOTCH1	Nörojenik Lokus Notch Homolog Protein 1
NSS	Nüks Sonrası Sağkalım
OR	Odds Oranı
PCV	Prokarbazin/ Lamustin/ Vinkristin
PET-BT	Pozitron Emisyon Tomografi - Bilgisayarlı Tomografi
PD-1	Programlı Hücre Ölüm Proteini – 1
PD-L	Programlı Ölüm Ligandı
PIK3Ca	Fosfatidilinositol-4,5-bisfosfat 3-kinaz katalitik subunit alpha
PLCG1	Fosfolipaz C Gamma 1
POS	Progresyon Olmadan Sağkalım
PTEN	Fosfataz ve Tensin Homolog Protein
PTPN1	Protein Tirozin Fosfataz, Non-Reseptör Tip 1
RANO	Nöroonkolojide Yanıt Değerlendirme
RT	Radyoterapi
SS	Standart Sapma
TERT	Telomeraz Revers Transkriptaz
TP53	Tümör Protein 53

## TABLOLAR

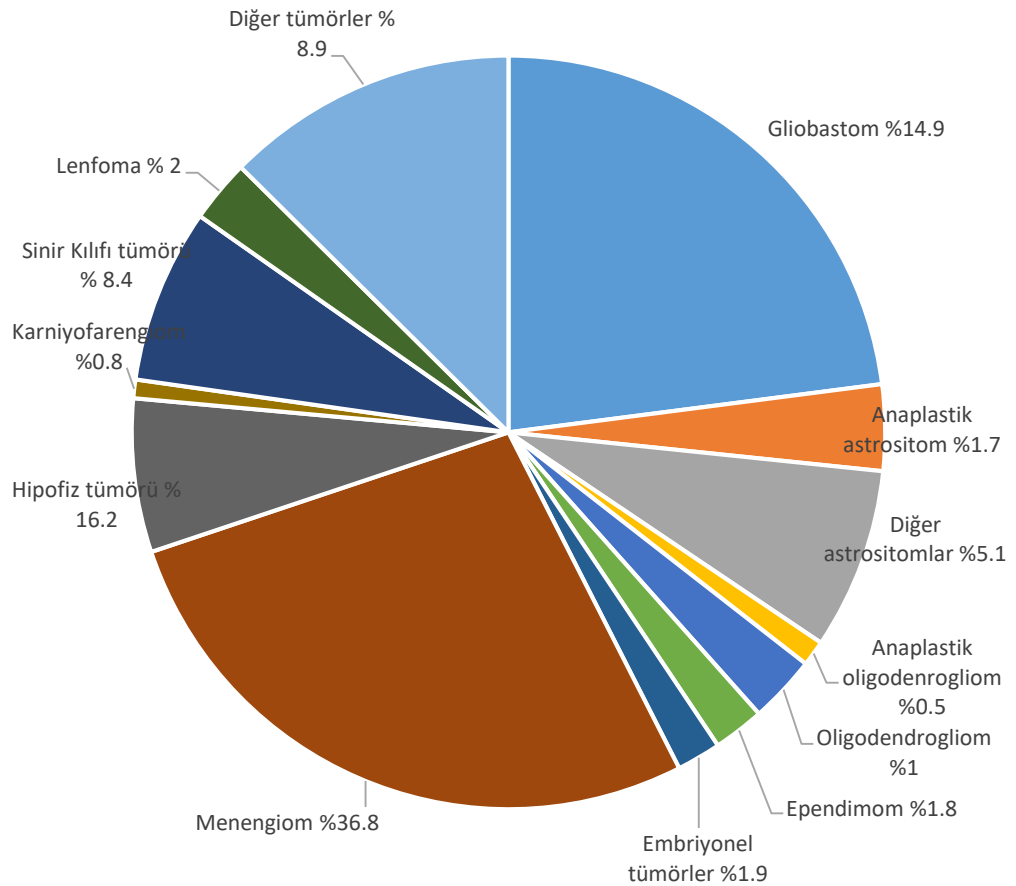
<b>Tablo</b>		<b>Sayfa</b>
2.1.	DSÖ 2007 sınıflamasına göre glial tümörler	7
2.2.	DSÖ 2016 sınıflamasına göre glial tümörler	8
2.3.	Düşük dereceli gliomların prognostik risk skor parametreleri	12
2.4.	Pignatti risk skoruna göre ortanca yaşam süreleri	12
2.5.	RANO kriterleri	25
4.1.	Hastaların demografik ve klinik özellikleri	32
4.2.	Patolojik inceleme özellikleri	33
4.3.	Alt tiplerdeki mutasyon özellikleri	34
4.4.	Hastaların tedavi ve hastalık durumu özellikleri	38
4.5.	Nüks ve remisyon durumu ile bazı değişkenlerin ilişkisi	39
4.6.	Nüks durumu ile ilişkili olan değişkenlerin risk değerlendirmeleri	41
4.7.	Remisyon durumu ile ilişkili olan değişkenlerin değerlendirilmeleri	41
4.8.	Nüks çeşidi ile bazı değişkenlerin ilişkisi	42
4.9.	Hastaların sağkalım analizleri	49
4.10.	Genel sağkalım ile ilişkili bulunan değişkenlerin incelenmesi	53
4.11.	Progresyon olmadan sağkalım ile ilişkili değişkenlerin incelenmesi	54
4.12.	Nüks sonrası sağkalım ile ilişkili değişkenlerin incelenmesi	54

**ŞEKİLLER**

<b>Şekil</b>		<b>Sayfa</b>
<b>1.1.</b>	MSS tümörlerinin dağılımı (CBRTUS 2010-2014)	1
<b>2.1.</b>	Moleküler değişikliklere göre DGG algoritması	9
<b>2.2.</b>	Düşük dereceli gliomlara yaklaşım algoritması	22
<b>2.3.</b>	Rekürren/ Progrese düşük dereceli gliomlara yaklaşım algoritması	24
<b>4.1.</b>	Bazı değişkenlerin genel sağkalım süresi ile ilişkileri	45
<b>4.2.</b>	Bazı değişkenlerin progresyon olmadan sağkalım süresi ile ilişkileri	47
<b>4.3.</b>	Bazı değişkenlerin nüks sonrası sağkalım süresi ile ilişkileri	48

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Beyin tümörleri; iyi huylu, yavaş büyüyen, otopsilerde tesadüfen tespit edilen tümörlerden hızlı büyüyüp aylar içinde ölüme sebep olabilecek derecede malign tümörlere kadar heterojen tümör grubunu içerir (1). Primer beyin tümörleri tüm kanserlerin %1.5'ini oluşturmaktadır (2). İntrakranial tümörlerin  $\frac{3}{4}$ 'ü primer tümör iken geriye kalanı ise metastatik tümörlerdir (3). Amerikan Beyin Tümörü Kayıt Merkezi kayıtlarına göre gliomlar beyin tümörlerinin %28'i, malign beyin tümörlerinin ise %80'idir (4). Merkezi sinir sistemi (MSS) tümörlerinin yıllık insidansı 10-17/100000 iken prevalansı ise 130.8/100000'dir. Erkeklerde insidans 7.7/100000, kadınlarda 5.4/100000'dir (3, 5). Erişkin popülasyonda primer beyin tümörleri tüm kanserler içinde 13.sıradadır. Primer beyin tümörleri, Türkiye'de sıklık olarak kadınlarda 9. sırada görülen tümör iken erkeklerde ise 10. sırada yer almaktadır (6).



Şekil 1.1. MSS tümörlerinin dağılımı (CBRTUS 2010-2014) (4)

Merkezi sinir sistemi tümörleri köken aldıkları hücre tipine ve bu hücrelerin histopatolojik özelliklerine göre tanımlanırlar. Gliomlar, glial hücrelerden köken alan nöroepitelyal tümörlerdir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2007 yılında merkezi sinir sistemi tümörlerini I ‘den (en düşük) IV’e (en yüksek) doğru derecelendirmiştir (7). Düşük dereceli gliomlar (DGG) DSÖ sınıflamasına göre I. ve II. derece olan tümörlerdir (7-9). Dünya Sağlık Örgütü 2016 yılında beyin tümörleri sınıflamasını tanımlanan moleküler değişikliklere göre yeniden düzenlemiştir. İzositrat dehidrogenaz 1 (IDH1), İzositrat dehidrogenaz 2 (IDH2), alfa talasemi/mental retardasyon (ATRX), tümör protein 53 (TP53) genlerindeki mutasyonlar ve 1p/19q kodelesyonu bu sınıflamada rol oynamıştır (10).

Düşük dereceli gliomlar genç popülasyonda daha sık görülen nadir tümörlerdir (11). Yıllar geçtikçe gliom insidansı artış göstermekte iken DGG insidansı stabil seyir göstermektedir. Avrupa kayıtlarında astrositomların insidansı 4.8/100000 iken oligodendrogliom insidansı 0.4/100000 olarak görülmektedir. Dördüncü dekat en fazla tanı konulan yaş aralığıdır. Erkekler kadınlardan daha sık etkilenmektedir (12, 13). Düşük dereceli gliomlar bütün primer beyin tümörlerinin yaklaşık %5’ini ve tüm glial tümörlerin %15’ini oluşturmaktadırlar (14, 15). Düşük dereceli gliomlarda genel olarak ortalama yaşam süresi tanı anından itibaren 10 yıldan kısa olmaktadır. Agresif tedavi ile ortanca genel sağkalım (GS) süresi 13 yıla kadar uzayabilmektedir (16). Genel sağkalımın artmasıyla tedavi seçiminde ve hastanın takibinde yaşam kalitesini iyileştirmek önem kazanmaktadır (17).

Düşük dereceli gliomlar en sık frontal lobda yerleşirler. En sık semptom ise nöbettir. Yavaş büyümeleri nedeni ile nörolojik defisit sık görülmez (12, 14, 15, 18).

Düşük dereceli gliomların etiyolojisi net olarak bilinmemektedir. Etiyolojiye yönelik çeşitli teoriler ve hipotezler mevcuttur. Bunlar fonksiyonel teori, hücresel - moleküler hipotez, çevresel teori, genetik yatkınlık teorisidirler (19).

Düşük dereceli gliomların tanısında radyolojik yöntemler ile intrakranial kitle ve radyolojik özelliklerine göre DGG olabileceği saptandıktan sonra cerrahi yöntemlerle rezeksiyon yapılması ya da biyopsi alınması işlemi uygulanır. Sonrasında

histopatolojik inceleme ve moleküler düzeydeki değişikler için inceleme yapılarak tanı kesinleştirilir (20).

Düşük dereceli gliomların prognozunda genetik mutasyonların yanı sıra tümörün boyutu, hastanın yaşı, tümörün histopatolojik tipi, tümörün yerleşim yeri ve orta hattı geçip geçmediği, nörolojik defisit olup olmaması ile hastanın performans durumu önem teşkil etmektedir (21, 22).

Düşük dereceli gliomlarda geleneksel yöntemde “izle-bekle-yeniden görüntüle”, takibinde progresyon lehine bulgu olursa tedavi edilmesi şeklinde görüş hakim iken tümörün biyolojisi aydınlatıldıkça erken dönemde cerrahi müdahale ve adjuvan olarak radyoterapi (RT) ile kemoterapi (KT) tedavileri bu görüşün yerini almıştır. Bu tedaviler sağ kalımı ve progresyon olmayan dönemi uzatmaktadır (12, 23). Yapılan bir çalışmada yıllar içinde yeni tedavi protokolleri ile 5 yıllık sağ kalım düşük dereceli astrositomlarda değişmez iken düşük dereceli oligodendrogliom ve mikst oligoastrositomlarda artış göstermiştir (13). Tümörün infiltratif doğası, genomik ve epigenomik plastisitesi nedeni ile çoğu zaman rezeksiyon ve adjuvan tedavilerle tam remisyon sağlanamamaktadır (18, 24).

Merkezi sinir sistemi tümörlerinin yönetiminde beyin cerrahisi, radyasyon onkolojisi, medikal onkoloji, nöroloji, nöroradyoloji ve nöropatoloji bölümlerinin iş birliği önem taşımaktadır (1, 20). Tedaviler sırasında ve sonrasında hastalar ilk 5 yıl 3-6 ayda bir, sonrasında ise yıllık olarak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile izlenmelidir (25).

Düşük dereceli gliomların yaygın olarak görülmemesi, hastalık seyrinin yavaş olması nedeni ile az sayıda prospektif çalışma yapılmıştır. Daha çok retrospektif çalışmalarla veriler elde edilerek prognostik faktörler ve tedavi şekilleri belirlenmiştir (11).

Bu çalışma ile düşük dereceli glial tümör tanılı hastaların tanı alma yöntemleri, tanıdaki moleküler özellikleri, seçilen cerrahi yöntem ve almış/almakta olduğu tedaviler taranarak bunların nüks ve sağ kalım üzerindeki etkilerini belirlemek amaçlanmaktadır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Etiyopatogenez

Düşük dereceli gliomların başlangıç zamanı ve etiyojisi bilinmemektedir. Tek bir nedenden bahsetmek bu tümörlerin heterojenitesi nedeni ile mümkün değildir. Etiyolojiye yönelik birkaç teori ve hipotez vardır. Bunlar fonksiyonel teori, hücresel - moleküler hipotez, çevresel teori, genetik yatkınlık teorisidirler (26).

Fonksiyonel teorinin kaynağı, DGG'lerin beyin bölgesinin "konuşan" bölgelerinde daha çok görülmesidir (19). Bunun nedeninin suplemer motor bölgesi ve insuladaki nöronlar ile glial hücrelerin birbirleri arasındaki ilişkilerin beyin diğer bölgelerindeki nöronların ve glial hücrelerin ilişkilerinden farklı olması olarak savunulmaktadır (19, 27).

Oligodentrosit öncül hücreler ve nöral kök hücreler DGG'lerin muhtemel kökeni olarak tanımlanabilirler (28, 29). Hücresel hipoteze göre bu hücrelerin transformasyonu sırasında TP53 ve nörofibromatosis tip 1 (NF1) genlerinde meydana gelen mutasyonlar sonucunda rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi (mTOR) yolağı aktive olarak tümör oluşumuna yol açmaktadır (19, 30). Glial hücreler dışındaki tümörün çevresindeki hücreler tümör gelişimine etki yapmaktadır. İmmün sistem hücreleri tümörün yerleşmesine ve ilerlemesine neden olmaktadır. Mikroglialar ve dolaşım ile periferden MSS'ye gelen makrofajlar gliomların %30-50'sini oluşturabilmektedir (31). Interlökin-15 doğal öldürücü hücreleri tümör çevresinde arttırarak, beyin kökenli nörotropik faktör makrofaj infiltrasyonunu azaltarak tümör boyutunu azaltmaktadır (19). Moleküler hipotezinde ise tümör oluşumu başlangıcından sonra bazı moleküler değişikliklerin tümör gelişimine yol açtığı savunulmaktadır. Bu moleküler değişimler IDH mutasyonu, 1p/19q kaybıdır (32, 33). IDH mutasyonu ve 1p/19q kodelesyonu frontal lobdaki tümörlerde diğer bölgelerdeki tümörlere göre daha siktir (19).

Çevresel teorisinin dayanağı DGG'lerin çeşitli coğrafi bölgeler arasında heterojen dağılım göstermesidir. Aynı ülke içinde bile heterojenite görülebilmektedir (34). Çok gelişmiş ülkelerde gliomlar daha fazla görülmektedir (35). Değişik



tümörlerin tedavisi için uygulanan RT ile fazla işlenmiş et tüketimine bağlı nitrozamin maruziyetinin glial tümör gelişim riskini arttırdığı saptanmıştır. Cep telefonu kullanımı, tütün ürünleri kullanımı, alkol tüketimi, tarım ilaçları ve tanısal amaçlı yapılan görüntülemeye ikincil maruz kalınan radyasyonun glial tümör gelişiminde etkisi gösterilmemiştir (1).

Gliom tanıli hastaların %5'inde aile hikayesi bulunmaktadır. Bu durum aynı çevresel etkenlere maruz kalmakla alakalı olmakla birlikte genetik yatkınlığı da göstermektedir. Nörofibromatozis tip 1 (NF-1 geninde mutasyon), nörofibromatozis tip 2 (NF-2 geninde mutasyon), Li-Fraumeni sendromunda (p53 geninde mutasyon) glial tümörler görülebilmektedir (36-38). Akrabalarında DGG tanısı olması glial tümör gelişme riskini arttırmaktadır (39).

## 2.2. Patoloji ve Sınıflama

Gliomlar, glial hücrelerden köken alan nöroepitelyal tümörlerdir. Dünya Sağlık Örgütü MSS tümörlerini I' den (en düşük) IV' e (en yüksek) doğru derecelendirmiştir. Düşük dereceli gliomlar DSÖ sınıflamasına göre I. ve II. derece tümörlerdir. Bu tümörler astrositom, oligodendrogliom ve mikst oligoastrozitomları içermektedir (7-9). Bu sınıflamayı yaparken hücresel atipi, anaplazi, mitotik aktivite, mikrovasküler çoğalma ve nekroz varlığı göz önünde bulundurulmuştur. Birinci derece tümörlerde bu özelliklerden hiçbiri yok iken II. derece tümörlerde atipi mevcuttur. Bu tümörler yavaş ilerleyen karaktere ve malignleşme potansiyeline sahip tümörlerdir (7, 8). İnfiltratif olmayan gliomlar DSÖ I. derece, infiltratif olan gliomlar ise DSÖ II-IV. derece arasındaki tümörlerdir. İnfiltratif astrositik tümörler üç kategoride gruplandırılmaktadır: Astrositomlar (II. derece; fibriler, gemistositik, protoplazmik), anaplastik astrositom (III. derece), glioblastom (IV. derece; dev hücreli glioblastom, gliosarkom). Oligodendrogliomlar ise II. derece oligodendrogliom ve anaplastik oligodendrogliom (III. derece) olarak sınıflandırılmaktadır (9, 40).

Dünya Sağlık Örgütü 2016 yılında DGG'lerin sınıflamasını güncellemiştir. Köken aldıkları hücre tipine bakılmadan tüm diffüz infiltrate gliomlar aynı grup içinde değerlendirilmiştir. Sınıflama genetik mutasyonlar ve prognostik faktörlere göre yapılmıştır. Böylece öznellik azalmış, güvenilirlik artmıştır (9, 11, 13). IDH mutasyon

durumu diffüz infiltratif gliomların yeni sınıflamasında temel rol oynar. Bunun nedeni mutasyonu olmayanların daha kötü seyirli olmasıdır. 1p/19q kodelasyonu, ATRX kaybı ve TP53 mutasyonu da DSÖ 2016 sınıflamasında rol oynamışlardır (11, 13, 37). IDH mutasyonu, ATRX kaybı ile beraber 1p/19q kodelasyonu olmaması ile astrositom; IDH mutasyonu, 1p/19q kodelasyonu ile beraber ATRX geninde kayıp olmaması durumunda ise oligodendrogliom tanısı düşünölmektedir (14).

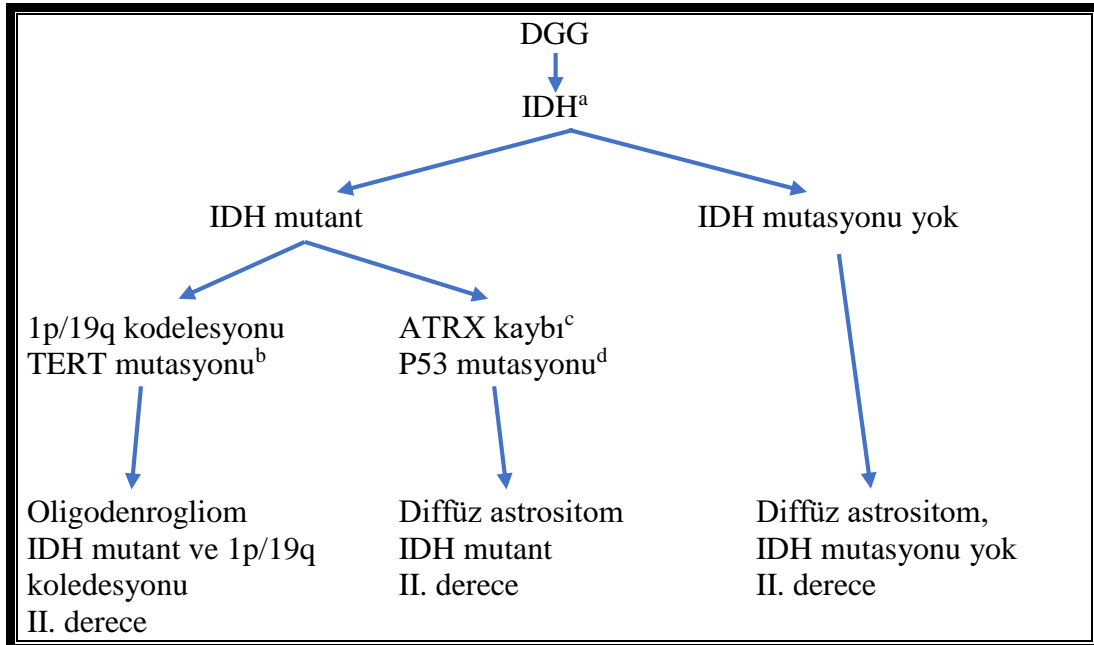
Tablo 2.1. DSÖ 2007 sınıflamasına göre glial tümörler (9)

<b>Astroitik tümörler</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>
Subependimal dev hücreli astrositom	*			
Pilositik astrositom	*			
Pilomiksoid astrositom		*		
Diffüz astrositom		*		
Fibriler astrositom				
Gemistositik astrositom				
Protoplazmik astrositom				
Pleomorfik ksantoastroitom		*		
Anaplastik astrositom			*	
Glioblastom				*
Dev hücreli glioblastom				*
Gliosarkom				*
Gliomatozis serebri				
<b>Oligodendroglial tümörler</b>				
Oligodendrogliom		*		
Anaplastik oligodendrogliom			*	
<b>Oligoastroitik tümörler</b>				
Oligoastroitom		*		
Anaplastik oligoastroitom			*	

Tablo 2.2. DSÖ 2016 sınıflamasına göre glial tümörler (10)

Diffüz astrositik ve oligodendroglial tümörler	Derece
Diffüz astrositom, IDH- mutant Gemistositik astrositom, IDH- mutant	II
Diffüz astrositom, IDH mutasyonu yok	
Diffüz astrositom, NOS	
Anaplastik astrositom, IDH- mutant	III
Anaplastik astrositom, IDH mutasyonu yok	
Anaplastik astrositom, NOS	
Glioblastom, IDH mutasyonu yok Dev hücreli glioblastom Gliosarkom Epiteloid glioblastom	IV
Glioblastom, IDH- mutant	IV
Glioblastom, NOS	
Diffüz orta hat gliomu, H3K27M- mutant	IV
Oligodendrogliom, IDH- mutant ve 1p/19q kodelasyonu	II
Oligodendrogliom, NOS	
Anaplastik oligodendrogliom, IDH- mutant ve 1p/19q kodelasyonu	III
Anaplastik oligodendrogliom, NOS	
Oligoastrositom, NOS	
Anaplastik oligoastrositom, NOS	
<b>Diğer astrositik tümörler</b>	
Pilositik astrositom Pilomiksoid astrositom	I
Subependimal dev hücreli astrositom	I
Pleomorfik ksantoastrositom	II
Anaplastik pleomorfik ksantoastrositom	III

IDH: İzositrat dehidrogenaz NOS: Başka şekilde tanımlanmamış



DGG: Düşük dereceli gliom IDH: İzositrat dehidrogenaz TERT: Telomeraz revers transkriptaz ATRX: Alfa talasemi/ mental retardasyon

a. İlk olarak IDH R132H mutasyonu bakılmalıdır.

b. Karakteristiktir ancak tanı için gerekli değildir.

c. Astrositik alt tip tanısı için önerilir ancak gerekli değildir.

d. Karakteristiktir ancak tanı için gerekli değildir.

### Şekil 2.1. Moleküler değişikliklere göre DGG algoritması (20)

#### 2.2.1. Astrositomlar

Astrositomlar yetişkin yaşta görülen glial tümörlerin %80'ini oluşturmaktadır. Daha çok serebral hemisferlerde bulunmaktadır. Histolojik özelliklerine göre incelendiğinde I. ve II. derece astrositomlar, III. derece anaplastik astrositom, IV. derece glioblastom olarak sınıflandırılabilirler.

Düşük dereceli astrositomlar; MSS'nin herhangi bir bölgesinden köken alabilirler. Ortalama tanı yaşı 35-40 yaşları arasındadır. Çok küçük bir bölümü 19 yaşından önce veya 65 yaşından sonra tanı alır. En çok görülen semptom nöbetlerdir. Tanı için gelişmiş görüntüleme yöntemleri olmasına rağmen histopatolojik tanı gereklidir. Tedavisinde izlenecek yol tartışmalıdır. Hastalar arasında tümör progresyonu farklı olduğundan tedavi seçimlerinde farklılıklar olabilmektedir. Cerrahi, RT ve KT tedavi seçenekleridir. Uzun yıllar stabil kalabilirler ancak progresyon riskleri de mevcuttur. Ortalama yaşam süreleri 5 yıldan fazladır (3, 41).

### 2.2.1.1. Birinci Derece Astrositomlar

Pilositik astrositom ve subependimal dev hücreli astrositomlar bu grupta yer almaktadır. Cerrahi rezeksiyon ilk tedavi seçeneğidir. Total cerrahi rezeksiyon sonrasında bile nüks ve malign transformasyon olabilmektedir. Rezektabl olmayan kitleler asemptomatik ise kitle belirti verene kadar hasta tedavisiz izlenebilmektedir. Rezeksiyona rağmen tümör nüksetmesi ya da belirgin morbiditeye sebep olan rezidüel kitle olması durumlarında RT ve KT düşünülebilir (40).

### 2.2.1.2. İkinci Derece Astrositomlar

Fibriller, gemistositik ve protoplazmik astrositomlar ile pleomorfik ksantoastrositom bu grupta yer almaktadır. Çeşitli genetik değişiklikler bu tümörlerin oluşmasında sorumlu tutulmaktadır:

- TP53 tümör supresör gen inaktivasyonu
- IDH-1 geninde nokta mutasyonları
- 22q kromozomunda kayıp

Cerrahi ile maksimum kitle rezeksiyonu tedavide ilk aşamadır. RT ve KT adjuvan tedavi seçenekleridir (40).

### 2.2.2. Oligodendrogliomlar

Oligodendrogliomlar, aksonları miyelinleme görevi olan oligodentrosit hücrelerinden köken alırlar. Glial tümörlerin %5-15'ini oluşturmaktadırlar. Histolojik özelliklerine göre 2 grupta incelenebilirler:

- II. derece oligodendrogliom
- III. derece anaplastik oligodendrogliom

Düşük dereceli oligodendrogliomların ortanca görülme yaşı 41'dir. Frontal ve temporal lob tutulumları daha fazladır. En sık görülen semptom nöbettir. Astrositomlardan daha yavaş büyüme gösterdiklerinden tanı öncesinde daha çok fokal nöbetler izlenmektedir. Nörogörüntüleme ile astrositomlardan ayrımını yapmak güçtür. Tanı için görüntüleme yöntemlerinin yanında histopatolojik tanı gereklidir. İkinci derece tümörlerde tedaviler sonrasında ortalama yaşam süreleri 10 ile 20 yıl

arasında olabilmektedir. Tanı yaşı 30'dan küçük ise 10 yıllık yaşam oranı %75 iken 50 yaşından sonra tanı alan hastalar için 10 yıllık yaşam oranı %21'e düşmektedir. Anaplastik oligodendrogliomlarda ise 5-10 yıl arasında ortalama yaşam süresi beklenmektedir. 1p/19q kodelasyonu oligodendrogliom tümörlerin patolojik incelemesinde saptanmaktadır. Cerrahi, RT ve KT tedavi seçenekleridir (3, 40, 41).

### 2.3. Prognostik Faktörler

Düşük dereceli gliomların prognozunu belirleyen faktörler Pignatti ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada şu şekilde tanımlanmıştır:

- Hastanın 40 yaş ve üstünde olması
- Tümör büyüklüğünün 6 cm ve daha fazla olması
- Tümörün orta hattı geçmiş olması
- Tümör histolojik alt tipin astrositom olması
- Ameliyat öncesinde nörolojik defisit olması

Bu risk faktörlerinden 2 ve daha azı mevcut ise hasta düşük riskli, ikiden fazla risk faktörü mevcut ise yüksek riskli hasta olarak tanımlanır. Düşük riskli hastaların ortalama yaşam süresi 7 yıldan fazla iken yüksek risk grubundaki hastaların ortalama yaşam süreleri daha kısadır (22). Bir çalışmada yüksek risk faktörüne sahip olan hastaların ortalama yaşam süresi 3.9 yıl bulunurken düşük riskli hastalarda ortalama yaşam süresi 10.8 yıl olarak saptanmıştır (42).

Chang ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma sonucunda ise risk faktörleri şu şekilde tanımlanmıştır:

- Hastanın 50 yaşın üzerinde olması
- Karnofsky performans skorunun (KPS) 80 ve altında olması
- Tümörün eksizyon için elverişsiz bölgede yerleşim göstermesi
- Tümör büyüklüğünün 4 cm'den fazla olması

Bu dört risk faktörü ile Kaliforniya San Francisco Üniversitesi skoru oluşturulmuştur. 0-1 puan düşük risk, 2 puan orta risk, 3-4 puan yüksek risk olarak değerlendirilmiştir (21).

**Tablo 2.3. Düşük dereceli gliomların prognostik risk skor parametreleri (21, 22)**

Puan (hayır/evet)	Kaliforniya San Francisco Üniversitesi risk skoru	Pignatti risk skoru
0/1	50 yaş üzeri	40 yaş ve üzeri
0/1	KPS skoru $\leq$ 80	Nörolojik defisit
0/1	Tümör çapı $>$ 4 cm	Tümör çapı $\geq$ 6 cm
0/1	Cerrahi rezeksiyon için zorlu bölge	Orta hattı geçen tümör
0/1		Astrositom

KPS: Karnofsky performans skoru

**Tablo 2.4: Pignatti risk skoruna göre ortanca yaşam süreleri (22)**

Pignatti risk skoru	Ortanca yaşam süresi (yıl)
0	9.2
1	8.8
2	5.5
3	3.6
4	1.9
5	0.7

Oligodendrogliom içeren alt tip, 1p/19q kodelesyonu, IDH1 veya IDH2 mutasyonu, tanıdaki semptomun nöbet olması iyi prognostik faktörler iken p53 mutasyonu, Ki-67 indeksi yüksekliği, görüntülemeye kontrastlanma artışı kötü prognostik faktörlerdir. Cerrahi tipinin, RT zamanlamasının ve kortikosteroid kullanımının da prognoz üzerine etkileri bulunmaktadır (43, 44).

IDH mutasyonu ve 1p/19q kodelesyonu olan hastaların prognozu en iyidir. Bu mutasyonlarla ayrıca CIC, FUBP1, NOTCH1 ve TERT promoter bölge mutasyonları beraberlik gösterebilmektedir. Orta derecede prognoza sahip hastalar 1p/19q kodelesyonu olmadan IDH mutasyonuna, TP53 mutasyonuna ve ATRX kaybına sahip olanlardır. Prognozu daha da kötü olanlar ise IDH mutasyonu olmayanlar ve bununla birlikte PTEN, EGFR, NF1, TP53, PIK3Ca, PTPN1 ve PLCG1 genlerinde mutasyonu olan hastalardır (33). Ayrıca IDH-1 mutant hastalarda immun kontrol noktası genleri



olan PD-1, PD-L1, PD-L2 ve CTLA4 genlerinin metilasyonunun sağkalım ile ilişkisine bakıldığında sadece PD-1 gen metilasyonunun yaşla kombine edildiğinde GS süresini arttırdığı görülmüştür. Yapılan çalışmada PD-1 metilasyonunun glioma karşı immun cevabı arttırabileceği belirtilmektedir (45).

IDH mutasyonunun Pignatti risk skorundan daha kuvvetli prognostik belirteç olabileceği savunulmaktadır (44).

## **2.4. Semptomlar**

Düşük dereceli gliomlar beyindeki yerleşim yerlerine göre değişik semptomlara yol açabilmektedirler. Sıklık sırasına göre frontal lob, temporal lob, insula ve parietal lob DGG'lerin yerleştiği beyin bölgeleridir (15, 46).

Düşük dereceli gliomlarda görülen en sık semptom nöbettir. Oligodendrogliomu olan hastalarda nöbet daha sık görülmektedir. Bunun yanı sıra DGG'si bulunan hastalar baş ağrısı, baş dönmesi, ekstremitelerde uyuşma, konuşma bozukluğu, hemiparezi gibi nörolojik defisitler gibi şikayetlerle de başvurabilirler (11, 15, 25)

Semptom başlangıcından tanıya kadar geçen ortalama süre 6 ay ile 17 ay arasında değişmektedir (25).

## **2.5. Tanı Metodları**

Düşük dereceli gliom tanısı görüntüleme, cerrahi, histopatoloji ve moleküler tanısal yöntemlerin birlikte kullanımı ile konulmaktadır (7).

### **2.5.1. Görüntüleme**

Düşük dereceli gliomlar, bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesinde düşük dansiteli diffüz alanlar olarak görülürler.

Konvansiyonel MRG, DGG tanısında en çok kullanılan görüntüleme şeklidir. Düşük dereceli gliomlar T1 ağırlıklı sekanslarda düşük yoğunlukta homojen görünümlü, T2 ağırlıklı ve FLAIR sekanslarda ise yüksek yoğunlukta homojen görünümlü olarak

tespit edilirler. Kalsifikasyon görülmesi oligodendrogliom lehine bulgu olsa da astrositomlarda da görülebilir.

Kontrast tutulumu klasik olarak yüksek dereceli tümörü telkin etse de düşük dereceli tümörler de kontrast tutulumu ile ilişkili olabilmektedir (7, 47, 48).

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, MR spektroskopisi, perfüzyon MRG, difüzyon tensor görüntüleme ve fonksiyonel MRG kullanılarak konvansiyonel MRG ile elde anatomik görüntülere ek bilgiler sağlanır ve ameliyat planı için spesifik bulgular saptanır (49).

MR spektroskopisi non-invazif olarak beyin metabolitlerini ölçebilmektedir. Tümör spesifik metabolit tanımlanmamasına rağmen metabolitlerin oranına göre mitotik aktivite hakkında bilgi sahibi olunmaktadır. Düşük dereceli tümörler; düşük N-asetil-aspartat pikine, orta kolin pikine, artmış myo-inositole sahipken laktat ise pik yapmamaktadır (50).

Yüksek dereceli glial tümörler; difüzyon ağırlıklı MRG'de heterojen görünümde, kontrast tutan, kısıtlı difüzyonu olan ve perfüzyon ağırlıklı MRG'de kan akımında artış olan tümörlerdir. Düşük dereceli gliomlarda belirgin ödem ve difüzyon kısıtlılığı beklenmez. Karakteristik bulguları olmasına rağmen tümör derecesini sadece görüntüleme ile belirlemek mümkün değildir (51-53).

Radyoterapiye ikincil değişiklikler, kan-beyin bariyerinin bozulduğu inflamasyon, enfeksiyon, cerrahi sekeli gibi durumlar kontrastlanma artışına sebep olabilmektedir. Bu durum tümör progresyonuyla karışabilmektedir. Radyoterapiye ikincil erken reaktif değişikliklerin progresyondan ayrılması mümkün olmamaktadır. Bu nedenle kontrastlanma artışı olan, tedavisiz gerileyen bu erken değişikliklere psödoprogresyon adı verilmektedir. Kemoradyoterapi alan hastalarda bu durum daha sık görülmektedir (54, 55).

Beyin tümörlerinin tanısında ve derecelendirilmesinde pozitron emisyon tomografi / bilgisayarlı tomografi (PET-BT) yöntemi kullanılabilmektedir (56, 57). Serebral metabolik belirteç ölçümleri ile düşük dereceli – yüksek dereceli gliom ayrımı yapılabilmektedir (58). <sup>18</sup>F-floroetiltirozin ve <sup>18</sup>F- florodeoksiglukoz (FDG) bu

görüntüleme şeklinde kullanılan işaretli metabolik ürünlerdendir (59). Histopatolojik olarak kanıtlanmış DGG'lerde artmış FDG tutulumu malign dönüşüm riskinin arttığını göstermektedir. Bu nedenle PET-BT tedavi stratejilerini belirlemede yardımcı olabilmektedir (60, 61).

### **2.5.2. Cerrahi**

Cerrahi ile amaç patolojik tanı elde etmek ve mümkün olan en büyük rezeksiyonu yapabilmektir. Eğer rezeksiyon tümörün yerleşim yeri ya da herhangi başka bir nedenle yapılamayacaksa stereotaktik biyopsi yapılabilir. Cerrahi sırasında MRG yardımı ile en uygun yerden biyopsi alınabilmekte ve maksimum boyutlu rezeksiyon yapılabilir. Heterojenite nedeni ile biyopsiler en yüksek dereceyi yansıtamayabilmektedir. Biyopsilerin doğruluk oranları %51 ile %83 arasında değişmektedir (41, 62).

### **2.5.3. Histopatoloji**

Doku örneği hematoksilin - eozin ile boyanır. Diffüz astrositomlar gevşek matriks içerisinde fibriler veya gemistositik, neoplastik, iyi diferansiye, glial fibriler asidik protein ile pozitif boyanan astrositlerden oluşmaktadırlar. Oligodendrogliomlar tekdüze görünümde çekirdekler ve perinükleer alanda halolar nedeni ile "sahanda yumurta" görünütüsü oluşturan hücrelerden meydana gelirler. Mikrokalsifikasyon ve ince dallanma gösteren damar yapıları (kümes teli görünümü) sık görülür. Oligoastrositomlar ise oligodendrogliyal ve astrositik hücrelerin karışımından oluşmaktadırlar (3, 9, 41).

### **2.5.4. Moleküler Patoloji**

Son yıllarda moleküler incelemelerden sağlanan bilgiler tümör tanımlanmasında, sınıflandırılmasında, tedavisinde ve tedavilerden beklenen sonuçlarda önem kazanmıştır.

1p/19q kodelesyonu astrositomların %11'inde, oligodendrogliomların %64'ünde görülmektedir (63).

IDH1 ve IDH2 mutasyonları DGG'lerde görülen en önemli mutasyonlardır, gliom gelişiminde en erken görülen değişikliklerdir. Bu genlerdeki mutasyonlar 2-hidroksiglutarat üretimini arttırarak gen ekspresyonlarını düzenleyen enzimlerin aktivitelerini engellemektedir (3). IDH1 genindeki mutasyon II. ve III. derece astrositomlar, oligodendrogliomlar ve bunlardan köken alan sekonder glioblastomların %70'inden fazlasında görülmektedir. IDH2 mutasyonu ise sadece %6'sında görülmektedir (12, 64-66). IDH mutasyonu olmayan DGG'ler, yüksek dereceli tümörlere benzer agresif klinik seyir gösterirler (67).

TP53 genindeki mutasyon ve aşırı üretim düşük dereceli astrositomların tanısında özellikle de gemisitositik astrositom tanısında önemlidir (68). TP53 mutasyonu apoptozisi engeller ve hücrelerde kontrolsüz çoğalmaya neden olur (1).

Telomerazın promoter bölgesinde meydana gelen mutasyonlar hücreleri ölümsüz yapabilmektedir. Bu mutasyonlar glioblastom ve bazı astrositomlarda görülebilmektedir. IDH mutasyonları olanlarda telomeraz mutasyonları nadir görülmektedir. ATRX gen ürünleri telomer uzunluğunu koruyan mekanizmaları baskılamaktadır. Bu gende fonksiyon kaybına yol açan mutasyonlar telomer boyunda uzamalara neden olmaktadır (3).

19q kromozomunda bulunan CIC genindeki mutasyon oligodendrogliom ve oligoastrositom ile, 1p kromozomu FUBP1 genindeki mutasyon ise oligodendrogliom ile ilişkili bulunmuştur (69).

## **2.6. Tedavi Yöntemleri**

Düşük dereceli gliomların tedavisi çok aşamalıdır. Cerrahi, RT ve KT ile bunların kombinasyonları tedavi seçenekleridir. Tedavi seçeneklerine rağmen DGG'lerin kesin küratif tedavisi yoktur (14, 70).

### **2.6.1. Cerrahi**

Düşük dereceli gliomların tedavisinde cerrahi rezeksiyon ilk sırada olan tedavi yöntemidir. Amaç en erken zamanda, güvenli bir şekilde maksimum miktarda tümörü

rezেকে etmektedir. Rezeksiyonla sağkalımı arttırma, progresyonu önleme ve semptom kontrolü hedeflenmektedir (12).

Cerrahi tedavi DGG'lerin tedavisinde önemli bir yer tutmasına rağmen bazı tartışmalar mevcuttur. Çünkü fonksiyonel olarak kritik bölgelerdeki (özellikle insular bölge) tümörlerin rezeksiyonlarından sonra nörolojik defisit riski olması radikal rezeksiyona karşı temkinli yaklaşıma neden olmaktadır. Düşük dereceli glial tümör tanılı hastalar çoğunlukla genç ve çalışma çağında olduklarından oluşabilecek nörolojik defisitler daha dramatik sonuçlara yol açabilmektedir. Buna rağmen çalışmalar sonrası oluşan kanıtlar rezeksiyon sonrasında sağkalımın ve malign dönüşüme kadar geçen sürenin uzadığını göstermektedir. Yeni ortaya çıkan veriler uyanık kraniyotomi sonrasında intraoperatif fonksiyonel görüntüleme ile maksimum boyutlu rezeksiyon seçeneğini desteklemektedir (12, 15, 71).

Cerrahi seçenekleri total ve subtotal rezeksiyondur. Total rezeksiyon yapılan hastalar subtotal rezeksiyon yapılan hastalara göre daha uzun sağkalım göstermektedirler. Sağkalım üzerinde olumlu etki için subtotal rezeksiyonlarda rezeksiyon oranının tümörün hacminin %40-50'sinden fazla olması, rezidüel tümörün hacminin 15 cc'den az olması gerekmektedir. Ayrıca malign dönüşüme kadar geçen süre total rezeksiyon yapılan hastalarda subtotal rezeksiyona göre daha uzundur (15, 72-75). Erken rezeksiyon yapılan hastalarda biyopsi sonrasında tedavisiz izlenen hastalara göre ortanca sağkalım süresinde artış, malign dönüşüm oranında azalma görülürken nörolojik defisit oranlarında farklılık saptanmamıştır (23).

Yapılan bir çalışmada total rezeksiyon sonrası 4 yıl boyunca radyolojik nüks olmaz iken nüks olduğunda ise tümörün derecesi çoğunlukla II. derece olarak saptanmıştır (15).

Rezeksiyon yapılan hastalarda %17 oranında geçici nörolojik defisit görülür ama kalıcı nörolojik defisit hastaların %1'inde görülmektedir (72). Çeşitli çalışmalarda DGG tanılı hastalara yapılan rezeksiyonlar sonrasında geçici nörolojik defisit oranının %17- %26 arasında olduğu kalıcı nörolojik defisit oranının %1.4 - %3.4 arasında olduğu görülmüştür (15, 71, 72). İntraoperatif uyarı ve fonksiyonel

görüntülemelerle daha geniş rezeksiyon yapılabilen nörolojik defisit oranı azaltılabilmektedir (76, 77).

Düşük dereceli gliom tanılı hastalarda total rezeksiyon yapılma oranı çeşitli çalışmalarda %11.9 ile %38 arasında değişmektedir (15, 73).

Total rezeksiyon sonrasında nöbetlerin kontrolü subtotal rezeksiyon ya da biyopsi sonrası izleme göre daha iyi olmaktadır. Ameliyat öncesinde nöbet süresi 12 aydan kısa olanlarda ve nöbetleri kontrol altında olanlarda ameliyat sonrasında nöbet kontrolü daha başarılı olmaktadır. Ameliyat sonrasında nöbet tekrarı tümör progresyonu ile ilişkili olmaktadır (46).

Yapılan çok sayıda çalışma ve veriye rağmen yine de cerrahi rezeksiyonun DGG tedavisindeki rolü çözümlenememiştir. Bunun nedenleri arasında hastalığın nadir olması, takipler sırasında ek değişkenlerin ortaya çıkması, ameliyat sonrası dönemde görüntüleme yöntemlerinin eski yıllarda kullanılmaması ve cerrah beyanına göre plan çizilmesi, cerrahi sonrasında çoğunlukla RT uygulanması ve buna bağlı olarak cerrahinin etkisinin tam olarak değerlendirilememesi sayılabilir (25).

Düşük dereceli gliomlarda cerrahi rezeksiyon her ne kadar malign dönüşüm riskinde azalma sağlasa ve yaşam süresini uzatsa da bazı hastalarda progresyon görülebilmektedir. Bu nedenle adjuvan tedavilere gerek duyulmaktadır. Radyoterapi ve KT DGG'lerde kullanılan adjuvan tedavilerdir. Ameliyat edilemeyen hastalarda da primer tedavi olarak kullanılabilmektedirler (12).

### **2.6.2. Radyoterapi**

Radyoterapi DGG tedavisinde adjuvan olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Radyoterapi sınırlı bir alana uygulanmaktadır. Bu sınırlar T2 ağırlıklı ve FLAIR MRG ile belirlenerek hedeflenen tedavi bölgesinin dışına doğru RT dozu azaltılarak tedavi uygulanır. Standart RT dozu DGG'ler için 1.8-2.0 Gy fraksiyonlarla 45-54 Gy'dır (25).

EORTC tarafından düşük dereceli gliomlarda uygulanan RT dozları arasında yapılan karşılaştırmada 45 Gy RT uygulanan hastalarla 59.4 Gy RT uygulanan hastalar

arasında GS süresi ile progresyon olmadan sağkalım (POS) süresi arasında fark bulunmamıştır (78). Yapılan bir başka çalışmada 50.4 Gy RT uygulama ile 64.8 Gy yüksek doz Gy RT uygulama arasında karşılaştırma yapılmıştır. Yüksek doz RT uygulamanın sağkalım katkısının olmadığı görülmüştür. Nörotoksisite yüksek doz tedavi alanlarda daha fazla görülmüştür (79).

Günümüzde adjuvan tedavi olarak RT'nin ne zaman uygulanacağı konusunda tartışmalar vardır. Cerrahi sonrasında erken uygulanan RT ile progresyon sonrasında uygulanan RT arasında sağkalım farkı olmadığı görülmüştür. Ancak erken uygulanan RT POS üzerinde olumlu etkiye sahiptir (80). Genç, genel durumu iyi, nörolojik defisiti olmayan hastalarda RT uygulamasının ertelenmesi ile ilgili tartışmalar varken yaşlı, subtotal rezeksiyon yapılmış hastalarda ise erken dönem RT uygulanması hakkında görüş birliği sağlanmıştır (25).

Radyoterapinin erken dönemde yorgunluk, halsizlik; geç dönemde kognitif fonksiyon kaybı, hafızada kayıp, damar zedelenmeleri, endokrin yan etkiler ve ikincil maligniteler gibi yan etkileri bulunmaktadır (80, 81).

### 2.6.3. Kemoterapi

Kemoterapi DGG tedavisinde sık kullanılan bir tedavi değildir. RT'nin erken ve geç dönem yan etkilerinden dolayı KT yüksek riskli DGG'lerin tedavisinde RT yerine tercih edilebilmektedir. Düşük dereceli gliomların tedavisinde sık olarak kullanılan iki KT protokolü bulunmaktadır: Temozolomid ve Prokarbazin/ Lamustin/ Vinkristin (PCV) (82).

Temozolomid oral olarak kullanılmaktadır, hızlı ve tamamen emilir, 1 saat içinde plazmada zirve konsantrasyonuna ulaşır. Yemekle emilimi azalabilir ancak klinik olarak anlamlı değildir. Bulantı, kusma şikayetini azaltmak için gece yatmadan önce aç iken alınması önerilmektedir (83). Düşük molekül ağırlıklı olması ve lipofilik yapısı nedeni ile kan beyin bariyerini geçebilmektedir. Fizyolojik pH'da aktif metaboliti olan imidazol -4- karboksamid (MTIC)'e dönüşmektedir. Bu aktif metabolit guaninin O<sup>6</sup> ve N<sup>7</sup> pozisyonları üzerinden DNA'yı alkilemektedir. Böylece hücrede apoptotik yollar aktive edilmektedir. O<sup>6</sup>-metilguanin- DNA metiltransferaz (MGMT)

enzimi ise alkilenmiş guanindeki alkil grubunu kaldırarak temozolomid direnci gelişmesine neden olmaktadır. Tümör hücresinde ne kadar az seviyede MGMT mevcut ise tedaviye yanıt o kadar fazla olmaktadır. MGMT promotör bölge metillenmesi ile temozolomid sensitivitesi artmaktadır (84). Bulantı, kusma, alopesi ve miyelosupresyon en sık görülen yan etkileridir. Miyelosupresyon etkisi kümülatif değildir. Trombositopeni ve nötropeni doz bağımlıdır ve ilaç kesildikten 1-2 hafta sonra düzelme gösterir. Alkileyici ajan olması nedeni ile miyelodisplastik sendrom, lösemi ve lenfoma gibi sekonder malignitelere neden olabilmektedir (85). Lenfopeniye neden olması nedeni ile fırsatçı enfeksiyonlara (pnömosistis karinii, mantar enfeksiyonları, herpes enfeksiyonları gibi) yakalanma riskini arttırmaktadır. Bu nedenle temozolomid alan hastalara trimethoprim-sulfametaksazol profilaksisi uygulanmaktadır (86, 87). Prokarbazin/ Lamustin/ Vinkristin KT protokolünün ise sık görülen yan etkileri bulantı, kusma, miyelosupresyon, kognitif ve duygudurum bozuklukları, periferik ve otonom nöropati, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve alerjik döküntüdür (88, 89).

Düşük dereceli gliomların tedavisinde KT ile olumlu sonuçlar bildirilmiştir. 1p/19q kodelasyonu olan hastalar KT'ye daha iyi cevap vermektedirler (82). Sadece KT verilen hastaların ortanca GS süresinin sadece RT alan hastaların ortanca GS süresinden daha uzun olduğunu gösteren veriler mevcuttur. Bu üstünlük total rezeksiyon alt grubunda yok iken bütün yaş gruplarında, subtotal rezeksiyon veya biyopsi yapılan alt gruplarda bulunmaktadır (90). Yapılan bazı çalışmalarda ise temozolomid ile RT arasında tümör stabilizasyonu sağlamada fark bulunamamıştır. Progresyon olmadan geçen süreler arasında anlamlı farkın olmadığı, IDH mutasyonu olan ancak 1p/19q kodelasyonu olmayan astrositom alt grubunda ise RT uygulanan hastalarda progresyon olmadan geçen sürenin daha uzun olduğu saptanmıştır. Temozolomid tek ajan protokolü PCV çoklu ajan protokolüne göre daha iyi tolere edilmektedir (16, 20, 25, 91-94).

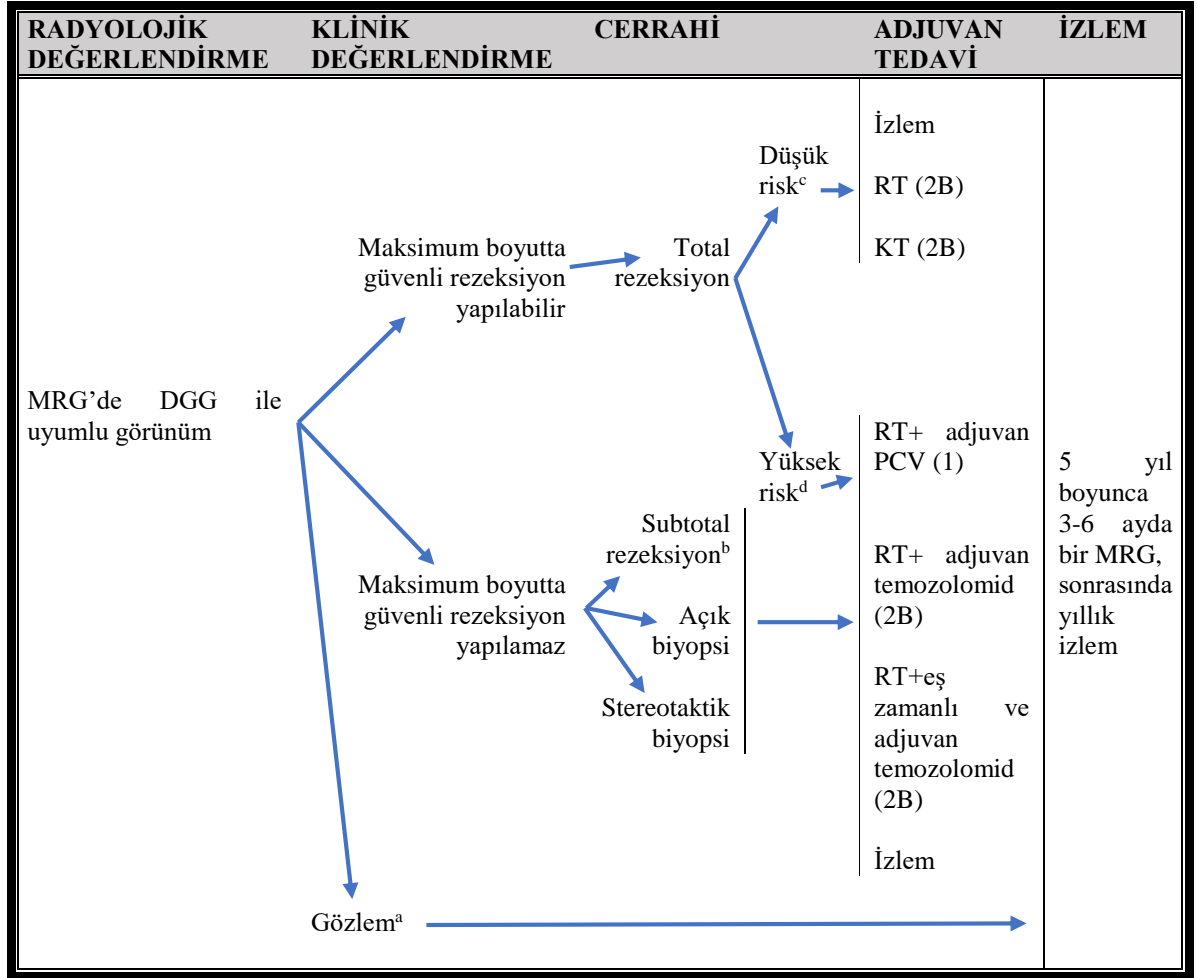
Kemoterapi ameliyat öncesinde neoadjuvan olarak kullanılabilir. Rezektabl olmayan tümörlerde KT ile tümör boyutunda küçülme sağlandıktan sonra cerrahi ile maksimum boyutta güvenli rezeksiyon yapılabilir. Duffau ve



arkadaşları tarafından önerilen ve uygulanan bu tedavi daha sonra çeşitli çalışmalarla desteklenmiştir (95-98).

#### **2.6.4. Kemoradyoterapi**

Düşük dereceli gliomların adjuvan tedavisinde kemoradyoterapi (KRT) kullanılabilir. Yüksek riskli DGG tanılı hastalarda KRT'nin (RT + PCV) ortanca GS süresinde RT'ye göre daha etkili olduğu gösterilmiştir. Kemoradyoterapi alan hastalarda ortalama GS süresi 13.3 yıl olurken sadece RT alanlarda 7.8 yıldır. 10 yıllık POS oranı KRT uygulanan grupta %51 iken sadece RT uygulanan grupta %21'dir (16). Temozolomid tedavisinin de RT ile beraber yüksek riskli DGG tanılı hastalarda sağkalımı arttırdığına yönelik sonuçlar bulunmaktadır (99). Kemoradyoterapi kullanımında KT rejimi seçiminde tek ajan olmasından dolayı temozolomid tedavisi daha çok kullanılmaktadır. Radyoterapi ile birlikte uygulanan temozolomid ile PCV protokolleri arasında genel sağkalım üzerinde anlamlı farklılık olmadığını belirten çalışmalar yanında PCV protokolünün temozolomid tedavisinden daha etkili olduğu belirten yayınlar bulunmaktadır (20, 100).



MRG: Manyetik rezonans görüntüleme DGG: Düşük dereceli gliom RT: Radyoterapi KT: Kemoterapi PCV: Prokarbazin, Lamustin, Vinkristin

a: Cerrahi genellikle önerilir ancak seçilmiş hastalar için yakın gözlem uygulanabilir.

b: Ameliyat sonrasında 24-72 saat içinde MRG yapılmalıdır.

c: < 40 yaş ve total rezeksiyon

d: ≥ 40 yaş ya da subtotal rezeksiyon

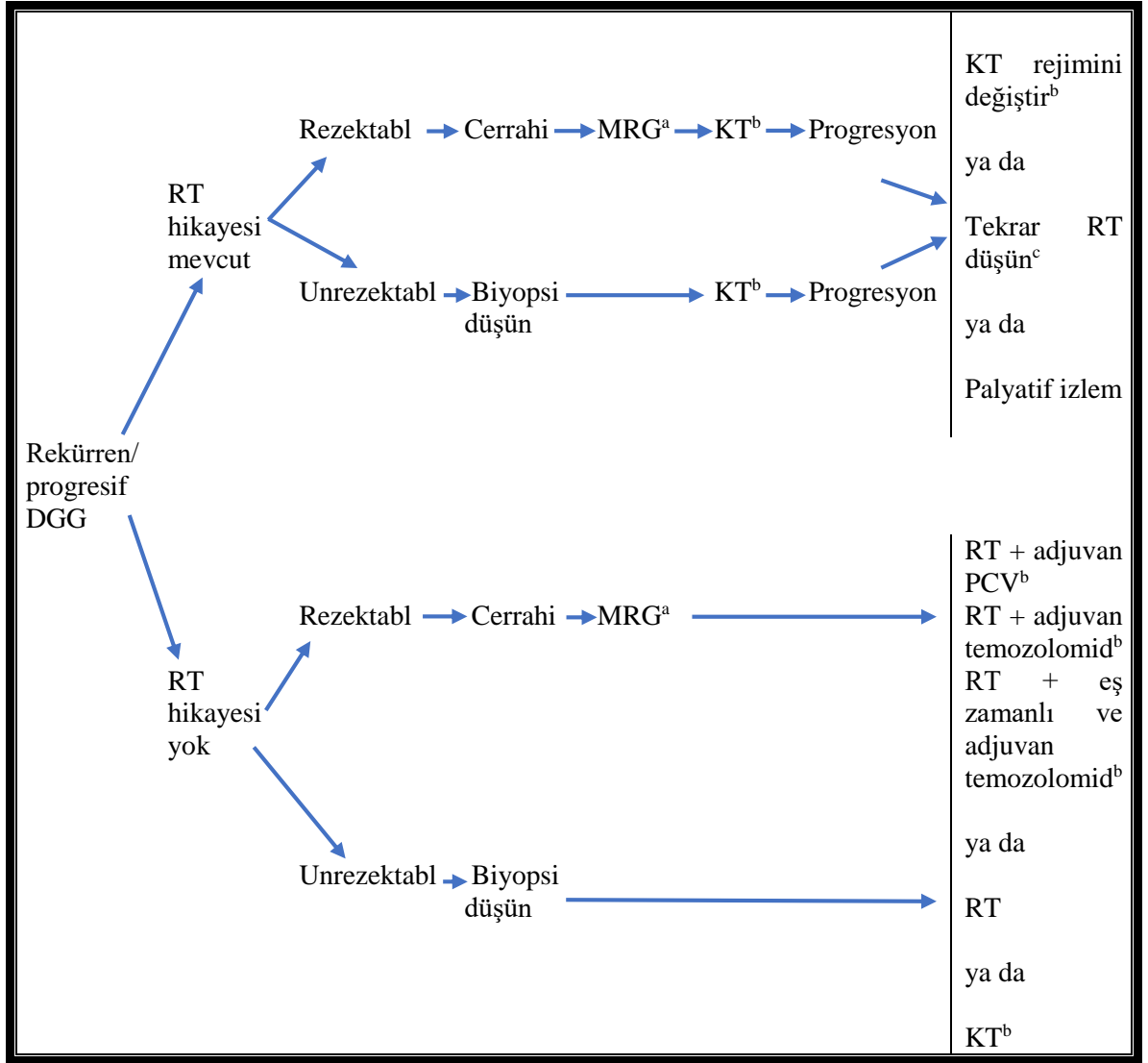
## Şekil 2.2. Düşük dereceli gliomlara yaklaşım algoritması (25)

### 2.6.5. Nüks Tedavisi

Nüks olduğunda tümör rezektabl ise cerrahi yapılmalıdır. Sonrasında hasta daha önce RT almadıysa RT, KT ya da KRT uygulanabilir. Hastanın daha önce RT alma hikayesi mevcut ise KT ile tedaviye devam edilmelidir. KT tedavisine rağmen progresyon devam ederse başka bir tedavi rejimine geçilmeli, tekrar RT tedavisi düşünülmeli ya da palyatif izlem ile destek tedavisi düşünülmelidir. Progresyon sonrası RT bazı durumlarda iyi bir seçenek olabilmektedir: İlk RT uygulaması sonrasında progresyon olmadan geçen sürenin iki yıldan fazla olması, progresyon

gelişen bölgenin ilk RT uygulanan bölgenin dışında kalması ya da rekürrens küçük ve geometrik olarak uygun olması gibi (25).

Malign dönüşüm DGG'nin III. veya IV. derece tümör olarak progrrese olmasıdır (101). Literatürde malign dönüşüm oranları %23-72 arasında değişmektedir. Malign dönüşüm için geçen ortanca süre 2.7 ile 5.4 yıl arasında değişmektedir (102-104). Bu grup hastalar önceden uygulanan tedaviler göz önünde bulundurularak yüksek dereceli gliom olarak tedavi edilirler.



MRG: Manyetik rezonans görüntüleme DGG: Düşük dereceli gliom RT: Radyoterapi KT: Kemoterapi PCV: Prokarbazin, Lamustin, Vinkristin  
a: Ameliyat sonrasında 24-72 saat içinde MRG ile değerlendirme yapılmalıdır.  
b: Tedavi sırasında 2-3 ayda bir, sonrasında 6 ayda bir MRG ile değerlendirme yapılmalıdır.  
c: Progresyon olmadan geçen sürenin 2 yıldan fazla olması veya yeni lezyonun önceki RT alanının dışında olması veya rekürren lezyonun küçük ve geometrik olarak uygun olması durumunda

**Şekil 2.3. Rekürren/ Progrese düşük dereceli gliomlara yaklaşım algoritması (25)**

## 2.7. Takip

Düşük dereceli gliom tanılı hastalar tedaviler sırasında ve sonrasında ilk 5 yıl 3-6 ayda bir, sonrasında ise yıllık olarak MRG ile izlenmelidir (25). Nöroonkolojide Yanıt Değerlendirme (RANO) kriterleri ile tedavi yanıtı ve hastalık takibi yapılabilmektedir. Bu kriterler MRG' de görülen tümör boyutu ve görünümü ile tam

yanıt, kısmi yanıt, minör yanıt, stabil hastalık ve progresyon hakkında yorum yapılmasını sağlamaktadır. Ancak RANO kriterlerinin geçerliliği için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (20).

**Tablo 2.5. RANO kriterleri (48)**

Tam yanıt	Kısmi yanıt	Minör yanıt	Stabil hastalık	Progresyon
Lezyonun tam kaybolması	En az 4 hafta süren lezyon boyutlarında % 50 veya daha fazla azalma	Lezyon boyutlarında % 25-% 50 arasında azalma olması	Lezyon boyutlarının stabil olması	Lezyon boyutlarında artış ya da yeni lezyon gelişimi
Yeni lezyon olmaması, RT'ye sekonder değişiklikler dışında anormallik ve kontrastlanma artışı olmaması	Yeni lezyon olmaması, RT'ye sekonder değişiklikler dışında anormallik ve kontrastlanma artışı olmaması	Yeni lezyon olmaması, RT'ye sekonder değişiklikler dışında anormallik ve kontrastlanma artışı olmaması	Yeni lezyon olmaması, RT'ye sekonder değişiklikler dışında anormallik ve kontrastlanma artışı olmaması	Stabil ya da artan kortikosteroid dozuna rağmen lezyon boyutunda başka bir nedene dayandırılmayan % 25 ya da daha fazla artış
Kortikosteroid kullanımı olmaması ya da fizyolojik dozda kullanımı	Başlangıca göre kortikosteroid dozunda artış olmaması	Başlangıca göre kortikosteroid dozunda artış olmaması	Başlangıca göre kortikosteroid dozunda artış olmaması	Klinikte başka bir nedene dayandırılmayan kötüleşme
Kliniğin stabil olması ya da iyileşme olması	Kliniğin stabil olması ya da iyileşme olması	Kliniğin stabil olması ya da iyileşme olması	Kliniğin stabil olması ya da iyileşme olması	Başka bir nedene bağlamayan ve değerlendirme yapmayı engelleyen ölüm ya da genel durumda bozulma olması

RT: Radyoterapi

Tam yanıt, kısmi yanıt, minör yanıt ve stabil hastalık için kriterlerin hepsinin sağlanması gerekmektedir. Progresyon için kriterlerin birinin olması yeterlidir.

### **3. BİREYLER VE YÖNTEM**

#### **3.1. Bireyler**

01.01.2008 – 01.01.2017 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi Medikal Onkoloji ve Radyasyon Onkolojisi bölümlerine başvuran “beyin malign neoplazmi” tanısı almış 4991 hasta otomasyon kayıt sistemi üzerinden taranmıştır. Bu hastalardan verilerine ulaşılabilen ve supratentorial düşük dereceli gliyal tümörü olan 189 hasta araştırmaya dahil edilmiştir.

#### **3.2. Çalışma Protokolü**

Araştırmaya dahil edilen 189 hastanın verileri hastane veri tabanından elde edildi. İlk olarak hastaların klinik verileri tarandı. Bu klinik verilerden; tanı yaşı, cinsiyet, tanı şekli, tanı anındaki tümör boyutu, tümörün lokalizasyonu, nörolojik defisit varlığı, tümörün orta hattı geçip geçmediği, başlangıç semptomu, cerrahi yapılıp yapılmadığı, cerrahi yapıldıysa cerrahinin kapsamı, tümörün patolojik inceleme sonuçları, hastanın RT ve KT alıp almadığı, RT veya KT aldıysa endikasyonu, RT aldıysa dozu, KT aldıysa protokolü ve doz sayısı, ameliyat sonrasındaki rezidüel çap, tümörün remisyonunda olup olmadığı, nüks olup olmadığı, nükse kadar progresyon olmadan geçen süre, nüks sonrası uygulanan tedavi şekli, tanı sonrası sağkalım süresi, Pignatti risk skoru ve komorbiditeler ile ilgili veriler elde edildi. Hacettepe Üniversitesi otomasyon sisteminde ölüm durumları çeşitli sebeplerle belirtilmeyen hastaların ölüm durumları ölüm bildirim sistemindeki verilerden elde edildi.

Tanı şekli görüntüleme, biyopsi/sterotaktik biyopsi ve cerrahi olarak gruplandırıldı.

Tümörün lokalizasyonu frontal, temporal, parietal ve birden fazla lob tutulumu olarak kategorize edildi.

Tümör büyüklüğü verileri görüntüleme raporunda belirtilen çap değerlerinden en büyük olan uzunluk değeri alınarak elde edildi.

Başlangıç semptomları nöbet, baş ağrısı, baş dönmesi ve diğer semptomlar başlıkları altında incelendi.

Cerrahi tipi total rezeksiyon ve subtotal rezeksiyon alt gruplarında incelendi.

Elde edilen patolojik örneğin incelenmesinde derecelendirme derece I, II ve alt tipi belirlenemeyen DGG olarak; alt tipler oligodendrogliom, astrositom, oligoastrositom ve başka türlü tanımlanmamış olarak ele alındı. Ayrıca IDH1 mutasyonu, p53 mutasyonu, ATRX mutasyonu, 1p/19q koledesyonu ile ilgili veriler toplandı.

Radyoterapi ve kemoterapi durumları incelenerek eğer bu tedaviler uygulandıysa buna neden olan endikasyonları adjuvan tedavi, nüks sonrası tedavi, primer tedavi, hem adjuvan hem nüks sonrası tedavi şeklinde gruplandırılarak incelendi. Radyoterapi dozu Gy olarak ele alındı. Uygulanan kemoterapi protokolleri temozolomid, PCV ve diğer rejimler olarak değerlendirildi.

Takip süresi olarak tanı aldığı tarihten 31.12.2017' ye kadar otomasyon sisteminde son kayıtlı olduğu tarih arasındaki süre alındı. Progresyon olmadan sağkalım süresi olarak tedavi ile hastalık kontrolü sağlanan tarih ile tümörün progrese olduğu tarihe kadar geçen süre alındı. Takipli olduğu süreçte progresyon olmaması durumunda otomasyon sistemindeki son takip tarihi alınarak progresyon olmadan sağkalım süresi hesaplandı. Genel sağkalım süresi eğer ölüm gerçekleşti ise tanı alınan tarihle ölüm tarihi arasında geçen süre, eğer ölüm gerçekleşmediyse tanı aldığı tarihle 31.12.2017 tarihi arasında geçen süre olarak alındı. Nüks sonrası sağkalım (NSS) süresi eğer ölüm gerçekleştiyse nüksün gerçekleştiği tarihle ölüm tarihi arasındaki süre, eğer ölüm gerçekleşmediyse nüksün gerçekleştiği tarihle 31.12.2017 tarihi arasındaki süre olarak alındı.

Takip süresince tümör progrese olduysa nüksün gerçekleştiği, progrese olmadıysa ya da nüks sonrasında tedavilerle tümör kontrol altına alındıysa remisyonun sağlanmış olduğu kabul edildi. Nüks durumu aynı derecede tümör ve yüksek derecede tümör olarak sınıflandırıldı. Nüks sonrası tedavi sadece RT, sadece KT, sadece cerrahi, KRT, cerrahiye ek olarak diğer tedaviler olarak incelendi.



Pignatti risk skoru tanı yaşı, nörolojik defisit, alt tipin astrositom olup olmadığı, tümörün boyutu ve orta hattı geçip geçmediği verileri ile hesaplandı.

### **3.3. İstatistiksel Analizler**

İstatistiksel analizler yapılırken tanımlayıcı analizlerde kategorik değişkenler için yüzde oranlar (%); sayısal değişkenler için normal dağılıma uyanlarda ortalama  $\pm$  standart sapma; normal dağılıma uymayan sayısal değişkenler için ise median, minimum-maksimum değer kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Sayısal değişkenlerin ikili grup karşılaştırmasında bağımsız gruplar için normal dağılıma uyanlarda Student's T testi, normal dağılıma uymayanlarda Mann-Whitney U testi, ikiden çok grubun karşılaştırılmasında bağımsız gruplar için normal dağılıma uyanlarda ANOVA, normal dağılıma uymayanlarda Kruskal-Wallis testi yapıldı. Sağkalım analizleri için Kaplan-Meier ve Cox regresyon analizi yapıldı. Sağkalım oranlarının karşılaştırmalı analizleri için Log-Rank testi kullanıldı. Risk analizleri için lojistik regresyon analizi kullanıldı. Sayısal verilerin normal dağılıma uyup uymadıklarına histogram, varyasyon katsayısı, basıklık-sivrilik ve çarpıklık-asimetri değerlendirmesi, Detrended plot dağılımı, Kolmogrov-Smirnov veya Shapiro-Wilks testlerinin genel değerlendirilmesi sonucunda karar verildi. Tüm istatistiksel karşılaştırmalarda anlamlılık için p değeri  $< 0,05$  olarak kabul edildi. İstatistiksel analizler SPSS 24.0 paket programı kullanılarak yapıldı.

### **3.4. Araştırmanın Etik Yönü**

Araştırma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan izin alındı. Araştırmaya ait etik kurul onayı GO 17/771-07 etik kurul numarası ile 24.10.2017 tarihinde alındı (Bakınız Ek-1).

#### 4. BULGULAR

2008-2017 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı ve Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'na başvuran "beyin malign neoplazmi" tanı hastalar taranarak "Bireyler ve Yöntem" kısmında ayrıntılı olarak belirtilen kriterlere uyan supratentoriyal düşük dereceli glial tümöre sahip olan 189 hasta araştırmaya dahil edildi.

Hastaların ortanca takip süresi 5.5 yıl (minimum 6 ay, maksimum 26.3 yıl) olarak görüldü. Ortanca GS süresi 10.5 yıl (minimum 9 ay, maksimum 26.3 yıl), ortanca POS süresi 3.4 yıl (progresyon olmadan geçen süresi olmayan 1 hasta mevcut, maksimum 15.5 yıl) olarak bulundu. Nüks olan grupta nüks sonrası ortanca sağkalım süresi 4.8 yıl (minimum 2 ay, maksimum 21.4 yıl) olarak görüldü.

##### 4.1. Hastaların Genel Demografik ve Klinik Özellikleri

Hastaların ortalama tanı yaşı 36.7 (SS:  $\pm$  10.2) olarak bulundu. 111 (%58.7) hastanın 40 yaşın altında tanı aldığı görüldü. 9 hastanın tanı anındaki yaş bilgilerine ulaşılamadı. Hastaların 97'si (%51.3) kadın iken 92'si (%48.7) erkek idi.

Hastaların daha çok cerrahi sonrasında düşük dereceli gliom tanısı aldıkları görüldü. Cerrahi sonrasında tanı alma oranı %47.1 (n: 89) iken görüntüleme yöntemleri ile tanı alma oranı %19 (n: 36), biyopsi teknikleri ile tanı alma oranı %9.5 (n: 18) olarak görüldü. Biyopsi yapılan 18 hastanın ise 8'ine stereotaktik biyopsi uygulandığı görüldü. 46 (%24.3) hastanın hangi yöntemle tanı aldığı bilgisine ulaşılamadı.

Düşük dereceli glial tümörlerin en sık frontal lobda (% 36.5, n: 69) yerleştiği görüldü. Birden fazla loba yayılmış tümörü olan ise 55 (%29.1) hasta mevcut idi. 4 hastanın tümör lokalizasyon bilgisine ulaşılamadı.

Tümör büyüklüğünün 58 (%30.6) hastada görüntüleme yöntemleri ile raporlandığı görüldü. Ortanca tümör büyüklüğü 3.9 cm (minimum: 1.0 cm, maksimum: 9.2 cm) olarak saptandı. Bunlardan 47 tanesinin büyüklüğü 6 cm'den küçüktü. Orta hattı geçen tümöre sahip hasta sayısı 20 (%10.6) olarak saptandı.

Hastaların başvurularında en sık görülen semptom nöbet (%30.7, n: 58), ikinci sıklıkta görülen semptom ise baş ağrısı (%23.8, n: 45) olarak saptandı. 57 (%30.1) hastanın başlangıç semptomuna kayıtlardan ulaşamadı. Hastalarda tanı anında nörolojik defisit görülme oranı %2.6 (n: 5) olarak saptandı.

Elde edilen veriler ışığında pignatti risk skoru 56 hastada hesaplandı. Pignatti risk skoru 27 (%14.3) hastada 1, 15 (%7.9) hastada 0, 12 (%6.3) hastada 2 olarak saptandı. 2 hastada ise 3 idi. 54 (%28.5) hastanın düşük risk skoruna sahip olduğu görüldü (Bakınız Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

<b>Karakteristik</b>	<b>Sayı/ Yüzde</b>
<b>Tanı yaşı (yıl)</b>	
< 40	111 (%58.7)
≥ 40	69 (%36.5)
Bilinmiyor	9 (%4.8)
<b>Cinsiyet</b>	
Kadın	97 (%51.3)
Erkek	92 (%48.7)
<b>Tanı şekli</b>	
Görüntüleme	36 (%19.0)
Cerrahi	89 (%47.1)
Biyopsi	18 (%9.5)
Bilinmiyor	46 (%24.3)
<b>Yerleşim yeri</b>	
Frontal	69 (%36.5)
Temporal	29 (%15.3)
Parietal	15 (%7.9)
Oksipital	3 (%1.6)
+1 lob	55 (%29.1)
Diğer	14 (%7.4)
<b>Tümör büyüklüğü</b>	
≥ 6 cm	11 (%5.8)
<6 cm	47 (%24.9)
Bilinmiyor	131 (%69.3)
<b>Semptom</b>	
Nöbet	58 (%30.7)
Baş ağrısı	45 (%23.8)
Baş dönmesi	7 (%3.7)
Diğer	22 (%11.6)
Bilinmiyor	57 (%30.2)
<b>Nörolojik defisit</b>	
Var	5 (%2.6)
Yok	128 (%67.7)
Bilinmiyor	56 (%29.6)
<b>Orta hat</b>	
Geçmiş	20 (%10.6)
Geçmemiş	95 (%50.3)
Bilinmiyor	74 (%39.2)
<b>Pignatti risk skoru</b>	
0	15 (%7.9)
1	27 (%14.3)
2	12 (%6.3)
3	2 (%1.1)
Hesaplanamıyor	133 (%70.4)

#### 4.2. Patolojik İnceleme Özellikleri

Patolojik örneği olan hastaların %54.8 (n:97)'i oligodendrogliom, %28.2 (n: 50)'si astrositom, %15.8 (n: 28)'i mikst oligoastroitom tanısı vardı. İki hastanın ise alt tipi belli olmayan DGG olarak sınıflandırıldığı görüldü. IDH1 ve p53 mutasyonlarının 44'er (%24.8) hastada, 1p/19q kodelesyonunun 11 (%6.2) hastada olduğu görüldü. 124 (%70.1) hastada ise IDH1 mutasyonu, 77 (%43.5) hastada p53 mutasyonu, 158 (%89.3) hastada 1p/19q kodelesyonu bakılmadığı saptandı ( Bakınız Tablo 4.2).

**Tablo 4.2. Tümörlerin patolojik inceleme özellikleri**

<b>Karakteristik</b>	<b>Sayı/ Yüzde</b>
<b>Derece</b>	
I	8 (%4.2)
II	155 (%82.0)
Alt tipi belirlenememiş	9 (%4.8)
Bilinmiyor	17 (%9.0)
<b>Histoloji</b>	
Oligodendrogliom	97 (%54.8)
Astrositom	50 (%28.2)
Mikst oligoastroitom	28 (%15.8)
Alt tipi belli olmayan	2 (%1.2)
<b>IDH1 mutasyonu</b>	
Var	44 (%24.8)
Yok	9 (%5.1)
Bakılmamış	124 (%70.1)
<b>P53 mutasyonu</b>	
Var	44 (%24.8)
Yok	56 (%31.7)
Bakılmamış	77 (%43.5)
<b>1p/19q kodelesyonu</b>	
Var	11 (%6.2)
Yok	8 (%4.5)
Bakılmamış	158 (%89.3)

Astrositom tanısı alan hastaların; %34 (n: 17)'ünde IDH1 mutasyon değerlendirildiği ve bunların %53 (n: 8)'ünde IDH1 mutasyonunun olduğu, %42 (n: 21)'inde TP53 mutasyon değerlendirildiği ve bunların %71 (n: 15)'inde TP53 mutasyonu olduğu görüldü. 1p/19q kodelesyonunun 2 (%4) hastada bakıldığı ve bunların 1'inde 1p/19q kodelesyonu saptandığı görüldü.

Oligodendrogliom tanısı alan hastaların; %26 (n: 26)'sinde IDH1 mutasyon değerlendirmesi yapıldığı ve bunların tamamında IDH1 mutasyonunun olduğu, %56.7 (n: 55)'sinde TP53 mutasyon değerlendirmesi yapıldığı ve bunların %20 (n: 11) 'sinde TP53 mutasyonu olduğu, %13,4 (n: 13)'ünde 1p/19q kodelesyon değerlendirmesi yapıldığı ve bunların %69 (n: 9)'unda 1p/19q kodelesyonu olduğu görüldü.

Oligoastrostom tanılı hastaların; %32.1 (n: 9)'inde IDH1 mutasyon değerlendirmesi yapıldığı ve bunların tamamında IDH1 mutasyonunun olduğu, %71.4 (n: 20)'ünde TP53 mutasyon değerlendirmesi yapıldığı ve bunların %80 (n: 16)'inde TP53 mutasyonu olduğu, %10.7 (n: 3)'sinde 1p/19q kodelesyon değerlendirmesi yapıldığı ve bunların 1'inde 1p/19q kodelesyonu olduğu görüldü (Bakınız Tablo 4.3).

**Tablo 4.3. Alt tiplerdeki mutasyon özellikleri**

Patoloji	IDH1 mutasyonu	TP53 mutasyonu	1p/19q kodelesyonu
	N Evet/Hayır/ Bilinmiyor	N Evet/Hayır/ Bilinmiyor	N Evet/Hayır/ Bilinmiyor
<b>Astrostitom</b>	9/8/33	15/6/29	1/1/48
<b>Oligodendrogliom</b>	26/0/71	11/44/42	9/4/84
<b>Oligoastrostitom</b>	9/0/19	16/4/8	1/2/25

#### 4.3. Hastaların Tedavi ve Hastalık Durumu Özellikleri

Düşük dereceli gliomu olan 165 (%87.3) hastaya cerrahi rezeksiyon uygulandığı, bunlardan 79 (%47.8) hastaya subtotal rezeksiyon, 41 (%24.8) hastaya total rezeksiyon yapıldığı görüldü. 17 (%9.0) hastaya ise cerrahi yapılmadığı saptandı. 45 (%27.2) hastaya uygulanan cerrahi kapsamının bilgisine ulaşamadı (Bakınız Tablo 4.4) . Tanı yaşı (p: 0.91), tümör alt tipi (p: 0.66), tümör büyüklüğü (p: 0.26), pignatti risk skoru (p: 0.55), başlangıç semptomu (p: 0.29), nörolojik defisit varlığı (p: 0.5) ile uygulanan cerrahinin kapsamı arasında ilişki saptanmadı. Tümörün orta hattı geçmesi (p: 0.029) ve tümörün insular tutulumunun olması (p: 0.027) durumunda daha çok subtotal cerrahi yapıldığı saptandı. Sadece frontal lobda yerleşim gösteren DGG ile birden fazla lobda yerleşim gösteren DGG'ler arasında cerrahi kapsamı bakımından farklılık olduğu görüldü. Sadece frontal lobu tutan tümörlerde birden fazla lobda

yerleşim gösteren tümörlere göre daha fazla total rezeksiyon yapıldığı saptandı (p: 0.003).

Ameliyat sonrası dönemde 97 (%58.8) hastaya adjuvan tedavi olarak RT uygulandığı, 10 (%6.1) hastaya ise adjuvan tedavi olarak KT uygulandığı görüldü. 53 (%32.0) hastanın adjuvan tedavi almadığı saptandı. Adjuvan RT uygulanan hastalara uygulanan toplam dozun 40-60 Gy arasında olduğu görüldü. Adjuvan KT uygulanan hastaların hepsinin temozolomid tedavisi aldığı görülürken PCV protokolünün adjuvan tedavi olarak hiçbir hastada kullanılmadığı görüldü. Adjuvan KT uygulanan bütün hastalara aynı zamanda adjuvan RT uygulandığı saptandı. 13 (%6.9) hastaya primer tedavi olarak RT uygulanır iken sadece 1 hastaya primer tedavi olarak KT uygulandığı görüldü. 19 (%12.4) hastaya ise hem adjuvan olarak hem de nüks sonrasında RT uygulandığı görüldü (Bakınız Tablo 4.4). Subtotal cerrahi uygulanan hastalara adjuvan tedavi uygulanmasının total rezeksiyon yapılanlara göre daha fazla olduğu görüldü (p: 0.002). Subtotal rezeksiyon sonrasında adjuvan RT uygulanma oranı %77.5, total rezeksiyon sonrasında adjuvan RT uygulanma oranı %50.7 olarak saptandı.

Takipleri sırasında 111 (%58.7) hastada nüks hastalık geliştiği saptandı. 1 hastada ise progresyon olmadan geçen dönem olmadığı görüldü. Nüksün tekrar aynı derecede tümör olarak görüldüğü hasta sayısı 33 (%29.7), daha yüksek derecede tümör olarak görüldüğü hasta sayısı 61 (%54.9) olarak saptandı. 17 (%15.4) hastada ise nüksün hangi derecede olduğu verisi elde edilemedi. Nüks sonrası tedavide cerrahi rezeksiyon sonrasında kemoterapi ve/veya radyoterapinin en çok seçilen tedavi şekli olduğu saptandı. Cerrahi tedavi rezeksiyon sonrasında kemoterapi ve/veya radyoterapi uygulanan hasta sayısı 41 (%37.6) iken KRT uygulanan hasta sayısı 26 (%23.9) olarak görüldü (Bakınız Tablo 4.4).

Nüks durumu ile cinsiyet, 40 yaşından sonra tanı almış olma, tümör büyüklüğünün 6 cm'den büyük olması, insular tutulum olması, tümörün yerleşim yeri, nörolojik defisit olması, orta hattı geçmiş olması, cerrahi rezeksiyon uygulanması ve cerrahinin kapsamı, tümörün derecesi, IDH1 mutasyonu, TP53 mutasyonu, 1p/19q kodelesyonu arasında ilişki bulunamadı. Oligoastrositom alt tipinde diğer alt tiplere göre (p: 0.038) ve adjuvan tedavi almayan hastalarda alanlara göre (p: 0.012) nüks

gelişme riskinde artış olduğu saptandı (Bakınız Tablo 4.5). Nüks gelişme riskinin oligoastrozitom tanılı hastalarda oligodendrogliom tanılı hastalara göre 3.6 kat, astrozitom tanılı hastalara göre ise 5.7 kat daha fazla olduğu görüldü. Çoklu regresyon analizinde adjuvan tedavi almamış olmanın nüks riskini 2.6 kat (%95 GA 1.1-5.9, p: 0.02), oligoastrozitom tanılı olmanın nüks riskini 3.5 kat (%95 GA 0.97-12.7, p: 0.055) arttırdığı saptandı (Bakınız Tablo 4.6). Nüks hastalık gelişen hastaların %39.8'inde remisyon sağlandığı görüldü.

Yüksek dereceli glial tümör olarak nüks eden hasta sayısı 61 (%54.9), yüksek dereceli glial tümör dönüşümüne kadar geçen ortalama süre 3.2 yıl olarak görüldü. Cinsiyet, 40 yaşından sonra tanı almış olma, tümör büyüklüğünün 6 cm'den büyük olması, tümörün yerleşim yeri, nörolojik defisit olması, orta hattı geçmiş olması, cerrahi rezeksiyon uygulanması ve cerrahinin kapsamı, tümörün derecesi ve alt tipi, IDH1 mutasyonu, TP53 mutasyonu, 1p/19q kodelesyonu ve adjuvan tedavi uygulanması ile nüks çeşidi arasında ilişki saptanmadı. Tümörün insular tutulumu olması (p: 0.008) ile düşük dereceli tümör olarak nüks arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (Bakınız Tablo 4.8). Çoklu regresyon analizi tek değişkenin anlamlı ilişkisi olması nedeni ile yapılmadı.

Remisyon hastaların %49.7 (n:94)'sinde sağlanmış, %32.3 (n: 61)'ünde sağlanamamıştır. Otuz dört hastada (%18.0) remisyon verisine ulaşamadı (Bakınız Tablo 4.4). Remisyon durumu ile cinsiyet, 40 yaşından sonra tanı almış olma, tümör büyüklüğünün 6 cm'den büyük olması, insular tutulum olması, nörolojik defisit olması, orta hattı geçmiş olması, cerrahi yapılması ve cerrahinin kapsamı, tümörün derecesi, IDH1 mutasyonu, TP53 mutasyonu, 1p/19q kodelesyonu, adjuvan tedavi alma ve nüks sonrası uygulanan tedavi çeşitleri arasında ilişki bulunamadı. Adjuvan tedavide RT'ye ek olarak KT uygulanan ve remisyon verisi olan 8 hastanın tamamında remisyon sağlandığı görüldü. Tümör alt tiplerinin (astrozitom, oligodendrogliom, oligoastrozitom) analizinde anlamlı istatistik fark yoktur (p: 0.06). Astrozitom ile oligodendrogliom alt tiplerini bir grupta topladığımızda oligoastrozitom alt tipine göre bu grupta remisyonun daha fazla sağlandığı görüldü (p: 0.019). Tümörün yerleşim yerine göre remisyon oranının değişmekte olduğu görüldü (p: 0.018). Sadece frontal loba yerleşen tümörlerin sadece temporal lob (p: 0.004) ve sadece parietal lob (0.046)



tutulumu olan tümörlerden daha fazla remisyona girdiği görüldü. Aynı dereceli glial tümör olarak nüks gelişen hastaların %67.7'sinde remisyona sağlandığı saptanırken yüksek dereceli glial tümör olarak nüks gelişen hastaların %69.8'inde remisyona sağlanamadığı görüldü (p: 0.001). (Bakınız Tablo 4.5). Çoklu regresyon analizi sonucunda remisyona ihtimalini düşük derecede nüksün 7.3 kat (%95 GA 1.5-34.1, p: 0.011), frontal lob tutulumunun temporal/parietal lob tutulumuna göre 7.4 kat (%95 GA 1.6-33.2, p: 0.009) arttırdığı görülürken oligodendrogliom/astrocitom tanılı olmanın anlamlı olarak güçlendirmedeği saptandı (%95 GA 0.6-13.9, p: 0.18) (Bakınız Tablo 4.7)

76 (%40.4) hastanın öldüğü saptandı. 1 hastanın ise ölüm verisine ulaşamadı (Bakınız Tablo 4.4). Takipleri sırasında nüks hastalığı olan hastaların %51.8 (n: 56)'inin, remisyona sağlanamayan hastaların %72.1 (n: 44)'inin öldüğü görüldü. Ölüm bilgisi ölüm bildirim sisteminden tarandığından ölüm nedenleri ile ilgili veri elde edilemedi.

Hastaların komorbidite verileri sistemdeki kayıtlardan tarandığında 3 hastanın diabetes mellitus, ikişer hastanın hipotiroidi ve astım, birer hastanın koroner arter hastalığı, ailesel akdeniz ateşi ve hipertansiyon tanısı olduğu görüldü.

Tablo 4.4. Hastaların tedavi ve hastalık durumu özellikleri

<b>Karakteristik</b>	<b>Sayı/ Yüzde</b>
<b>Cerrahi rezeksiyon</b>	
Uygulanmış	165 (%87.3)
Uygulanmamış	17 (%9.0)
Bilinmiyor	7 (%3.7)
<b>Cerrahi kapsamı</b>	
Total	41 (%24.8)
Subtotal	79 (%47.8)
Bilinmiyor	45 (%27.2)
<b>Adjuvan ya da primer tedavi</b>	
RT	110 (%58.2)
KT	10 (%5.8)
Adjuvan tedavi uygulanmamış	53 (%28.0)
Bilinmiyor	26 (%13.8)
<b>RT endikasyonu</b>	
Adjuvan	78 (%51.0)
Nüks sonrası	43 (%28.1)
Primer	10 (%6.5)
Adjuvan ve nüks sonrası	19 (%12.4)
Primer ve nüks sonrası	3 (%2.0)
<b>KT endikasyonu</b>	
Adjuvan	7 (%7.9)
Nüks sonrası	78 (%87.6)
Primer	1 (%1.1)
Adjuvan ve nüks sonrası	2 (%2.2)
<b>Nüks</b>	
Var	111 (%58.7)
Yok	53 (%28.0)
Bilinmiyor	24 (%12.7)
Progresyon olmayan dönemi yok	1 (%0.5)
<b>Nüks derecesi</b>	
Aynı dereceye	33 (%29.7)
Yüksek dereceye	61 (%54.9)
Bilinmiyor	17 (%15.4)
<b>Nüks sonrası tedavi</b>	
Radyoterapi	9 (%8.3)
Kemoterapi	16 (%14.7)
Cerrahi	8 (%7.3)
Kemoradyoterapi	26 (%23.9)
Cerrahi + diğer tedaviler	41 (%37.6)
Bilinmiyor	9 (%8.3)
<b>Remisyon</b>	
Var	94 (%49.7)
Yok	61 (%32.3)
Bilinmiyor	34 (%18.0)
<b>Ölüm</b>	
Var	76 (%40.2)
Yok	112 (%59.3)
Bilinmiyor	1 (%0.5)

Tablo 4.5. Nüks ve remisyon durumu ile bazı değişkenlerin ilişkisi

Değişken	Nüks (N)			Remisyon (N)		
	Var	Yok	P	Var	Yok	P
<b>Cinsiyet</b>						
Kadın	56	27	0.78	49	30	0.72
Erkek	54	27		45	31	
<b>Tanı yaşı</b>						
< 40	66	28	0.45	50	39	0.18
≥ 40	41	21		39	19	
<b>Tümör büyüklüğü</b>						
< 6 cm	25	15	0.72	31	8	0.67
≥ 6 cm	7	3		7	3	
<b>Pignatti risk skoru</b>						
0-2	30	18	0.17	37	10	0.99
3-5	0	2		2	0	
<b>İnsular tutulum</b>						
Var	20	15	0.19	22	13	0.80
Yok	89	39		72	47	
<b>Tümör yerleşimi</b>						
Frontal	38	23	0.26	40	15	0.018
Temporal	19	6		10	16	
Parietal	11	2		5	7	
+1 lob	30	17		28	17	
<b>Nörolojik defisit</b>						
Var	3	0	0.55	1	2	0.29
Yok	79	38		71	38	
<b>Orta hat</b>						
Geçmiş	8	8	0.16	11	6	0.97
Geçmemiş	60	28		54	29	
<b>Cerrahi</b>						
Yapılmış	99	49	0.82	86	53	0.57
Yapılmamış	9	4		7	6	

Tablo 4.5. devamı

<b>Cerrahi kapsamı</b>					
Total	24	13	<i>0.85</i>		24
Subtotal	49	23			9
					27
<b>Derece</b>					
			<i>0.78</i>		<i>0.39</i>
I	4	1			3
II	93	44			2
Alt tipi belirlenememiş	6	2			77
					50
					5
					3
<b>Tümör alt tipi</b>					
			<i>0.038</i>		<i>0.06</i>
Astrositom	23	19			27
Oligodendrogliom	57	30			13
Oligoastrositom	21	3			54
					29
					8
					13
<b>IDH1 mutasyonu</b>					
			<i>0.34</i>		<i>0.25</i>
Var	12	23			29
Yok	3	2			6
					3
					2
<b>TP53 mutasyonu</b>					
			<i>0.16</i>		<i>0.43</i>
Var	27	12			22
Yok	26	20			13
					32
					13
<b>1p/19q kodelesyonu</b>					
			<i>0.63</i>		<i>0.14</i>
Var	6	5			9
Yok	5	2			2
					3
					4
<b>Adjuvan tedavi</b>					
			<i>0.012</i>		<i>0.44</i>
Var	63	39			55
Yok	43	10			42
					31
					18
<b>Nüks çeşidi</b>					
					<i>0.001</i>
Aynı derece					21
Yüksek derece					10
					16
					37
<b>Nüks sonrası tedavi</b>					
					<i>0.12</i>
Radyoterapi					3
Kemoterapi					3
Cerrahi					5
Kemoradyoterapi					9
Cerrahi + diğer					6
					2
					6
					18
					18
					20

**Tablo 4.6. Nüks durumu ile ilişkili olan değişkenlerin risk değerlendirmeleri**

<b>Tekli Analiz</b>		
<b>Değişken</b>	<b>OR (%95 GA)</b>	<b>P</b>
Tümör alt tipi		0.038
Oligodendrogliom - Astrositom*	1.5 (0.74-3.2)	0.24
Oligodendrogliom - Oligoastrozitom*	3.6 (1.0-13.3)	0.047
Astrozitom - Oligoastrozitom*	5.7 (1.4-22.3)	0.011
Oligodendrogliom/Astrozitom - Oligoastrozitom*	4.2 (1.2-15.1)	0.024
Adjuvan tedavi almamış olmak	2.7 (1.2-6.1)	0.012
<b>Çoklu Analiz</b>		
<b>Değişken</b>	<b>OR (%95 GA)</b>	<b>P</b>
Oligoastrozitom alt tipi	3.5 (0.97-12.7)	0.055
Adjuvan tedavi almamış olmak	2.6 (1.1-5.9)	0.02

\*Nüks riskini arttıran alt tip

**Tablo 4.7. Remisyon durumu ile ilişkili olan değişkenlerin değerlendirilmeleri**

<b>Tekli Analiz</b>		
<b>Değişken</b>	<b>OR (%95 GA)</b>	<b>P</b>
<b>Tümör alt tipi</b>		0.06
Oligodendrogliom*- Astrositom	1.1 (0.5-2.4)	0.79
Oligodendrogliom*- Oligoastrozitom	3.0 (1.1-8.1)	0.028
Astrozitom*- Oligoastrozitom	3.3 (1.1-10.1)	0.03
Oligodendrogliom/Astrozitom*- Oligoastrozitom	3.1 (1.2-8.2)	0.019
<b>Düşük derecede nüks</b>	4.8 (1.8-12.6)	0.001
<b>Tümör yerleşimi</b>		0.018
Frontal*- Temporal	4.2 (1.5-11.4)	0.004
Frontal*- Parietal	3.7 (1.0-13.5)	0.046
Frontal*- +1 lob	1.6 (0.7-3.7)	0.26
Temporal*- Parietal	1.1 (0.3-4.6)	0.85
Temporal - +1 lob*	2.6 (0.9-7.1)	0.056
Parietal - +1 lob*	2.3 (0.6-8.4)	0.20
Frontal*- Temporal/Parietal	4.0 (1.6-9.8)	0.002
<b>Çoklu Analiz</b>		
<b>Değişken</b>	<b>OR (%95 GA)</b>	<b>P</b>
Oligodendrogliom/Astrozitom	2.9 (0.6-13.9)	0.18
Düşük derecede nüks	7.3 (1.5-34.1)	0.011
Frontal lob tutulumu (temporal/parietal lob tutulumu)	7.4 (1.6-33.2)	0.009

\*Remisyon olasılığını arttıran durum

Tablo 4.8. Nüks çeşidi ile bazı değişkenlerin ilişkisi

Değişken	Aynı derece	Yüksek derece	P
<b>Cinsiyet</b>			
Kadın	16	34	0.50
Erkek	17	27	
<b>Tanı yaşı</b>			
< 40	17	41	0.15
≥ 40	15	19	
<b>Tümör büyüklüğü</b>			
< 6 cm	8	15	0.82
≥ 6 cm	2	3	
<b>İnsula invazyonu</b>			
Var	11	6	0.008
Yok	22	54	
<b>Tümör yerleşimi</b>			
Frontal	11	23	0.48
Temporal	5	10	
Parietal	3	7	
+1 lob	13	13	
<b>Orta hat</b>			
Geçmiş	2	6	0.46
Geçmemiş	22	31	
<b>Cerrahi</b>			
Yapılmış	31	55	0.69
Yapılmamış	2	5	
<b>Cerrahi kapsamı</b>			
Total	7	14	1.0
Subtotal	14	28	
<b>Tümörün derecesi</b>			
I	2	2	0.64
II	38	52	
Alt tipi belirlenmemiş	1	4	

Tablo 4.8. devamı

<b>Tümör alt tipi</b>			
Astrositom	6	14	<i>0.27</i>
Oligodendrogliom	21	29	
Oligoastrositom	4	14	
<b>IDH1 mutasyonu</b>			
Var	9	3	<i>0.99</i>
Yok	0	2	
<b>TP53 mutasyonu</b>			
Var	11	13	<i>0.51</i>
Yok	8	14	
<b>1p/19q kodelesyonu</b>			
Var	2	3	<i>0.49</i>
Yok	1	4	
<b>Adjuvan tedavi</b>			
Var	14	38	<i>0.097</i>
Yok	17	22	

#### 4.4. Hastaların Sağkalım Özellikleri

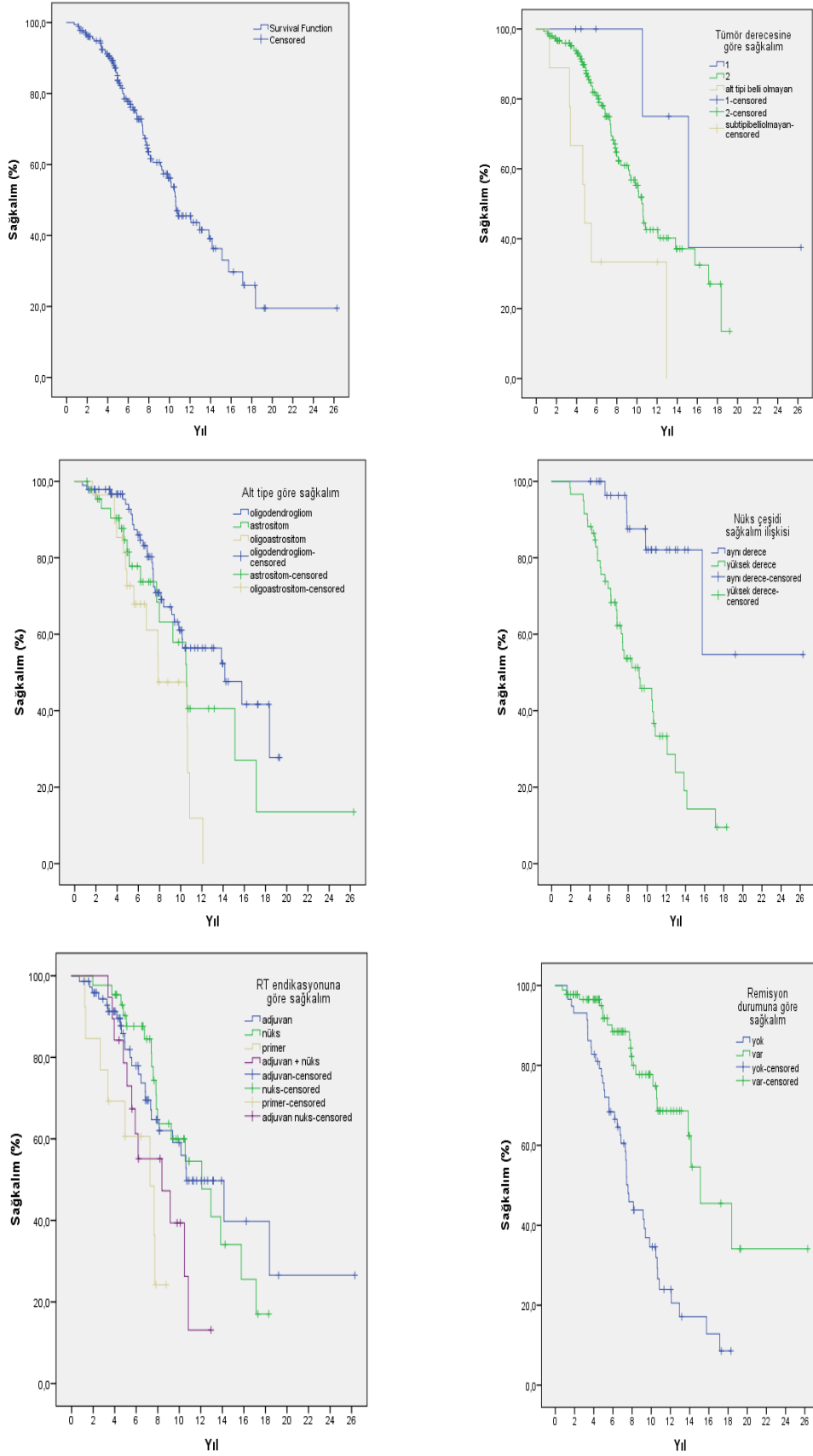
Sağkalım analizleri sonucunda ortanca GS süresi 10.5 yıl (%95 GA 8.8-12.3), 1 yıllık GS oranı %99, 3 yıllık GS oranı %94, 5 yıllık GS oranı %83, 10 yıllık GS oranı %55 olarak görüldü (Bakınız Şekil 4.1). Cinsiyet, tanı yaşı ve 40 yaşından önce tanı almış olma, tümörün 6 cm'den büyük olması, insular tutulum olması, tümör yerleşim yeri, nörolojik defisit varlığı, tümörün orta hattı geçmiş olması, cerrahi uygulanmış olması, cerrahinin kapsamı, IDH1 mutasyonu, TP53 mutasyonu, 1p/19q kodelesyonu, adjuvan tedavi, nüks hastalık gelişmesi ve nüks sonrası seçilen tedavi şekli ile GS süresi arasında ilişki bulunmadı (Bakınız Tablo 4.1). Tümör alt tipleri arasında oligodendrogliom tanılı hastaların GS süresinin oligoastrositom tanılı hastaların GS süresinden daha uzun olduğu saptandı (p: 0.002). alt tipi belirlenemeyen DGG'si hastaların GS süresinin derece I ve II tümöre sahip olanlara göre daha kısa olduğu görüldü (p: 0.01). Aynı derecede tümör olarak nüks eden hastaların yüksek derecede nüks eden hastalara göre yaşam süresi daha uzun olarak saptandı (p < 0.001).

Remisyon sağlanan hastaların yaşam süresi daha uzun olarak saptandı ( $p < 0.001$ ) (Bakınız Tablo 4.9, Şekil 4.1). Sadece adjuvan olarak RT alan hastalar ile sadece nüks sonrasında RT uygulanan hastaların GS süreleri arasında fark saptanmadı ( $p: 0.95$ ). Primer tedavi olarak RT alan hastalar ile hem adjuvan ve hem nüks sonrasında RT alan hastaların GS süreleri arasında anlamlı fark görülmedi ( $p: 0.21$ ). Sadece adjuvan ve sadece nüks sonrasında RT alan hastaları bir grupta (A kolu), primer tedavi olarak RT alan ve hem adjuvan hem nüks sonrasında RT alan hastaları ikinci grup olarak (B kolu) belirleyip bu iki grubu karşılaştırdığımızda sadece adjuvan ve sadece nüks sonrası RT alan grupta daha uzun süre sağkalım görüldü ( $p: 0.002$ ). Cox-regresyon analizi ile çok değişkenli analize göre GS'yi oligoastrocitom alt tipinin oligodendrogliom alt tipine göre (HR: 2.8, %95 GA: 1.1-6.8,  $p:0.026$ ), alt tipi belirlenemeyen DGG'nin I. ve II. derece tümörlere göre (HR: 23.9 %95 GA3.3-169.8) olumsuz etkilediği görüldü. Nüks çeşidi ( $p: 0.24$ ), RT endikasyonu ( $p: 0.53$ ) ve remisyon durumu ( $p: 0.089$ ) ile sağkalım süresi arasında ilişki bulunmadı (Bakınız Tablo 4.10).

IDH mutasyonu ve 1p/19q kodelesyonu beraber bulunan 6 hastanın yapılan analizinde tamamının hayatta olduğu görüldü. Ancak en uzun süre takip 4.4 yıl idi, IDH mutasyonu-1p/19q kodelesyonu beraber bulunan ve bulunmayan hastalar arasında GS süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p: 0.09$ ).

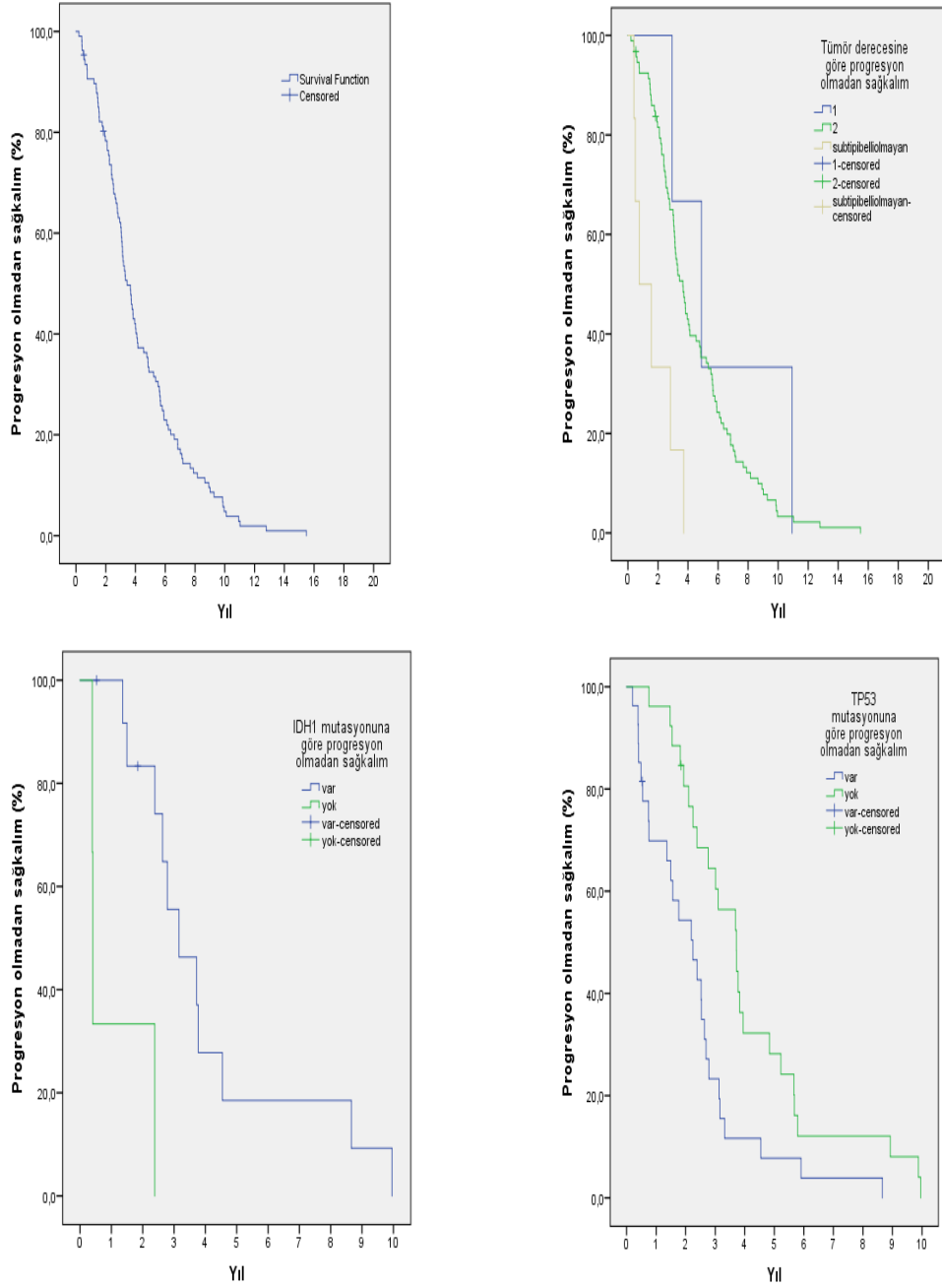
Kemoterapiyi sadece adjuvan tedavi olarak alan hastaların tamamı yaşamakta idi ( $n: 7$ ). Buna rağmen nüks sonrası KT uygulanan hastalarla karşılaştırılarak yapılan Kaplan-Meier sağkalım analizinde GS süreleri arasında istatistiksel fark bulunmadı ( $p: 0.09$ ).





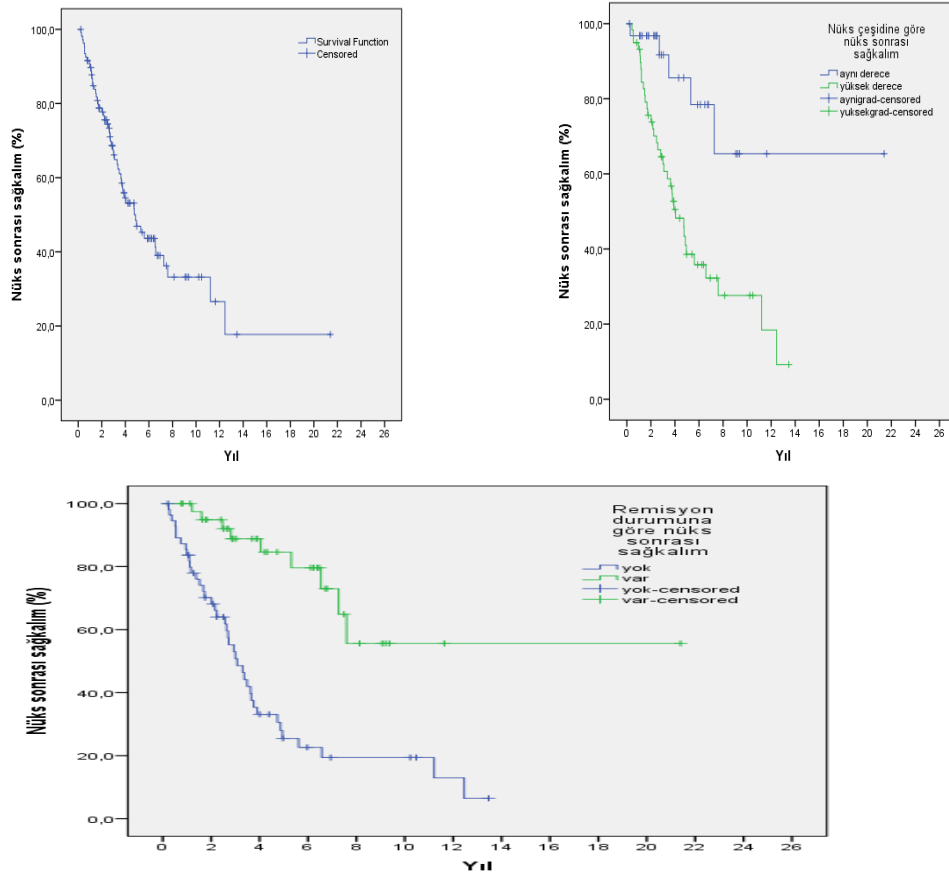
Şekil 4.1. Bazı değişkenlerin genel sağkalm süresi ile ilişkileri

Ortanca POS süresi 3.4 yıl (%95 GA 2,8-4.0), 1 yıl sonunda progresyon gelişmeyen hasta oranı %90, 3 yıl sonunda progresyon gelişmeyen hasta oranı %62, 5 yıl sonunda progresyon gelişmeyen hasta oranı %32, 10 yıl sonunda progresyon gelişmeyen hasta oranı %4,8 olarak saptandı (Bakınız Şekil 4.2). Cinsiyet, tanı yaşı ve 40 yaşından önce tanı almış olma, tümörün 6 cm'den büyük olması, insular tutulum olması, tümör yerleşim yeri, nörolojik defisit varlığı, tümörün orta hattı geçmiş olması, cerrahi uygulanmış olması, cerrahinin kapsamı, tümör alt tipi, 1p/19q kodelesyonu ve adjuvan tedavi ile POS süresi arasında ilişki bulunmadı (Bakınız Tablo 4.9). alt tipi belirlenemeyen DGG'si olan hastaların POS süresinin I. ve II. derecede tümöre sahip olanlara göre POS süresinin daha kısa olduğu görüldü (p: 0.01). IDH1 mutasyonu olması (p: 0.001) ve TP53 mutasyonu yokluğunun (p: 0.004) POS süresini uzattığı saptandı (Bakınız Tablo 4.9, Şekil 4.2). Cox-Regresyon analizi ile çok değişkenli analize göre IDH1 mutasyonu olmamasının progresyon olmadan geçen sürenin kısalma riskini 29.2 kat arttırdığı (%95 GA: 3.2-264.6, p: 0.003) görüldü. TP53 mutasyonu için yapılan çok değişkenli analiz sonucunda anlamlı ilişki saptanmadı (p: 0.058). Tümörün derecesi ile çoklu analiz sonucu elde edilemedi (Bakınız Tablo 4.11).



Şekil 4.2. Bazı değişkenlerin progresyon olmadan sağkalm süresi ile ilişkileri

Nüks sonrasında ortalama sağkalım süresi 4.8 yıl (% 95 GA 3.2-6.4), 1 yıllık sağkalım oranı %89; 3 yıllık sağkalım oranı %67; 5 yıllık sağkalım oranı %46; 10 yıllık sağkalım oranı %26 olarak görüldü (Bakınız Şekil 4.3). Cinsiyet, 40 yaşından önce tanı alma, tümörün 6 cm'den büyük olması, insular tutulum olması, tümör yerleşim yeri, nörolojik defisit varlığı, tümörün orta hattı geçmiş olması, cerrahi uygulanmış olması, cerrahinin kapsamı, tümörün derecesi, tümörün alt tipi, IDH1 mutasyonu, TP53 mutasyonu, 1p/19q kodelesyonu, adjuvan tedavi ve nüks sonrası seçilen tedavi şekli ile NSS süresi arasında ilişki bulunmadı (Bakınız Tablo 4.9). Nükste düşük dereceli tümör olması ( $p: 0.001$ ) ve remisyonun sağlanmış olmasının ( $p < 0.001$ ) NSS süresini uzattığı görüldü (Bakınız Tablo 4.9, Şekil 4.3). Cox regresyon analizi yapılan çok değişkenli analiz sonucunda nüks çeşidi ( $p: 0.34$ ) ile NSS süresi arasında anlamlı ilişki saptanmazken remisyon sağlanan hastaların ( $p: 0.006$ ) nüks sonrasında daha uzun süre sağkaldığı görüldü (Bakınız Tablo 4.12).



Şekil 4.3. Bazı değişkenlerin nüks sonrası yaşam süresi ile ilişkileri

Tablo 4.9. Hastaların bazı değişkenlere göre sağkalım analizleri

Değişken	Genel sağkalım		Progresyon olmadan sağkalım		Nüks sonrası sağkalım	
	Yıl (%95 GA)	<i>P</i>	Yıl (%95 GA)	<i>P</i>	Yıl (%95 GA)	<i>P</i>
<b>Cinsiyet</b>						
Erkek	12.9 (8.6-17.2)	0.98	3.3 (2.5-4.1)	0.43	7.2 (1.2-13.2)	0.47
Kadın	10.5 (9.0-12.0)		3.6 (2.9-4.4)		4.7 (3.5-5.9)	
<b>Tanı yaşı</b>						
< 40 yaş	10.5 (8.0-13.0)	0.47	3.1 (2.8-3.4)	0.20	4.9 (3.3-6.5)	0.67
≥ 40 yaş	12.0 (7.9-16.2)		3.8 (3.4-4.1)		3.6 (0.1-7.7)	
<b>Tümör büyüklüğü</b>						
< 6 cm	12.9 (10.2-15.6)	0.91	3.6 (2.7-4.5)	0.39	8.2 <sup>a</sup> (5.8-10.5)	0.33
≥ 6 cm	10.8 <sup>a</sup> (1.2-8.3)		3.0 (2.3-3.7)		9.0 <sup>a</sup> (7.0-11.1)	
<b>İnsular tutulum</b>						
Var	12.0 (6.8-17.3)	0.62	4.1 (2.6-5.7)	0.07	3.6 (3.0-4.2)	0.86
Yok	10.5 (9.3-11.7)		3.1 (2.8-3.4)		4.8 (3.3-6.3)	
<b>Tümör yerleşimi</b>						
Frontal	10.5 (7.0-14.0)	0.71	3.0 (2.5-3.5)	0.13	5.3 (1.0-9.5)	0.44
Temporal	9.3 (5.2-13.5)		5.3 (2.7-7.9)		3.9 (1.1-6.6)	
Parietal	13.5 <sup>a</sup> (1.8-9.8)		3.0 (2.8-3.3)		3.7 (1.7-5.8)	
+1 lob	10.1 (7.1-13.1)		4.1 (2.0-6.2)		3.6 (1.1-6.1)	

Tablo 4.9. devamı

<b>Nörolojik defisit</b>			
Var	5.5 (0.90-10.2)	0.25	3.0 (0.01-6.6)
Yok	10.1 (8.5-11.7)		2.7 (2.4-2.9)
			5.3 (3.4-7.1)
<b>Orta hat</b>			
Geçmiş	9.1 (4.2-14.0)	0.73	3.0 (0.8-5.2)
Geçmemiş	10.8 (8.0-13.6)		5.5 <sup>a</sup> (3.1-8.0)
<b>Cerrahi</b>			5.6 (3.7-7.4)
Yapılmış	10.6 (8.9-12.2)	0.24	3.6 (3.0-4.2)
Yapılmamış	7.7 (7.0-8.4)		1.9 (0.1-4.0)
<b>Cerrahi kapsamı</b>			4.8 (3.2-6.4)
Total	11.6 (6.6-17.4)	0.89	2.8 (2.0-3.5)
Subtotal	13.2 (8.8-11.4)		3.6 (3.0-4.2)
<b>Derece</b>			6.5 (4.3-8.7)
I	15.1 (8.2-21.9)	0.01	4.8 (1.7-8.0)
II	10.4 (9.7-11.4)		3.6 (3.0-4.2)
Alt tipi belirlenmemiş	4.8 (4.2-5.3)		0.75 (0.1-2.0)
<b>Tümör alt tipi</b>			7.6 (0.23-14.9)
Astrositom	10.5 (8.8-12.1)	0.009	4.8 (1.1-8.6)
Oligodendrogliom	14.6 (8.2-20.0)		3.8 (2.6-4.9)
Oligoastrositom	9.4 (4.3-11.3)		3.1 (2.2-4.0)
			7.7 <sup>a</sup> (6.1-9.3)
			3.6 (1.2-5.9)

Tablo 4.9. devamı

<b>IDH1 mutasyonu</b>			
Var	12.4 <sup>a</sup> (10.6-14.2)	0.069	0.001
Yok	4.9 <sup>a</sup> (4.0-5.8)		0.33
<b>TP53 mutasyonu</b>			
Var	9.7 <sup>a</sup> (8.0-11.4)	0.62	0.004
Yok	10.3 <sup>a</sup> (8.8-11.7)		0.31
<b>1p/19q kodelasyonu</b>			
Var	8.4 <sup>a</sup> (6.8-10.0)	0.15	0.40
Yok	6.7 (4.1-9.3)		0.08
<b>Adjuvan tedavi</b>			
Var	9.3 (7.0-11.7)	0.19	0.33
Yok	12.0 (8.0-16.1)		0.06
<b>RT endikasyonu</b>			
Adjuvan	10.6 (6.8-14.4)	0.009	
Nüks sonrası	12.0 (8.0-16.0)		
Primer	7.2 (3.9-10.6)		
Adjuvan + nüks sonrası	8.3 (3.7-13.0)		
<b>Nüks</b>			
Var	10.4 (9.1-11.8)	0.37	
Yok	15.1 (7.1-23.1)		

Tablo 4.9. devamı

<b>Nüks çeşidi</b>			
		<i>&lt;0.001</i>	<i>0.001</i>
Aynı derece	20.1 <sup>a</sup> (14.9-25.3)		15.6 <sup>a</sup> (11.2-20.1)
Yüksek derece	9.1 (5.8-12.4)		4.0 (2.9-5.1)
<b>Nüks sonrası tedavi</b>			
		<i>0.73</i>	<i>0.84</i>
Radyoterapi	10.4 (6.3-14.5)		5.3 (4.3-6.2)
Kemoterapi	14.1 (3.5-24.7)		7.0 <sup>a</sup> (4.5-9.6)
Cerrahi	11.0 <sup>a</sup> (7.9-14.2)		6.8 <sup>a</sup> (4.3-9.3)
Kemorayoterapi	9.1 (6.7-11.6)		4.7 (2.9-6.4)
Cerrahi + diğer tedaviler	10.6 (7.2-14.0)		5.6 (2.1-9.0)
<b>Remisyon</b>			
		<i>&lt;0.001</i>	<i>&lt;0.001</i>
Yok	7.5 (6.7-8.4)		3.0 (2.2-3.8)
Var	15.1 (11.3-18.9)		14,2 <sup>a</sup> (10.4-18.1)

a: %50 ölüm oranı sağlanamadığından ortanca değer kullanılmamıştır. Bu nedenle ortalama değer kullanılmıştır.

RT: Radyoterapi



Tablo 4.10. Genel sağkalım ile ilişkili bulunan değişkenlerin incelenmesi

Tekli Analiz		
Değişken	P	
<b>Tümör alt tipi</b>	<i>0.009</i>	
Oligodendrogliom - Astrositom	<i>0.15</i>	
Oligodendrogliom - Oligoastrostitom	<i>0.002</i>	
Astrostitom - Oligoastrostitom	<i>0.13</i>	
<b>Yüksek derecede nüks</b>	<i>&lt; 0.001</i>	
<b>Tümör derecesi</b>	<i>0.01</i>	
1 - 2	<i>0.21</i>	
1 - Alt tipi belirlenememiş	<i>0.016</i>	
2 - Alt tipi belirlenememiş	<i>0.008</i>	
1 / 2 - Alt tipi belirlenememiş	<i>0.005</i>	
<b>Remisyon durumu</b>	<i>&lt; 0.001</i>	
<b>RT endikasyonu</b>	<i>0.009</i>	
Adjuvan - primer	<i>0.018</i>	
Nüks sonrası - primer	<i>0.002</i>	
Adjuvan - nüks sonrası	<i>0.95</i>	
Adjuvan – Adjuvan + nüks sonrası	<i>0.072</i>	
Nüks sonrası – Adjuvan + nüks sonrası	<i>0.034</i>	
Primer - Adjuvan+nüks sonrası	<i>0.21</i>	
Adjuvan/nüks sonrası – Primer/Adjuvan + nüks sonrası	<i>0.002</i>	
Çoklu Analiz		
Değişken	OR (%95 GA)	P
Alt tipi belirlenemeyen DGG	23.9 (3.3-169.8)	<i>0,002</i>
Oligoastrostitom (oligodendroglioma göre)	2.8 (1.1-6.8)	<i>0,026</i>
Yüksek derecede nüks	2.0 (0.6-6.6)	<i>0,24</i>
RT endikasyonu (primer/adjuvan+nüks sonrası)	1.3 (0.5-3.3)	<i>0.53</i>
Remisyon sağlanamaması	2.5 (0.8-7.3)	<i>0,089</i>

Tablo 4.11. Progresyon olmadan sağkalım ile ilişkili değişkenlerin incelenmesi

Tekli Analiz		
Değişken	P	
IDH-1 mutasyonu	0.001	
TP53 mutasyonu	0.004	
Tümör derecesi	0.001	
1 - 2	0.4	
1 - Alt tipi belirlenememiş	0.036	
2 - Alt tipi belirlenememiş	< 0.001	
1 / 2 - Alt tipi belirlenememiş	< 0.001	
Çoklu Analiz		
Değişken	OR (%95 GA)	P
IDH-1 mutasyonu olmaması	29.3 (3.2-264.6)	0.003
TP53 mutasyonu olması	4.6 (0.9-22.4)	0.058
Alt tipi belirlenemeyen DGG	-	-

Tablo 4.12. Nüks sonrası sağkalım ile ilişkili değişkenlerin incelenmesi

Tekli Analiz		
Değişken	P	
Yüksek dereceli tümör	0.001	
Remisyon sağlanamaması	< 0.001	
Çoklu Analiz		
Değişken	OR (%95 GA)	P
Yüksek dereceli tümör	1.7 (0.6-5.1)	0.341
Remisyon sağlanamaması	3.8 (1.4-10.1)	0.006

## 5. TARTIŞMA

Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi Medikal Onkoloji ve Radyasyon Onkolojisi bölümlerine 2008-2017 yılları arasında başvuran düşük dereceli glial tümör tanımlı hastaların retrospektif takip verileri bu çalışmada incelenmiştir.

Düşük dereceli gliomlar nadir görülen tümörlerdir. Çalışmaya 189 DGG tanımlı hasta alınarak analizler yapılmıştır. Bazı çalışmalara göre az sayıda (11, 22, 105), bazı çalışmalara göre çok sayıda (106, 107) hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Düşük dereceli gliom tanısı alan hastalar genellikle genç yaşta tanı almaktadırlar ve ortalama tanı yaşı 35-40 aralığındadır (41). Yaptığımız çalışmada ortalama tanı yaşı diğer çalışmalardaki verilere paralel şekilde 36.7 (SS: 10.2) olarak bulunmuştur. 1097 hastayı kapsayan bir çalışmada ortalama tanı yaşı çalışmamızla benzer şekilde 37.6 (p: 0.26) olarak bulunurken (15), 203 hastayı içeren başka bir çalışmada ise ortalama tanı yaşı çalışmamızdaki tanı yaşı ortalamasından biraz farklı olarak 40.5 (p < 0.001) (42) bildirilmiştir.

Düşük dereceli glial tümörler erkeklerde daha fazla görülmektedir (3, 15). Araştırmamızda ise E/K: 0.94 olarak saptanmıştır.

Düşük dereceli gliomlar en sık olarak frontal lobda yerleşmektedirler ve en sık başvuru semptomu nöbettir. Tanı anında nörolojik defisit sık görülmemektedir (11, 15). Çalışmamızda benzer sonuçlar saptanmıştır.

EORTC verileri ile yapılan bir çalışmada (22) genel sağkalım süresini kısalttığı bildirilen tanı anında nörolojik defisit olması ve tümörün orta hattı geçmiş olması parametrelerinin çalışmamızda GS süresi ve POS süresi ile ilişkisi saptanmamıştır. Kuzey Amerika'daki DGG tanımlı hastaların verileri ile yapılan bir çalışmada da tanı anında nörolojik defisit olması ve tümörün orta hattı geçmesi ile GS ve POS süreleri arasında anlamlı ilişki olmadığı gösterilmiştir (42).

Astrositomlar diğer DGG alt tiplerinden daha sık görülmektedirler (4, 11). Çalışmamızda oligodendrogliomlar en sık görülen alt tip iken astrositomlar 2. sırada bulunmaktadır. Oligoastrositom alt tipi diğer alt tiplere göre nüks riskini

arttırmaktadır. Oligoastrozitom alt tipinin GS süresi oligodendrogliom GS süresinden kısa, astrozitom alt tipi GS süresi ile benzerdir. Lanman ve arkadaşları tarafından 1505 hastayla yapılan çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiştir (108).

Düşük dereceli gliomların prognozu gelişen tanı ve tedavi yöntemlerine rağmen yıllar içinde iyileşme göstermemiştir. Moleküler düzeydeki incelemelerin gelişmesine rağmen tedavi kararları genellikle klinik değişkenlere göre verilmeye devam etmektedir (109). Düşük dereceli gliom tanılı hastaların ortanca yaşam süresi yapılan çalışmalarda 8 yıl olarak bulunmuştur. Tanı yaşı arttıkça GS süresi azalmaktadır (110). Bunun nedenleri olarak yaş arttıkça gözlenen performans durumunda azalma, komorbidite sıklığında artış, tümör boyutunda artış ve total rezeksiyonun sağlanamaması gösterilebilir (111). Çalışmamız sonucunda tanı yaşı arttıkça GS süresinin kısalmadığı görülmüştür, ortanca GS süresi 10.5 yıl (%95 GA 8.8-12.2), 5 yıl GS oranı % 83, 10 yıllık GS oranı %55 olarak saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada ise ortanca yaşam süresi 9.1 yıl (%95 GA 6-12.2), 5 yıllık GS oranı %51 ve 10 yıllık sağkalım oranı %19 olarak bulunmuştur (44). Yapılan başka bir çalışmada ise 5 yıllık GS oranı %85, 10 yıllık GS oranı %70 olarak saptanmıştır (101).

Pignatti ve arkadaşları tarafından tanı yaşı 40'ın altında olan hastaların GS süresinin daha uzun olduğu saptanmıştır (22). Çalışmamızda tanı yaşının 40 yaş üstünde olmasının yaşam süresi ile ilişkili olmadığı görülmüştür.

Yapılan bir çalışmada POS süresinin düşük riskli grupta 9.5 yıla kadar ulaştığı görülür iken yüksek riskli grupta 2.1 yıla kadar düştüğü görülmektedir (42). Murphy ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 5 yıllık POS oranı %51, 10 yıllık POS oranı %26 olarak saptanmıştır (101). Etxaniz ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise ortanca POS süresi 5.1 yıl (%95 GA 25.3-97.9) olarak saptanmıştır (44). Çalışmamızda Ortanca POS süresi 3.4 yıl (%95 GA 2,8-4.0), 5 yıl sonunda progresyon gelişmeyen hasta oranı %32, 10 yıl sonunda progresyon gelişmeyen hasta oranı %4,8 olarak saptanarak POS süresinin ve oranlarının diğer çalışma sonuçlarına göre olumsuz olduğu görülmüştür.

Erken dönemde güvenilir sınırlar içinde yapılacak maksimum boyutlu tümör rezeksiyonu DGG tedavisinde standard tedavi olarak görülmektedir (72, 73) . Erken

dönemde yapılan rezeksiyon ile birlikte hem radyolojik tanıdaki belirsizlik giderilmiş olmakta hem de malign dönüşüm geciktirilmekte ve bunların sonucunda GS süresi arttırılmaktadır (72). Biyopsi sonrasında izlem ile erken rezeksiyonu karşılaştıran çalışmalarda erken rezeksiyon sonrasında GS süresinin daha uzun olduğunu bildiren çalışmalar vardır (23, 112). Buna karşın erken rezeksiyonun bekle-gör stratejisine göre GS süresi üzerine etkisi olmadığını ve büyüyen tümöre cerrahi girişimde bulunarak hastanın hayat kalitesini bozmadan daha uzun süre geçirdiğini gösteren veriler de bulunmaktadır (107). Araştırmamızda cerrahi tedavi uygulanmasının GS süresi üzerine etkili olmadığı sonucu görülmüştür, hayat kalitesi üzerine veri bulunmamaktadır.

Uyanık kraniotomi prosedürü genel anestezi altında yapılan gliom ameliyatına oranla ameliyat sonrasındaki morbiditeleri azaltmada daha etkilidir (71). Prognostik iyileşme sağlamada total rezeksiyon uygulanmasının subtotal rezeksiyon uygulamasından daha faydalı olduğu gösterilmiştir (22, 113, 114). Subtotal rezeksiyon uygulanan hastalarda total rezeksiyon yapılan hastalara göre nüks riski 1.4 kat, ölüm riski 4.9 kat fazla olarak bulunmuştur (115). Çalışmamızda ise cerrahi tipinin nüks ve remisyon durumları ile ilişkisi olmadığı, sağkalım sürelerine etkisi olmadığı gözlenmiştir.

Cerrahi kapsamı ile tümör büyüklüğü, yerleşim yeri, tanı belirtileri arasında ilişki olmadığı literatürde belirtilmiştir (11). Çalışmamızda tümör büyüklüğü ile tanı belirtileri için benzer sonuçlar saptanırken tümörün yerleşim yeri ve insular tutulum olması ile subtotal rezeksiyon arasında ilişki bulunmuştur. Tümör yerleşim yerinin alt grup analizlerinde farkın frontal lob yerleşimi ile birden fazla lob tutulumu arasında olduğu görülmüştür. Birden fazla lobu tutan tümörlerde daha çok subtotal rezeksiyon yapılmıştır.

Subtotal rezeksiyon sonrasında çoğu hastada adjuvan RT uygulanmaktadır, total rezeksiyon sonrasında adjuvan RT uygulanma oranı azalmaktadır. Cerrahi sonrasında adjuvan tedavinin sağkalım parametrelerinde iyileşmeye yol açmadığına dair veriler bulunmaktadır (11). Çalışmamızda DGG tanılı hastalara uygulanan adjuvan tedavinin GS ve POS sürelerine etkisi olmadığı görülmüştür.

Düşük dereceli gliomlarda patolojik inceleme sonrasında tümörün sınıflaması karmaşık olabilmekte ve bazen kişiden kişiye farklılık gösterebilmektedir (116). Yıllar içinde moleküler değişikliklerin prognoz üzerindeki etkileri daha iyi anlaşılmıştır. IDH, 1p19q, TP53 ve TERT gen durumlarının prognostik öneme sahip olduğu gösterilmiş ve tümör sınıflamasında kullanılmaya başlanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2016 yılında yaptığı MSS tümörleri sınıflamasında moleküler düzeydeki değişiklikler büyük rol oynamıştır (10). IDH mutasyonu olmaması progresyon ve malign dönüşüm için yüksek riski gösterirken TERT mutasyon varlığı da kötü prognoz ile ilişkilidir. IDH mutasyonu iyi bir prognostik faktördür (33, 117, 118). Yapılan bir çalışmada IDH mutasyonunun bağımsız bir şekilde POS ve GS sürelerini arttırdığı gösterilmiştir (44). Düşük dereceli gliom tanılı hastalarda TP53 mutasyonu kötü (119), 1p/19q kodelesyonu ise iyi prognozla ilişkilidir (91, 120). IDH mutasyonu ve 1p/19q kodelesyonu beraber ise GS ve POS sürelerini daha da arttırmaktadır (44). Çalışmamızda IDH1 mutasyonu, TP53 mutasyonu ve 1p/19q kodelesyonu ile nüks durumu, remisyon durumu ve GS süresi arasında ilişki saptanmamıştır. Progresyon olmadan sağkalım süresini IDH1 mutasyon varlığının ve TP53 mutasyon olmamasının arttırdığı görülmüştür. 1p/19q kodelesyonunun ise ilişkisi saptanmamıştır. IDH mutasyonu ile beraber 1p/19q kodelesyonu olan hastaların hepsi yaşamını sürdürmektedir ancak bu iki genetik değişikliğe beraber sahip olmayan hastalarla aralarında anlamlı genel sağkalım farkı saptanmamıştır.

MGMT promoter bölge metilasyonu oligodendroglial tümörlerde GS süresini arttırmaktadır (120). MGMT promoter bölge mutasyonu ile beraber IDH mutasyonu olması GS süresini daha da arttırdığı gösterilmiştir (118). Bu verilere karşın astrositom tanılı hastalarda yapılan başka bir çalışmada MGMT promoter bölge metilasyonu ile sağkalım süresi arasında ilişki bulunmamıştır (121). Bu çalışmada geriye dönük olarak MGMT promoter bölge metilasyonu ile ilgili veriler elde edilemediğinden analiz yapılamamıştır.

Bazı kanserlerin agresif klinik seyir göstermesinde TERT promoter bölge mutasyonu suçlanmaktadır. Bu tümörlere diffüz gliomlar da dahildir (122, 123). Oligodendrogliom tanılı hastalarda IDH mutasyonu, 1p19q kodelesyonu ve TERT mutasyonunun uzun sağkalım süresi ile ilişkili olduğunu belirten veriler

bulunurmasına karşın IDH mutasyonu olmayıp TERT promoter bölge mutasyonu olan DGG tanılı hastaların glioblastoma dönüşümlerinin fazla olduğunu gösteren veriler de mevcuttur (44, 124). Yaptığımız çalışmada geriye dönük olarak TERT promoter bölge mutasyonu ile ilgili veriler elde edilemediğinden analiz yapılamamıştır.

Çalışmamızda DGG tanılı hastaların nüks oranı %58 olarak görülmüştür. Adjuvan tedavi uygulanmayan hastaların nüks riskinin arttığı saptanmıştır. Pignatti risk skoru düşük hastalar genellikle ameliyat sonrasında tedavisiz izlenirler, yüksek riskli hastalar ameliyat sonrasında adjuvan RT ya da KT tedavisi almaktadırlar. Buna rağmen hastalıkları nüks edebilmektedir (16, 91, 109). IDH mutasyonu olmayan tümörler daha kötü seyrettiklerinden risk skorları düşük olsa bile tedavisiz izlem uygun seçenek değildir ve adjuvan tedavi önerilmektedir (66). Çalışmamızda IDH1 mutasyonu olan tümörlerin nüks ettiklerinde tümör derecelerinde (düşük – yüksek) değişiklik saptanmamıştır. IDH1 mutasyonu olan ve olmayan hastalar arasında adjuvan tedavi alma oranları arasında fark olmadığı görülmüştür. Ayrıca son yıllardaki gelişmelerle birlikte MR spektroskopisi ile IDH mutasyonu saptanabilmekte ve tedavi seçiminde yardımcı olmaktadır (125).

Malign dönüşüme kadar geçen ortalama süre 2.7 ile 5.4 yıl arasında değişmektedir (102-104). Çalışmamızda bu ortalama süre 3.2 yıl olarak görülmüştür. Malign dönüşüm GS süresini olumsuz yönde etkilemektedir (126). Malign dönüşüm sonrasında ölüme kadar geçen ortalama süre 1 yıl civarındadır (104). İleri yaşta ve erkek olmak, astrositom alt tipi, total rezeksiyon yapılamaması, tümör çapının 3 cm'den büyük olması ve temozolamid kullanımını malign dönüşüm riskini arttırmaktadır (101, 102). Çalışmamızda malign dönüşümün GS süresi üzerine negatif etkisinin olduğu görülmüştür. Tümörde insular tutulumun olmaması malign dönüşümü arttıran bir risk faktörü olarak saptanmıştır. Bunun nedeni insula tutulumu olduğunda daha çok subtotal cerrahi uygulanması, bu hastaların yüksek riskli kabul edilerek adjuvan tedavi verilmesi ve daha yakın takip edilerek nüks durumunda erken tanı konması olabilir. Diğer değişkenler ile malign dönüşüm arasında ilişki saptanmamıştır.

Erken dönemde uygulanan RT ile progresyon sonrasında uygulanan RT arasında GS süresinde anlamlı fark saptanmazken erken dönem RT'nin POS süresini ve nöbet sıklığını azalttığı gösterilmiştir (103, 127). Çalışmamızda da adjuvan olarak

uygulanan RT ile nüks sonrasında uygulanan RT'nin GS süresinde fark oluşturmadığı görülmüştür. Bu durumun nedeni RT'nin uygulandığı hastaların çoğunlukla subtotal rezeksiyon uygulanan hastalar olması olabilir. Ayrıca çalışmamızda tek değişkenli analizde cerrahi yapılamayan, primer olarak RT uygulanan hastaların GS sürelerinin sadece adjuvan ve sadece nüks sonrasında RT uygulanan hastalara göre daha kısa olduğu ancak çok değişkenli analiz sonucunda anlamlı fark olmadığı saptanmıştır.

Düşük dereceli gliom tanılı 40 yaş ve üstünde olan ve/veya subtotal rezeksiyon yapılan hastalar yüksek riskli olarak değerlendirilerek yapılan bir çalışmada hastalara adjuvan tedavi olarak sadece RT ya da RT sonrasında 6 kür PCV KT protokolü uygulanmıştır. Adjuvan RT tedavisine KT eklenen grupta GS süresi 13.3 yıl olarak saptanırken sadece RT uygulanan grupta GS süresi 7.8 yıl olarak saptanmıştır. Bu etki oligodendrogial tümörlerde daha belirgin olarak görülmüştür. Bu çalışmanın sonucu ile yüksek riskli DGG tanılı hastalarda adjuvan tedavi olarak RT sonrasında PCV KT protokolünün uygulanması görüşü benimsenmiştir (16). Ancak temozolomid tedavisinin de adjuvan olarak uygulanmasını destekleyecek veriler ortaya çıkmaktadır. Yapılan faz II çalışmada 3 yıllık sağkalım %73 olarak görülmüştür (99). Çalışmamızda adjuvan tedavi olarak PCV protokolü alan hasta bulunmamaktadır, adjuvan KT uygulanan bütün hastalar temozolomid tedavisi almışlardır. Bunun en önemli nedeni PCV rejiminin prokarbazin ve CCNU gibi bazı ilaçlarının ülkemizde bulunamamasıdır. Ayrıca adjuvan olarak KT uygulanan hastaların tümüne RT de uygulanmıştır. Adjuvan KT alan 7 hastanın hepsi hayattaydı ancak genel sağkalımı artırıcı etkisi hasta sayısının az olmasının etkisiyle istatistiksel olarak görülmemiştir.

1p/19q kodelasyonunu olmayan tümörlerin KT yanıtı daha azdır (91, 128). Çalışmamızda 1p/19q kodelasyonunu olan hastalara nüks sonrasında KT verilmiştir, sağkalım süresi ve remisyon sağlanması ile anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Düşük dereceli gliom tanılı hastalar genç yaşta tanı aldıklarından nadiren ek dahili hastalık tanıları olmaktadır. Bu nedenle yapılan çalışmalarda bu konuda yeterince veri yoktur. Çalışmamızda sadece 10 hastanın ek dahili hastalığı bulunmaktadır.



Çalışmamızda hastaların ölüm nedenlerine ilişkin veri mevcut değildir. Hastaların ölüm nedenleri yapılan diğer çalışmalarda da belirtilmemiştir.

## 6. KISITLILIKLAR

Çalışmanın kısıtlılıkları retrospektif bir çalışma olması nedeni ile fazladır.

1. Hastaların takiplerine çeşitli nedenlerle devam etmemesi nedeni ile takip süresi kısa ve hasta sayısı azdır. Daha uzun takip süresi gerekmektedir.
2. Retrospektif çalışma olduğundan bazı hastaların verilerinin tamamına ulaşamamıştır.
3. Görüntüleme yöntemi ile cerrahi arasındaki süre çalışmada dikkate alınmamıştır.
4. Tedavi kararları o dönemdeki mevcut bilgilerin bağlamında prognostik faktörlerin durumuna göre verilmiştir.
5. Çalışmaya dahil edilen hastaların sadece 2 tanesinin Pignatti risk skoruna göre yüksek riskli olması nedeni ile Pignatti risk skoru ile ilgili analizler yapılamamıştır.
6. Moleküler düzeydeki çalışmalar geçmiş dönemde düzenli olarak bakılmadığından bu konudaki veriler sınırlı durumda kalmıştır.
7. Rezeksiyon durumu cerrahın beyanına dayanmaktadır. Güvenilir olmadığı durumlar olabilmektedir ancak bu durumun görülme sıklığı azdır (129, 130).
8. Subtotal rezeksiyon yapılan ve biyopsi ile tanı konan tümörlerdeki heterojenite ihtimali nedeni ile yüksek dereceli tümörlere yanlış tanı konmuş olabilir.
9. Patolojik örneklerin incelenmesi sırasında değerlendirme yapan hekimler arasında tanı farklılıkları olabilmektedir. Bu subjektif durum örneklerin çoğunda moleküler düzeyde çalışma yapılamadığı göz önünde bulundurulduğunda konulan tanıları etkilemiş olabilir.
10. Uygulanan tedavilerin yan etki oluşturup oluşturmadığı bilinmemektedir.
11. Hastaların ölüm nedenleri bilinmemektedir.
12. Çalışmamızda performans durumu, hayat kalitesi ve toksisite verileri bulunmamaktadır.

## 7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Düşük dereceli gliom tanısı alan hastalar genellikle genç yaştaki hastalardır. Yaptığımız çalışmada ortalama tanı yaşı 36.7 (SS:  $\pm$  10.2), sağkalım analizleri sonucunda ortanca GS süresi 10.5 yıl (%95 GA 8.8-12.3), 5 yıllık GS oranı %83, 10 yıllık GS oranı %55 olarak görüldü.

Oligodendrogliomlar en sık görülen alt tip olarak görülürken astrositomların 2. sırada olduğu görüldü. Oligoastrocitom alt tipinin nüks riskini arttırdığı, GS süresinin oligodendrogliom alt tipi genel sağkalımından daha kısa, astrositom alt tipi GS süresi ile benzer olduğu görüldü.

Tanı anında nörolojik defisit olmasının ve tümörün orta hattı geçmiş olmasının GS süresi ve POS süresi ile ilişkisi saptanmadı. GS süreleri açısından  $< 40$  yaş ile  $\geq 40$  yaş arasında fark bulunmadı. Cerrahi yapılmasının ve cerrahi kapsamının, GS ve POS süreleri ile ilişkisi olmadığı görüldü. Tümörün birden fazla lobu tutmasının total rezeksiyon olasılığını azalttığı ve adjuvan tedavi oranını arttırdığı görüldü.

IDH1 mutasyonu olmaması ve TP53 mutasyonu olması POS süresini kısaltırken GS süresiyle ilişkisi saptanmadı. 1p/19q kodelesyonu olan hastalara KT'nin hep nüks sonrasında verildiği, sağkalım süresi ve remisyon ile anlamlı ilişki olmadığı görüldü. Çalışmamızda insular tutulumu olan tümörlerin nükslerinin de düşük dereceli oldukları görüldü.

Adjuvan RT ile nüks sonrasında uygulanan RT'nin GS üzerine etkisinde farklılık saptanmadı. Adjuvan RT'nin POS süresini uzatmadığı görüldü. Ancak adjuvan tedavi almayan hastaların nüks riskinin arttığı tespit edildi. Çalışmada adjuvan tedavi olarak PCV protokolü alan hasta yoktu, adjuvan KT uygulanan bütün hastaların temozolomid tedavisi aldıkları, ayrıca adjuvan olarak KT uygulanan hastaların tamamına eş zamanlı RT de uygulandığı görüldü. Adjuvan KT alan 7 hastanın tamamı hayattaydı ancak adjuvan KT uygulanmasının genel sağkalıma istatistiksel olarak anlamlı etkisi yoktu.

Düşük dereceli glial tümörlü hastaların yönetiminde arayışlar devam etmektedir. Moleküler düzeydeki değişiklikler giderek önem kazanmıştır. Geleneksel

risk skorlamalarından ziyade bu genetik değişikleri kullanarak tedavi algoritmaları belirlenmektedir. Dünya Sağlık Örgütü de glial tümörlerin sınıflamasını genetik değişiklikleri dikkate alarak gözden geçirmiştir. Moleküler değişikliklere göre belirlenen risk, buna göre düzenlenen tedavilerin uzun dönem sonuçları ve prognozu etkileyen başka genetik değişikliklerin ortaya çıkması ile gelecekte DGG tanılı hastaların tedavisinde değişiklikler olabilir. Ancak tanıdaki gelişmelere rağmen tedavide sınırlı sayıda seçenek bulunmaktadır. Moleküler düzeyde saptanan değişikliklerle birlikte yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine gereksinim vardır.

## KAYNAKLAR

1. Nicole A. Shonka SHH, W.K. Alfred Yung. *The MD Anderson Manual of Medical Oncology. Tumors of Central Nervous System* 2013. p. 1005.
2. Blumenthal DT, F Schulman S. *Survival outcomes in glioblastoma multiforme, including the impact of adjuvant chemotherapy. Expert review of neurotherapeutics.* 2005;5(5):683-90.
3. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease, professional edition e-book: elsevier health sciences; 2014.*
4. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Vecchione-Koval T, Wolinsky Y, Kruchko C, ve ark. *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.
5. States CBTRotU. *Primary Brain Tumors in the United States, 2000–2004.* 2009.
6. Aras AB, Esassolak M, Haydaroğlu A, Ölmezoğlu A, Arıcan A, Özkök S, ve ark. *Postoperatif Radyoterapi Uygulanan Malin Gliomlarda Prognozu Etkileyen Faktörler: 106 Olgu.*
7. Forst DA, Nahed BV, Loeffler JS, Batchelor TT. *Low-grade gliomas. The oncologist.* 2014;19(4):403-13.
8. Delgado-López P, Corrales-García E, Martino J, Lastra-Aras E, Dueñas-Polo M. *Diffuse low-grade glioma: a review on the new molecular classification, natural history and current management strategies. Clinical and Translational Oncology.* 2017;19(8):931-44.
9. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, ve ark. *The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. Acta neuropathologica.* 2007;114(2):97-109.
10. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, Von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, ve ark. *The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. Acta neuropathologica.* 2016;131(6):803-20.
11. Youland RS, Schomas DA, Brown PD, Parney IF, Laack NN. *Patterns of care and treatment outcomes in older adults with low grade glioma: a 50-year experience. Journal of neuro-oncology.* 2017;133(2):339-46.
12. Hayhurst C. *Contemporary management of low-grade glioma: a paradigm shift in neuro-oncology. Practical neurology.* 2017;17(3):183-90.
13. Ho VK, Reijneveld JC, Enting RH, Bienfait HP, Robe P, Baumert BG, ve ark. *Changing incidence and improved survival of gliomas. European journal of cancer.* 2014;50(13):2309-18.
14. Oberheim Bush NA, Chang S. *Treatment strategies for low-grade glioma in adults. Journal of oncology practice.* 2016;12(12):1235-41.
15. Capelle L, Fontaine D, Mandonnet E, Taillandier L, Golmard JL, Bauchet L, ve ark. *Spontaneous and therapeutic prognostic factors in adult hemispheric World*

*Health Organization Grade II gliomas: a series of 1097 cases. Journal of neurosurgery. 2013;118(6):1157-68.*

16. Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, Chakravarti A, Gilbert MR, Barger GR, ve ark. Radiation plus procarbazine, CCNU, and vincristine in low-grade glioma. *New England Journal of Medicine. 2016;374(14):1344-55.*

17. Mandonnet E, Duffau H, Bauchet L. A new tool for grade II glioma studies: plotting cumulative time with quality of life versus time to malignant transformation. *Journal of neuro-oncology. 2012;106(1):213-5.*

18. Mandonnet E, Duffau H. An attempt to conceptualize the individual onco-functional balance: Why a standardized treatment is an illusion for diffuse low-grade glioma patients. *Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2018;122:83-91.*

19. Darlix A, Gozé C, Rigau V, Bauchet L, Taillandier L, Duffau H. The etiopathogenesis of diffuse low-grade gliomas. *Critical reviews in oncology/hematology. 2017;109:51-62.*

20. Sepúlveda-Sánchez J, Langa JM, Arráez M, Fuster J, Lain AH, Reynés G, ve ark. SEOM clinical guideline of diagnosis and management of low-grade glioma (2017). *Clinical and Translational Oncology. 2018;20(1):3-15.*

21. Chang EF, Smith JS, Chang SM, Lamborn KR, Prados MD, Butowski N, ve ark. Preoperative prognostic classification system for hemispheric low-grade gliomas in adults. 2008.

22. Pignatti F, Van Den Bent M, Curran D, Debruyne C, Sylvester R, Therasse P, ve ark. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *Journal of Clinical Oncology. 2002;20(8):2076-84.*

23. Jakola AS, Myrnel KS, Kloster R, Torp SH, Lindal S, Unsgård G, ve ark. Comparison of a strategy favoring early surgical resection vs a strategy favoring watchful waiting in low-grade gliomas. *Jama. 2012;308(18):1881-8.*

24. Schiff D. Low-grade gliomas. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology. 2015;21(2, Neuro-oncology):345-54.*

25. Nabors LB. *NCCN clinical Practice Guidelines in Oncology, Central Nervous System Cancers. 2017.*

26. Duffau H, Pallud J, Mandonnet E. Evidence for the genesis of WHO grade II glioma in an asymptomatic young adult using repeated MRIs. *Acta neurochirurgica. 2011;153(3):473-7.*

27. Ullian EM, Sapperstein SK, Christopherson KS, Barres BA. Control of synapse number by glia. *Science. 2001;291(5504):657-61.*

28. Sugiarto S, Persson AI, Munoz EG, Waldhuber M, Lamagna C, Andor N, ve ark. Asymmetry-defective oligodendrocyte progenitors are glioma precursors. *Cancer cell. 2011;20(3):328-40.*

29. Persson AI, Petritsch C, Swartling FJ, Itsara M, Sim FJ, Auvergne R, ve ark. Non-stem cell origin for oligodendroglioma. *Cancer cell. 2010;18(6):669-82.*

30. Mistry AM, Hale AT, Chambless LB, Weaver KD, Thompson RC, Ihrie RA. Influence of glioblastoma contact with the lateral ventricle on survival: a meta-analysis. *Journal of neuro-oncology*. 2017;131(1):125-33.
31. Hambardzumyan D, Gutmann DH, Kettenmann H. The role of microglia and macrophages in glioma maintenance and progression. *Nature neuroscience*. 2016;19(1):20.
32. Cai J, Zhu P, Zhang C, Li Q, Wang Z, Li G, ve ark. Detection of ATRX and IDH1-R132H immunohistochemistry in the progression of 211 paired gliomas. *Oncotarget*. 2016;7(13):16384.
33. Network CGAR. Comprehensive, integrative genomic analysis of diffuse lower-grade gliomas. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(26):2481-98.
34. Darlix A, Zouaoui S, Virion J-M, Rigau V, Mathieu-Daudé H, Blonski M, ve ark. Significant heterogeneity in the geographical distribution of diffuse grade II/III gliomas in France. *Journal of neuro-oncology*. 2014;120(3):547-55.
35. Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005–2009. *Neuro-oncology*. 2012;14(suppl\_5):v1-v49.
36. Malmer B, Adatto P, Armstrong G, Barnholtz-Sloan J, Bernstein JL, Claus E, ve ark. GLIOGENE—an international consortium to understand familial glioma. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2007;16(9):1730-4.
37. Narod S, Stiller C, Lenoir G. An estimate of the heritable fraction of childhood cancer. *British journal of cancer*. 1991;63(6):993.
38. Bondy ML, Lustbader ED, Buffler PA, Schull WJ, Hardy RJ, Strong LC, ve ark. Genetic epidemiology of childhood brain tumors. *Genetic epidemiology*. 1991;8(4):253-67.
39. Malmer B, Henriksson R, Grönberg H. Different aetiology of familial low-grade and high-grade glioma? A nationwide cohort study of familial glioma. *Neuroepidemiology*. 2002;21(6):279-86.
40. DeVita, Hellman, and Rosenberg's *Cancer, Principles & Practice of Oncology*. 2015;116(6):1096-.
41. Stubblefield MD, O'Dell MW. *Synopsis of Clinical Oncology: Demos Medical Publishing*; 2010.
42. Daniels TB, Brown PD, Felten SJ, Wu W, Buckner JC, Arusell RM, ve ark. Validation of EORTC prognostic factors for adults with low-grade glioma: a report using intergroup 86-72-51. *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics*. 2011;81(1):218-24.
43. Stupp R, Janzer RC, Hegi ME, Villemure J-G, Mirimanoff RO, editors. *Prognostic factors for low-grade gliomas. Seminars in oncology*; 2003: Elsevier.
44. Etxaniz O, Carrato C, de Aguirre I, Queralt C, Muñoz A, Ramirez JL, ve ark. IDH mutation status trumps the Pignatti risk score as a prognostic marker in low-grade gliomas. *Journal of neuro-oncology*. 2017;135(2):273-84.

45. Röver LK, Gevensleben H, Dietrich J, Bootz F, Landsberg J, Goltz D, ve ark. *PD-1 (PDCD1) Promoter Methylation Is a Prognostic Factor in Patients With Diffuse Lower-Grade Gliomas Harboring Isocitrate Dehydrogenase (IDH) Mutations.* *EBioMedicine.* 2018.
46. Chang EF, Potts MB, Keles GE, Lamborn KR, Chang SM, Barbaro NM, ve ark. *Seizure characteristics and control following resection in 332 patients with low-grade gliomas.* 2008.
47. Pirzkall A, Nelson SJ, McKnight TR, Takahashi MM, Li X, Graves EE, ve ark. *Metabolic imaging of low-grade gliomas with three-dimensional magnetic resonance spectroscopy.* *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics.* 2002;53(5):1254-64.
48. van den Bent MJ, Wefel JS, Schiff D, Taphoorn MJ, Jaeckle K, Junck L, ve ark. *Response assessment in neuro-oncology (a report of the RANO group): assessment of outcome in trials of diffuse low-grade gliomas.* *The lancet oncology.* 2011;12(6):583-93.
49. S. A. *Magnetic resonance imaging of the brain and spine.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
50. Bulik M, Jancalek R, Vanicek J, Skoch A, Mechl M. *Potential of MR spectroscopy for assessment of glioma grading.* *Clinical neurology and neurosurgery.* 2013;115(2):146-53.
51. Fan G, Deng Q, Wu Z, Guo Q. *Usefulness of diffusion/perfusion-weighted MRI in patients with non-enhancing supratentorial brain gliomas: a valuable tool to predict tumour grading?* *The British journal of radiology.* 2006;79(944):652-8.
52. Baehring JM, Bi WL, Bannykh S, Piepmeier JM, Fulbright RK. *Diffusion MRI in the early diagnosis of malignant glioma.* *Journal of neuro-oncology.* 2007;82(2):221-5.
53. Diwanji TP, Engelman A, Snider JW, Mohindra P. *Epidemiology, diagnosis, and optimal management of glioma in adolescents and young adults.* *Adolescent health, medicine and therapeutics.* 2017;8:99.
54. van West SE, de Bruin HG, van de Langerijt B, Swaak-Kragten AT, Van Den Bent MJ, Taal W. *Incidence of pseudoprogression in low-grade gliomas treated with radiotherapy.* *Neuro-oncology.* 2017;19(5):719-25.
55. Taal W, Brandsma D, de Bruin HG, Bromberg JE, Swaak-Kragten AT, Sillevs Smitt PA, ve ark. *Incidence of early pseudo-progression in a cohort of malignant glioma patients treated with chemoradiation with temozolomide.* *Cancer.* 2008;113(2):405-10.
56. Kato T, Shinoda J, Nakayama N, Miwa K, Okumura A, Yano H, ve ark. *Metabolic assessment of gliomas using 11C-methionine,[18F] fluorodeoxyglucose, and 11C-choline positron-emission tomography.* *American Journal of Neuroradiology.* 2008;29(6):1176-82.
57. Trikalinos NA, Nihashi T, Evangelou E, Terasawa T. *Positron emission tomography (PET) for prediction of glioma histology: protocol for an individual-level data meta-analysis of test performance.* *BMJ Open.* 2018;8(2):e020187.



58. Kim D-W, Jung S-A, Kim C-G, Park S-A. The efficacy of dual time point F-18 FDG PET imaging for grading of brain tumors. *Clinical nuclear medicine*. 2010;35(6):400-3.
59. Dunet V, Pomoni A, Hottinger A, Nicod-Lalonde M, Prior JO. Performance of 18F-FET versus 18F-FDG-PET for the diagnosis and grading of brain tumors: systematic review and meta-analysis. *Neuro-oncology*. 2015;18(3):426-34.
60. De Witte O, Lefranc F, Levivier M, Salmon I, Brotchi J, Goldman S. FDG-PET as a prognostic factor in high-grade astrocytoma. *Journal of neuro-oncology*. 2000;49(2):157-63.
61. Barker FG, Chang SM, Valk PE, Pounds TR, Prados MD. 18-fluorodeoxyglucose uptake and survival of patients with suspected recurrent malignant glioma. *Cancer*. 1997;79(1):115-26.
62. Pouratian N, Asthagiri A, Jagannathan J, Shaffrey ME, Schiff D. Surgery Insight: the role of surgery in the management of low-grade gliomas. *Nature Reviews Neurology*. 2007;3(11):628.
63. Smith JS, Alderete B, Minn Y, Borell TJ, Perry A, Mohapatra G, ve ark. Localization of common deletion regions on 1p and 19q in human gliomas and their association with histological subtype. *Oncogene*. 1999;18(28):4144.
64. Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, ve ark. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(8):765-73.
65. Andronesi OC, Kim GS, Gerstner E, Batchelor T, Tzika AA, Fantin VR, ve ark. Detection of 2-hydroxyglutarate in IDH-mutated glioma patients by in vivo spectral-editing and 2D correlation magnetic resonance spectroscopy. *Science translational medicine*. 2012;4(116):116ra4-ra4.
66. Houillier C, Wang X, Kaloshi G, Mokhtari K, Guillemin R, Laffaire J, ve ark. IDH1 or IDH2 mutations predict longer survival and response to temozolomide in low-grade gliomas. *Neurology*. 2010;75(17):1560-6.
67. Cohen AL, Holmen SL, Colman H. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *Current neurology and neuroscience reports*. 2013;13(5):345.
68. Ricard D, Idbaih A, Ducray F, Lahutte M, Hoang-Xuan K, Delattre J-Y. Primary brain tumours in adults. *The Lancet*. 2012;379(9830):1984-96.
69. Bettegowda C, Agrawal N, Jiao Y, Sausen M, Wood LD, Hruban RH, ve ark. Mutations in CIC and FUBP1 contribute to human oligodendroglioma. *Science*. 2011;333(6048):1453-5.
70. Marosi C. Methylation of PD-1 Promoter Gene as New Prognostic Marker for IDH Mutant Low-Grade Glioma? *EBioMedicine*. 2018.
71. De Witt Hamer PC, Robles SG, 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.

72. Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, Chang SM, Prados MD, Cha S, ve ark. Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(8):1338-45.
73. McGirt MJ, Chaichana KL, Attenello FJ, Weingart JD, Than K, Burger PC, ve ark. Extent of surgical resection is independently associated with survival in patients with hemispheric infiltrating low-grade gliomas. *Neurosurgery*. 2008;63(4):700-8.
74. Kılıç T, Özdoğan K, Elmacı İ, Sav A, Pamir MN. Effect of surgery on tumor progression and malignant degeneration in hemispheric diffuse low-grade astrocytomas. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2002;9(5):549-52.
75. Roelz R, Strohmaier D, Jabbarli R, Kraeutle R, Egger K, Coenen VA, ve ark. Residual tumor volume as best outcome predictor in low grade glioma—a nine-years near-randomized survey of surgery vs. biopsy. *Scientific reports*. 2016;6:32286.
76. Duffau H, Lopes M, Arthuis F, Bitar A, Sichez J, Van Effenterre R, ve ark. Contribution of intraoperative electrical stimulations in surgery of low grade gliomas: a comparative study between two series without (1985–96) and with (1996–2003) functional mapping in the same institution. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2005;76(6):845-51.
77. Satoer D, Visch-Brink E, Dirven C, Vincent A. Glioma surgery in eloquent areas: can we preserve cognition? *Acta neurochirurgica*. 2016;158(1):35-50.
78. Karim AB, Maat B, Hatlevoll R, Menten J, Rutten EH, Thomas DG, ve ark. A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844. *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics*. 1996;36(3):549-56.
79. Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, O'fallon J, O'neill B, Dinapoli R, ve ark. Prospective randomized trial of low-versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(9):2267-76.
80. Van den Bent M. EORTC Radiotherapy and Brain Tumor Groups and the UK Medical Research Council: Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet*. 2005;366:985-90.
81. Douw L, Klein M, Fagel SS, van den Heuvel J, Taphoorn MJ, Aaronson NK, ve ark. Cognitive and radiological effects of radiotherapy in patients with low-grade glioma: long-term follow-up. *The Lancet Neurology*. 2009;8(9):810-8.
82. Izquierdo C, Alentorn A, Idbaih A, Simó M, Kaloshi G, Ricard D, ve ark. Long-term impact of temozolomide on 1p/19q-codeleted low-grade glioma growth kinetics. *Journal of neuro-oncology*. 2017:1-7.
83. Agarwala SS, Kirkwood JM. Temozolomide, a novel alkylating agent with activity in the central nervous system, may improve the treatment of advanced metastatic melanoma. *The oncologist*. 2000;5(2):144-51.
84. Trinh VA, Patel SP, Hwu W-J. The safety of temozolomide in the treatment of malignancies. *Expert opinion on drug safety*. 2009;8(4):493-9.

85. Newlands E, Blackledge G, Slack J, Rustin G, Smith D, Stuart N, ve ark. Phase I trial of temozolomide (CCRG 81045: M&B 39831: NSC 362856). *British journal of cancer*. 1992;65(2):287.
86. Su Y, Sohn S, Krown SE, Livingston PO, Wolchok JD, Quinn C, ve ark. Selective CD4+ lymphopenia in melanoma patients treated with temozolomide: a toxicity with therapeutic implications. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(4):610-6.
87. Dario A, Tomei G. The safety of the temozolomide in patients with malignant glioma. *Current drug safety*. 2006;1(2):205-22.
88. Cairncross G, Wang M, Shaw E, Jenkins R, Brachman D, Buckner J, ve ark. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *Journal of clinical oncology*. 2012;31(3):337-43.
89. Brada M, Stenning S, Gabe R, Thompson LC, Levy D, Rampling R, ve ark. Temozolomide versus procarbazine, lomustine, and vincristine in recurrent high-grade glioma. *Journal of clinical oncology*. 2010;28(30):4601-8.
90. Wu J, Neale N, Huang Y, Bai HX, Li X, Zhang Z, ve ark. Comparison of adjuvant radiation therapy alone and chemotherapy alone in surgically resected low-grade gliomas: survival analyses of 2253 cases from the National Cancer Data Base. *World neurosurgery*. 2018.
91. Hoang-Xuan K, Capelle L, Kujas M, Taillibert S, Duffau H, Lejeune J, ve ark. Temozolomide as initial treatment for adults with low-grade oligodendrogliomas or oligoastrocytomas and correlation with chromosome 1p deletions. *Journal of clinical oncology*. 2004;22(15):3133-8.
92. Pouratian N, Gasco J, Sherman JH, Shaffrey ME, Schiff D. Toxicity and efficacy of protracted low dose temozolomide for the treatment of low grade gliomas. *Journal of neuro-oncology*. 2007;82(3):281-8.
93. Baumert BG, Hegi ME, Mason WP, Ryan G, Hoang-Xuan K, Bromberg JE, ve ark. Radiotherapy in relation to temozolomide: Subgroup analysis of molecular markers of the randomized phase III study by the EORTC/NCIC-CTG/TROG/MRC-CTU (EORTC 22033-26033) in patients with a high risk low-grade glioma. *American Society of Clinical Oncology*; 2015.
94. Baumert BG, Mason WP, Ryan G, Bromberg JE, Van Den Bent MJ, Hoang-Xuan K, ve ark. Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in molecularly characterized (1p loss) low-grade glioma: A randomized phase III intergroup study by the EORTC/NCIC-CTG/TROG/MRC-CTU (EORTC 22033-26033). *American Society of Clinical Oncology*; 2013.
95. Duffau H, Taillandier L, Capelle L. Radical surgery after chemotherapy: a new therapeutic strategy to envision in grade II glioma. *Journal of neuro-oncology*. 2006;80(2):171-6.
96. Blonski M, Taillandier L, Herbet G, Maldonado IL, Beauchesne P, Fabbro M, ve ark. Combination of neoadjuvant chemotherapy followed by surgical resection as a new strategy for WHO grade II gliomas: a study of cognitive status and quality of life. *Journal of neuro-oncology*. 2012;106(2):353-66.

97. Blonski M, Pallud J, Gozé C, Mandonnet E, Rigau V, Bauchet L, ve ark. Neoadjuvant chemotherapy may optimize the extent of resection of World Health Organization grade II gliomas: a case series of 17 patients. *Journal of Neuro-oncology*. 2013;113(2):267-75.
98. Jo J, Williams B, Smolkin M, Wintermark M, Shaffrey ME, Lopes MB, ve ark. Effect of neoadjuvant temozolomide upon volume reduction and resection of diffuse low-grade glioma. *Journal of neuro-oncology*. 2014;120(1):155-61.
99. Fisher BJ, Hu C, Macdonald DR, Lesser GJ, Coons SW, Brachman DG, ve ark. Phase 2 study of temozolomide-based chemoradiation therapy for high-risk low-grade gliomas: preliminary results of Radiation Therapy Oncology Group 0424. *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics*. 2015;91(3):497-504.
100. Haque W, Verma V, Butler EB, Teh BS. Patterns of care and outcomes of multi-agent versus single-agent chemotherapy as part of multimodal management of low grade glioma. *Journal of neuro-oncology*. 2017;133(2):369-75.
101. Murphy ES, Leyrer CM, Parsons M, Suh JH, Chao ST, Jennifer SY, ve ark. Risk Factors for Malignant Transformation of Low Grade Glioma. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 2017.
102. Chaichana KL, McGirt MJ, Lattera J, Olivi A, Quiñones-Hinojosa A. Recurrence and malignant degeneration after resection of adult hemispheric low-grade gliomas. *Journal of neurosurgery*. 2010;112(1):10-7.
103. Van den Bent M, Afra D, De Witte O, Hassel MB, Schraub S, Hoang-Xuan K, ve ark. 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.
104. McCormack BM, Miller DC, Budzilovich GN, Voorhees GJ, Ransohoff J. Treatment and survival of low-grade astrocytoma in adults--1977-1988. *Neurosurgery*. 1992;31(4):636-42.
105. Kumar. *Robbins Basic Pathology*. 10th edition 2017. p. 881-3.
106. Hartmann C, Hentschel B, Tatagiba M, Schramm J, Schnell O, Seidel C, ve ark. Molecular markers in low-grade gliomas: predictive or prognostic? *Clinical Cancer Research*. 2011;clincanres. 3194.2010.
107. Wijnenga MM, Mattni T, French PJ, Rutten G-J, Leenstra S, Kloet F, ve ark. Does early resection of presumed low-grade glioma improve survival? A clinical perspective. *Journal of neuro-oncology*. 2017;133(1):137-46.
108. Lanman TA, Compton JN, Carroll KT, Hirshman BR, Ali MA, Lochte B, ve ark. Survival patterns of oligoastrocytoma patients: A surveillance, epidemiology and end results (SEER) based analysis. *Interdisciplinary Neurosurgery*. 2018;11:70-5.
109. Sanai N, Chang S, Berger MS. Low-grade gliomas in adults: a review. *Journal of neurosurgery*. 2011:1-18.
110. Youland RS, Khwaja SS, Schomas DA, Keating GF, Wetjen NM, Laack NN. Prognostic factors and survival patterns in pediatric low-grade gliomas over 4 decades. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2013;35(3):197-205.

111. Kaloshi G, Psimaras D, Mokhtari K, Dehais C, Houillier C, Marie Y, ve ark. *Supratentorial low-grade gliomas in older patients. Neurology.* 2009;73(24):2093-8.
112. Jakola AS, Unsgård G, Myrnel KS, Kloster R, Torp SH, Losvik OK, ve ark. *Surgical strategy in grade II astrocytoma: a population-based analysis of survival and morbidity with a strategy of early resection as compared to watchful waiting. Acta neurochirurgica.* 2013;155(12):2227-35.
113. Janny P, Cure H, Mohr M, Heldt N, Kwiatkowski F, Lemaire JJ, ve ark. *Low grade supratentorial astrocytomas. Management and prognostic factors. Cancer.* 1994;73(7):1937-45.
114. Keles GE, Lamborn KR, Berger MS. *Low-grade hemispheric gliomas in adults: a critical review of extent of resection as a factor influencing outcome. Journal of neurosurgery.* 2001;95(5):735-45.
115. Claus EB, Horlacher A, Hsu L, Schwartz RB, Dello-Iacono D, Talos F, ve ark. *Survival rates in patients with low-grade glioma after intraoperative magnetic resonance image guidance. Cancer.* 2005;103(6):1227-33.
116. Coons SW, Johnson PC, Scheithauer BW, Yates AJ, Pearl DK. *Improving diagnostic accuracy and interobserver concordance in the classification and grading of primary gliomas. Cancer.* 1997;79(7):1381-93.
117. Eckel-Passow JE, Lachance DH, Molinaro AM, Walsh KM, Decker PA, Sicotte H, ve ark. *Glioma groups based on 1p/19q, IDH, and TERT promoter mutations in tumors. New England Journal of Medicine.* 2015;372(26):2499-508.
118. Leu S, von Felten S, Frank S, Vassella E, Vajtai I, Taylor E, ve ark. *IDH/MGMT-driven molecular classification of low-grade glioma is a strong predictor for long-term survival. Neuro-oncology.* 2013;15(4):469-79.
119. Liu X-Y, Gerges N, Korshunov A, Sabha N, Khuong-Quang D-A, Fontebasso AM, ve ark. *Frequent ATRX mutations and loss of expression in adult diffuse astrocytic tumors carrying IDH1/IDH2 and TP53 mutations. Acta neuropathologica.* 2012;124(5):615-25.
120. Kesari S, Schiff D, Drappatz J, LaFrankie D, Doherty L, Macklin EA, ve ark. *Phase II study of protracted daily temozolomide for low-grade gliomas in adults. Clinical Cancer Research.* 2009;15(1):330-7.
121. Nakasu S, Fukami T, Jito J, Matsuda M. *Prognostic significance of loss of O6-methylguanine-DNA methyltransferase expression in supratentorial diffuse low-grade astrocytoma. Surgical neurology.* 2007;68(6):603-8.
122. Arita H, Narita Y, Fukushima S, Tateishi K, Matsushita Y, Yoshida A, ve ark. *Upregulating mutations in the TERT promoter commonly occur in adult malignant gliomas and are strongly associated with total 1p19q loss. Acta neuropathologica.* 2013;126(2):267-76.
123. Koelsche C, Sahm F, Capper D, Reuss D, Sturm D, Jones DT, ve ark. *Distribution of TERT promoter mutations in pediatric and adult tumors of the nervous system. Acta neuropathologica.* 2013;126(6):907-15.

124. Chan AK-Y, Yao Y, Zhang Z, Chung NY-F, Liu JS-M, Li KK-W, ve ark. *TERT promoter mutations contribute to subset prognostication of lower-grade gliomas. Modern pathology.* 2015;28(2):177.
125. Andronesi OC, Rapalino O, Gerstner E, Chi A, Batchelor TT, Cahill DP, ve ark. *Detection of oncogenic IDH1 mutations using magnetic resonance spectroscopy of 2-hydroxyglutarate. The Journal of clinical investigation.* 2013;123(9):3659-63.
126. Vertosick Jr FT, Selker RG, Arena VC. *Survival of patients with well-differentiated astrocytomas diagnosed in the era of computed tomography. Neurosurgery.* 1991;28(4):496-501.
127. Karim AB, Afra D, Cornu P, Bleehan N, Schraub S, De Witte O, ve ark. *Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult: European Organization for Research and Treatment of Cancer Study 22845 with the Medical Research Council study BRO4: an interim analysis. International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics.* 2002;52(2):316-24.
128. Baumert BG, Hegi ME, van den Bent MJ, von Deimling A, Gorlia T, Hoang-Xuan K, ve ark. *Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. The Lancet Oncology.* 2016;17(11):1521-32.
129. Shaw EG, Berkey B, Coons SW, Bullard D, Brachman D, Buckner JC, ve ark. *Recurrence following neurosurgeon-determined gross-total resection of adult supratentorial low-grade glioma: results of a prospective clinical trial.* 2008.
130. Youland RS, Brown PD, Giannini C, Parney IF, Uhm JH, Laack NN. *Adult Low-grade Glioma 19-year Experience at a Single Institution. American journal of clinical oncology.* 2013;36(6):612.

**Ek 1: Etik kurul onayı**

**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 -1450  
Konu : ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

**Toplantı Tarihi** : 24 EKİM 2017 SALI  
**Toplantı No** : 2017/23  
**Proje No** : GO 17/771 (Değerlendirme Tarihi: 27.09.2017)  
**Karar No** : GO 17/771-07

Üniversitemiz Kanser Enstitüsü öğretim üyelerinden Prof. Dr. S. Ayşe KARS'ın sorumlu araştırmacı olduğu, Prof. Dr. Abdullah Faruk ZORLU, Doç. Dr. Gözde YAZICI ile birlikte çalışacakları, Arş. Gör. Dr. Serdar CEYLAN'ın uzmanlık tezi olan, GO 17/771 kayıt numaralı, "**Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi Medikal Onkoloji ve Radyasyon Onkolojisi Bölümlerine 2008-2017 Tarihleri Arasında Başvuran Düşük Dereceli Glial Tümör Tanılı Hastaların Klinikopatolojik Özellikleri ve Tedavi Sonuçları**" başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

- |   |  |
|---|--|
| 1. Prof. Dr. Nurten AKARSU (Başkan)     | 10 Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU (Üye)                |
| 2. Prof. Dr. Sevdâ F. MÜFTÜOĞLU (Üye)   | 11 Yrd. Doç. Dr. Özay GÖKÖZ (Üye)                    |
| 3. Prof. Dr. M. Yıldırım ŞAHİN (Üye)    | 12. Doç. Dr. Gözde GİRGİN (Üye)                      |
| 4. Prof. Dr. Nâzîye S. GÜLLAM (Üye)     | 13. Doç. Dr. Fatma Visal OKUR (Üye)                  |
| 5. Prof. Dr. Hatice Doğan BUZOĞLU (Üye) | 14. Doç. Dr. Can Ebru KURT (Üye)                     |
| 6. Prof. Dr. R. Köksal ÖZGÜL (Üye)      | İZİNLI<br>15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖL (Üye) |
| 7. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN (Üye)      | 16. Öğr. Gör. Dr. Müge DEMİR (Üye)                   |
| 8. Prof. Dr. Elmas Ebru YALÇIN (Üye)    | 17. Öğr. Gör. Dr. Meltem ŞENGELEN (Üye)              |
| 9. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL (Üye)  | 18. Av. Meltem ONURLU (Üye)                          |

