

VOLUME: 2/3

ARALIK 2014

ISSN 0094-0143



TÜRKİYE  
KANSERLE  
SAVAŞ VAKFI

# KANSER GÜNDEMİ

## Beyin Tümörleri

### Gliomlar

[www.kanservakfi.com](http://www.kanservakfi.com)



## **TÜRKİYE KANSERLE SAVAŞ VAKFI ONKOLOJİ ÖDÜLLERİ 2015**

Onkoloji alanında çalışmalarını ile öne çıkan bilim insanlarımıza ve genç araştırmacıların yapacakları çalışmalara destek olmak için teşvik ödülleri verilecektir.

**Bilim Ödülü** : 30.000 TL  
**Araştırma Teşvik Ödülü** : 30.000 TL

*Bilgi ve başvuru için: [www.kanservakfi.com](http://www.kanservakfi.com)*



**KANSER GÜNDEMİ**  
Volume: 2/3, Aralık 2014

# **BEYİN TÜMÖRLERİ GLİOMLAR**

**Doç. Dr. Metin Aran**  
**Prof. Dr. Ali Haydar Taşpınar**  
ve  
**Prof. Dr. Kadri Kahraman**  
**Anısına**

**Kapak Tasarım**

Sedef Ertem

•

**Sayfa Tasarım**

Ufuk Altınır

•

**Basım Tarihi**

Kasım 2014

•

**Basım Yeri**

Ufuk Reklamcılık Matbaacılık San. Tic. Ltd. Şti.  
Tel.: 0212 544 92 30 • Faks: 0212 544 92 29



**KANSER GÜNDEMİ**  
**TÜRKİYE KANSERLE SAVAŞ VAKFI**  
© Copyright Tüm Hakları Saklıdır.  
Kaynak Gösterilmeden Alıntı Yapılamaz.  
Makalelerin Fikri Sorumluluğu Yazarlarına Aittir.

----- ∞ -----  
**T.K.S.V. Adına Sahibi**  
**Dr. Metin Ertem**

**Editör**  
**Dr. Sabri Ergüney**

**Sayı Editörü**  
**Dr. M. Necmettin Pamir - Dr. Koray Özduman**

**Bu Sayıdaki Yazarlar**

**Dr. Ufuk Abacıoğlu**

*Neolife Tıp Merkezi, Radyasyon Onkolojisi Bölümü*

**Dr. Cemaliye Akyerli Boylu**

*Acıbadem Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı*

**Dr. Meriç Adil Altınöz**

*İstanbul Üniversitesi, Deneysel Araştırma Enstitüsü*

**Dr. Özge Can**

*Acıbadem Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Tıp Mühendisliği Bölümü*

**Dr. Alp Dinçer**

*Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı*

**Dr. Meltem Ekenel**

*İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü*

**Dr. Canan Erzen**

*Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı*

**Dr. Geysu Karlıkaya**

*Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı*

**Dr. Yavuz Oktay**

*Acıbadem Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı*

**Dr. Ercüment Ovalı**

*Acıbadem Üniversitesi Labcell Hücre Laboratuvarı*

**Dr. Koray Özduman**

*Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı*

**Dr. M. Memet Özek**

*Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Pediatrik Nöroşirürji Bölümü*

**Dr. M. Necmettin Pamir**

*Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı*

**Dr. Selçuk Peker**

*Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı*

**Dr. M. Aydın Sav**

*Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı*

**Dr. Meriç Şengöz**

*Acibadem Őniversitesi Tıp Fakóltesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı*

**Dr. Mehmet Teomete**

*Acibadem Kozyatağı Hastanesi, Medikal Onkoloji Bölümü*

**Dr. Evrim Kadriye Tezcanlı**

*Acibadem Őniversitesi Tıp Fakóltesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı*

**Dr. Cengiz Yakıcıer**

*Acibadem Őniversitesi Fen Edebiyat Fakóltesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı*

**Meltem Yılmaz**

*Acibadem Kozyatağı Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı*

**Yazıřma Adresi**

Türkiye Kanserle Savaş Vakfı

Nispetiye Mh. Yücel Sk. No. 6, 34340 Levent - İstanbul

Tel.: 0212 278 83 41 - 42 • Faks: 0212 325 11 18

www.kanservakfi.com • info@kanservakfi.com

## ÖNSÖZ

Türkiye Kansere Savaş Vakfının periyodik bilimsel yayınlarından olan 'Kanser Gündemi' dergisinin 2015 üçüncü sayısında sizlere gliomlar konusuyla ilgili tüm güncellenmiş bilgilerle ulaşıyoruz. Bildiğiniz gibi Kanser Gündemi Dergisi, Türkiye'nin ilk medikal onkologu ve vakfımıza uzun yıllar hizmet vermiş olan rahmetli Doç. Dr. Metin Aran hocanın büyük özverileri ile hazırlayarak bizlere ulaştırdığı bir dergi oldu. Bu yıl yayınladığımız sayıları, geçen yıl sonunda kaybettiğimiz hocamız, onursal başkanımız Prof. Dr. Ali Haydar Taşpınar ve yine bu yıl başında kaybettiğimiz vakfımıza uzun yıllar hizmet etmiş ve yönetim kurulunda yer almış hocamız Prof. Dr. Kadri Kahraman'ın anısına çıkartmayı uygun gördük. Her sayıda bir kanser konusu bütünüyle irdelendiği yedinci sayı ile sizlere ulaştık. Bireysel gönderimler yanında Türkiye'deki tüm tıp fakültelerinin kütüphanelerine ulaştırıldı.

Vakıf olarak Ulusal Onkoloji Kongrelerinde gençleri teşvik etmek için verdiğimiz, geleneksel üç daldaki ödüle ilave olarak, bu yıl 'Türkiye Kansere Savaş Vakfı Bilim Ödülleri 2014' başlığında iki dalda ödül vererek bir başlangıç oluşturdu. Bu ödülleri bir gelenek haline getirerek her yıl sürdürmeyi planladık. Bu bilgiyi sizlerle bu sayıda paylaşıyoruz. 2015 ödülleri için yeni başvuruları kabul etmeye başladık. 2015 Başvuruları için [www.kanservakfi.com](http://www.kanservakfi.com) adresinden başvuru formlarına ulaşabilirsiniz.

Yine bu yıl içinde 'Menekşe ve Yaşam' isimli halkımızı kanser konusunda aydınlatacak bilgileri ve ünlülerle yapılmış söyleşileri, sanat haberlerini içeren magazin tarzı dergimizin üçüncü sayısını çıkarttık ve dağıtımını gerçekleştirdik. Sizlere bu sayfadan ulaştırmak istediğimiz diğer bir haber; Vakfımız karşılıksız olarak, onkoloji alanında, uzman hekimlerimize burs vermektedir. Şu anda beş uzman hekim arkadaşımız onkoloji alanında yurt dışında eğitim görmektedir.

Türkiye Kansere Savaş Vakfı'nın çıkartmış oldukları yayınların tümüne PDF formatında ve yine verilecek ödüllerin tarih ve kurallarına, burs koşullarına [www.kanservakfi.com](http://www.kanservakfi.com) adresinden ulaşabilirsiniz.

Bu sayıda beyin tümörlerinden biri olan gliomlar ele alındı ve tüm yönleriyle incelendi.

Sayı editörleri Prof. Dr. M. Necmettin Pamir ve Doç. Dr. Koray Özdoğan'a ve tüm yazarlara ayrıca teşekkür ediyoruz.

Sizlerden büyük beyni toplayan dergimizin daha çok kişiye ulaştırılması konusunda gayretlerinizi bekliyoruz. Bu ve eski sayıların pdf formatına [www.kanservakfi.com](http://www.kanservakfi.com) sitemizden ulaşabilirsiniz.

Gelecek sayılarında tekrar beraber olmak üzere, saygılar sunarız.

**Prof. Dr. Metin ERTEM**  
*Türkiye Kansere Savaş Vakfı*  
*Başkanı*

**Prof. Dr. Sabri ERGÜNEY**  
*Editör*

**Türkiye Kansere Savaş Vakfı**  
**Bağış Hesapları**

----- ∞ -----

**AKBANK T.A.Ş. Nispetiye Şubesi - İstanbul**  
IBAN No.: TR39 0004 6003 9688 8000 0520 00

**T. Halk Bankası A.Ş. Levent Şubesi - İstanbul**  
IBAN No.: TR50 0001 2009 8600 0016 0000 04





## İÇİNDEKİLER

<b>Gliomların Epidemiyolojisi</b>	<b>9</b>
Prof. Dr. M. Necmettin Pamir, Doç. Dr. Koray Özduman <i>Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı</i> Dr. Meriç Adil Altınöz <i>İstanbul Üniversitesi, Deneysel Araştırma Enstitüsü</i>	
<b>Gliomların Patolojisi ve Moleküler Biyolojik Özellikleri</b>	<b>17</b>
Yrd. Doç. Dr. Yavuz Oktay, Yrd. Doç. Dr. Cemaliye Akyerli Boylu, Prof. Dr. M. Cengiz Yakıcıer <i>Acıbadem Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı</i> Doç. Dr. Koray Özduman <i>Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı</i> Prof. Dr. M. Aydın Sav <i>Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı</i>	
<b>Gliomların Moleküler Patogenezi</b>	<b>23</b>
Yrd. Doç. Dr. Cemaliye Akyerli Boylu, Yrd. Doç. Dr. Yavuz Oktay, Prof. Dr. M. Cengiz Yakıcıer <i>Acıbadem Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı</i> Yrd. Doç. Dr. Özge Can <i>Acıbadem Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Tıp Mühendisliği Bölümü</i> Doç. Dr. Koray Özduman <i>Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı</i>	
<b>Gliomların Tanısında Güncel MR Yöntemleri</b>	<b>28</b>
Doç. Dr. Alp Dinçer <i>Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı</i> Prof. Dr. Canan Erzen <i>Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı</i>	
<b>Intrakraniyal Gliomlarda Cerrahi Tedavi</b>	<b>35</b>
Prof. Dr. M. Necmettin Pamir, Doç. Dr. Koray Özduman <i>Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı</i>	
<b>Gliom Cerrahisinde Yardımcı Teknolojiler</b>	<b>40</b>
Prof. Dr. M. Necmettin Pamir, Doç. Dr. Koray Özduman <i>Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı</i> Doç. Dr. Alp Dinçer <i>Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı</i> Doç. Dr. Geysu Karlıkaya <i>Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı</i>	
<b>Gliom Tedavisinde Radyoterapi</b>	<b>47</b>
Doç. Dr. Evrim Kadriye Tezcanlı, Prof. Dr. Meriç Şengöz <i>Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı</i> Prof. Dr. Ufuk Abacıoğlu <i>Neolife Tıp Merkezi, Radyasyon Onkolojisi Bölümü</i>	

<b>Gliom Tedavisinde Radyocerrahi</b>	<b>54</b>
Med. Fiz. Meltem Yılmaz, Prof. Dr. Selçuk Peker <i>Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı</i>	
<b>Gliom Tedavisinde Kemoterapi</b>	<b>59</b>
Doç. Dr. Meltem Ekenel <i>İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü</i> Dr. Mehmet Teomete <i>Acıbadem Kozyatağı Hastanesi, Medikal Onkoloji Bölümü</i> Doç. Dr. Koray Özduman <i>Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı</i>	
<b>Gliomlarda Tedavisinde Biyolojik Tedavi Yaklaşımları</b>	<b>62</b>
Doç. Dr. Koray Özduman <i>Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı</i> Prof. Dr. Ercüment Ovalı <i>Acıbadem Labcell Hücre Laboratuvarı</i>	
<b>Pediyatrik Gliomlar</b>	<b>65</b>
Prof. Dr. M. Memet Özek <i>Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Pediyatrik Nöroşirürji Bölümü</i>	



## GLİOMLARIN EPİDEMİYOLOJİSİ

Dr. M. Necmettin Pamir<sup>(1)</sup>, Dr. Koray Özdoğan<sup>(1)</sup>, Dr. Meriç Adil Altınöz<sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı

<sup>(2)</sup> İstanbul Üniversitesi, Deneysel Araştırma Enstitüsü

### Glial tümörler beynin kendi dokusundan kaynaklanan tümörlerdir.

Beynin primer tümörlerinin, yani beyin dokusundan kaynaklanan tümörlerin, en büyük bölümü “glial tümörler” olarak adlandırılan grubun içindedir. Bu grup tümörler farklı derecelerde malin özellikler gösterirler ve bu malinite derecelendirmesinin yapılabilmesi için Dünya Sağlık Örgütü’nün (WHO) dört dereceli (grade) sınıflaması kullanılmaktadır. Bu sınıflandırmaya göre, erişkinlerde görülen beyin tümörleri, giderek artan maliniteyi gösterecek şekilde, “grade” 1, 2, 3 ve 4 olarak sınıflandırılır. “Grade” 1 ve 2 tümörler düşük dereceli glial tümörler; derece 3 ve 4 ise yüksek gradeli glial tümörler olarak isimlendirilir çünkü “grade” 1-2 olarak tanımlanan tümörler klinik davranış, görüntüleme özellikleri, tedaviye cevapları, hayatta kalım süreleri açısından derece 3 ve 4 tümörlerden farklılık gösterirler; daha iyi seyirlidirler.

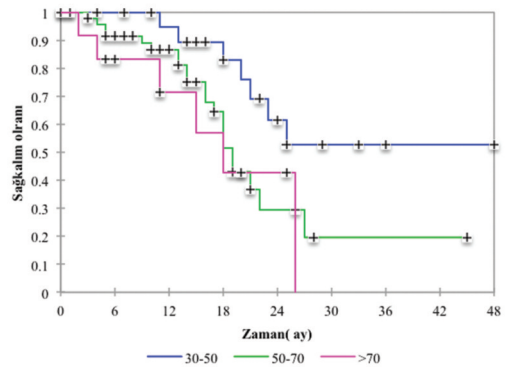
### Glial tümörlerde doğal seyir tedaviye rağmen iyi değildir.

Düşük gradeli glial tümörler (DGGT) beyin dokusundan kaynaklanan tümörlerin %15’ini oluşturur. Her ne kadar dünya sağlık örgütü sınıflandırmasında grade II yani iyi huylu tümörler olarak sınıflansalar da tanı konan hastaların %50-75’i bu tümör yüzünden ölümler ve 10 yıllık sağkalım beklentisi %50’nin altındadır.<sup>(1)</sup> Başarılı cerrahi tedavi sonrasında bile hastaların 5 yıllık hayattakalım beklentisi %51-90 arasında değişmektedir.<sup>(1)</sup> Bunun nedeni glial tümörlerin infiltratif bir büyüme göstermeleri ve çevre dokuya yayılmalarıdır. Ayrıca; bu günkü bilgi birikimimiz bu lezyonların habis beyin tümörlerinin gelişimde bir ara basamak olduklarını göstermektedir DGGT’ler daha önceden öngörülemeyen bir süre içinde ve daha önceden öngörülemeyen bir oranla “grade-3” ve “grade-4” tümörlere dönüşür-

ler.<sup>(1)</sup> Malin yani grade 4 tümörlerde hayat beklentisi başarılı cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi dahil olmak üzere en modern tedavi teknolojilerinin kullanılması durumunda bile 12-18 ay civarındadır. DGGT’lerin tedavisi konusunda radyoterapi ya da kemoterapi gibi diğer tedavi yöntemlerinin tedavide etkin olmadığı bilimsel çalışmalarla gösterilmiştir. Dolayısı ile cerrahinin daha etkin bir hale getirilmesi konusundaki çalışma ve araştırmalar tüm dünyada sürmektedir.

*Şekil 1: De-novo glioblastom hastalarında sağ kalım yaş bağımlıdır: Dünya sağlık örgütü WHO sınıflamasına göre en malin seyirli olan glioblastom tipi primer glioblastom olarak isimlendirilen tiptir. Bu tipte tedavi uygulanmadığı takdirde sağkalım beklentisi ancak birkaç ay ile sınırlıdır. Güncel tedavi hastalık konusunda kür sağlayamaz, hayat beklentisini uzatır ve hayat kalitesini artırır. Fakat özellikle daha genç olan hastaların bir kısmı uzun dönem sağkalım gösterirler.*

Acıbadem Üniversitesi primer glioblastom (IDH wild type) hastalarında yaşa bağımlı toplam sağkalım



### Glial tümörler önemli bir halk sağlığı problemidir.

Kanser tüm dünyada kalp-damar hastalıklarından sonra ikinci en sık ölüm nedenidir ve toplum sağlığı açısından büyük bir önem taşır. TC Sağlık bakanlığı ista-

tistiklerine göre beyinden kaynaklanan kanserler erkeklerden en sık rastlanan 8., kadınlarda en sık rastlanan 10. kanser cinsidir.<sup>(2)</sup> Beynin primer kanserleri tüm kanserler arasında en hızlı ve yıkıcı olarak ilerleyenleri arasında olduklarından tüm dünya istatistiklerinde de kansere bağlı ölümlerin ilk 10 nedeni arasındadır. TC Sağlık Bakanlığının Türkiyede kanser kontrolü yayınında da belirtildiği şekilde beyin ve sinir sistemi kanserlerine bağlı ölüm oranı Türkiye için yüzbinde 3.3 dür ve Türkiye nüfusuna oranlandığında bu 2014 içinde ortalama 2500 kişinin sene içinde beyin kanseri nedeniyle hayatını kaybedeceği anlamına gelir.<sup>(10)</sup> Bu kanserlerin bireylerin en üretken oldukları 40-60 yaş aralığında görülmeleri de bu hastalığın, kişinin yaşamı, aile düzeni ve toplum sağlığı haricinde ülke ekonomisine de ne kadar büyük bir yüklediğinin bir göstergesidir.<sup>(11)</sup> Tüm yaş grupları bu kanserlerden nasibini alırlar: Beyin tümörlerinin ortalama %9'u çocukluk çağında görülür ve 20 yaşın altında bir numaralı solid tümöre bağlı ölüm nedenidir.<sup>(9)</sup> ABD istatistiklerine (CBTRUS) göre 20-29 yaş arası erkeklerde ikinci kansere bağlı ölüm nedeni, 20-39 yaş arası kadınlarda.<sup>(5)</sup> En sık kansere bağlı ölüm nedenidir.<sup>(6)</sup> Tüm bu veriler beyin kanserinin halk sağlığı üzerindeki yıkıcı etkisini özetler.

#### **Düşük ve yüksek gradeli gliomlar aynı hastalığın farklı evreleridir.**

Kanser risk faktörlerinin ortadan kaldırılması (Birincil koruma) ve prekanseröz lezyonların saptanıp tedavisinin (ikincil koruma), kanser ortaya çıktıktan sonraki tedavi uğraşlardan çok daha etkin olduğu günümüzde toplumun her kademesinde yaygın kabul görür. Prekanseröz lezyonların ortaya konması konusundaki büyük tarama uğraşları (örnek olarak kalın barsak kanserine karşı kolonoskopi, mide kanserine karşı gastroskopi, meme kanserine karşı mamografi taramaları) artık hayatımızın bir parçası olmuştur. Tüm bu yüz güldürücü müdahalelerin altyapısını ilgili kanserin epidemiyolojisi ve biyolojisi konusunda yapılan çalışmalar sağlamıştır. Bu başvurunun odak noktasının oluşturduğu düşük gradeli glial tümörler tüm primer beyin tümörlerinin %15'i gibi önemli bir kısmını oluştururlar. Modern tanı ve tedavi olanaklarının gelişmesi öncesinde bu tümörler ancak ciddi nörolojik sorunlara yol açtıklarında fark edilmekte ve tedavi uğraşları da çoğu zaman karşılıksız kalmaktaydı. Dolayısı ile DGGT tedavisi günü kurtaracak cerrahiler ve izlem üzerine kurulmuştur. Oysa modern görüntüleme yöntemlerinin de araya girmesi ile bu hastalık çok daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır: DGGT hastalarının %50-75'i bu hastalıktan ölür, ortalama sağkalım 5-10 yıldır; 5 yıllık sağkalım %59.9, 10 yıllık sağkalım %42.6 ve 20 yıllık sağkalım %26'dır.<sup>(1)</sup> DGGT hastala-

rında ölüm tümörün daha habis formlara (beyin kanserine) dönüşmesi hayati merkezlere yayılımı nedeniyle olur ve (izlem süresi ile artmak kaydıyla) bu kanserleşme %85'e varan oranlarda bildirilir. Beyin kanserine dönüşüm olduktan sonra ise en modern tedavi yöntemleri kullanılsa bile yaşam beklentisi 1 yıl civarındadır. Bu rakamlardan da anlaşılacağı gibi bu iyi huylu bir tümör değildir ve beyin kanserinin bir öncüsüdür. İzlem bu hastalar için bir seçenek değildir ve DGGT hastaları tedavi edilmelidir. Cerrahinin hastaların sağkalımını uzattığı ve kanserleşme ihtimalini azalttığı net olarak ortaya konmuştur.<sup>(4)</sup> Eldeki en iyi tedavi yöntemi olan tam cerrahi çıkarılma sonrasında bile dünyanın önde gelen kliniklerince bildirilen 5 yıllık sağkalım %50-90 arasında değişmektedir.<sup>(4)</sup> Bu hastalığın biyolojisini hala kavrayamamış olduğumuzun bir göstergesidir.

#### **Gilal tümörlerin cerrahi tedavisinde birçok teknik zorluk vardır.; bu problemlere yönelik ek ameliyat teknolojilerinin kullanılması elzemdir.**

Gliom tedavisinde güncel radyoterapi ve kemoterapinin etkin olmadığı gösterilmiştir. Dolayısı ile cerrahi tedavi bu tümörlerin tedavisinin bel kemiğini oluşturur. Cerrahinin tümörün tekrarlaması ve hasta hayatta kalımı üzerine pozitif etkilerinin olduğu bilimsel çalışmalarda gösterilmiştir. Fakat gliom cerrahisi kolay değildir. Bunun başlıca iki önemli nedeni vardır:

1- Gliomlar infiltratif tümörlerdir, yani normal beyin dokusunun içine yayılarak büyürler. Yapılan çalışmalar bu tümörlerin beyin fonksiyonel olarak aktif bölgelerinde (motor ve duysal beyin kabuğu, temporal ve frontal loblar, Insula lobu) daha sıklıkla gözlendiklerini göstermiştir. Bu cerrahi tedavinin önünde önemli bir engeldir, çünkü tümörün çıkarılması sırasında hastada yeni nörolojik bozukluklara yol açılması riski doğar.

2- Gliomlar normal beyin dokusu ile büyük benzerlik göstermeleridir. Histopatolojik incelemelerde bile tek ayırdedici faktör hücre atipisidir. Bu nedenden dolayı tümör sınırlarının ameliyat sırasında belirlenmesi son derece önemlidir.

#### **Glial tümörlerin tedavisinde modern yaklaşım tümörün tam çıkarılmaya çalışılması ve tedavinin kalınının tümörün özelliklerine göre belirlenmesidir.**

Tümörün MR tetkikinde saptanabilecek milimetrik bir boyuta ulaşması için 10 7 tümör hücresi içeren bir kitle gelişmesi gereklidir. Çoğu zamansa tümör klinik olarak bulgu verdiğinde 109-10 tümör hücresi içerir. Bu cerrahi sırasında tümörün %99'u çıkarıldığında yani 2 log'luk bir rezeksiyon yapıldığında geride tekrar büyüme, ya da daha yüksek dereceli tümöre dönüşme po-

tansiyeli taşıyan 107 tümör hücresi kalacağı anlamına gelir.

Geride kalan tümör hücresi miktarının 1- tümörün tekrarlanması, 2-tümörün daha yüksek bir "grade'e" atılması ve hasta sağ kalımı ile ilişkili olduğu daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. DGGT'lerin tedavisinde tümörün tam olarak çıkarılmasının hastaya sağ kalım avantajı sağladığı hatta kür ile sonuçlanabildiği konusunda yapılan yayınlar bu tümörlerin cerrahisi konusunda daha saldırgan, daha cüretkar bir tedavi yaklaşımının gelişmesini sağlamıştır. Beynin bölgesel fonksiyonlarının cerrahi öncesi ve cerrahi sırasında haritalanması ve izlenmesi, ameliyat sırasında ultrasonografi ve MR görüntülemelerinin kullanılması daha etkin ve daha az riskli cerrahilerin yapılabilmesine imkan sağlamıştır. Bu teknolojiler arasında intraoperatif MR önemli bir yer taşır çünkü ameliyat öncesinde tümör sınırları konusundaki kriterimiz olan MR görüntülerinin ameliyat sırasında tekrarlanabilmesini ve tümör olarak hedef belirlediğimiz bölgenin tamamen çıkıp çıkmadığının değerlendirilebilmesini sağlar. Fakat MR ile gösterilebilen tümörün tamamen çıkarılması bile onkolojik anlamda yeterli bir girişim değildir.

### Gliomlarda Kalıtım

Gliom vakalarının %5-10'unda aile hikayesi rapor edilmiş olup bazı nadir kalıtsal sendromlar ile artmış gliom riski arasında ilişki bulunmaktadır.<sup>(3)</sup> Bunlar içinde NF1 ve NF2 genlerinden kaynaklanan nörofibromatozis 1 ve 2 sendromları, TP53 geninden kaynaklanan Li-Fraumeni sendromu, TSC1 ve TSC2 genlerinden kaynaklanan tüberöz akleroz sendromu, APC, hMLH1, hMSH2, PMS2 ve PTEN genlerinden kaynaklanan Turcot's sendromu ve multipl hamartom, RB1 geninden kaynaklanan retinoblastoma, IDH1/2 genlerindeki post-zigotik mutasyonlardan kaynaklanan Ollier hastalığı ve Maffucci sendromu sayılabilir.<sup>(8)</sup> Ancak sendromik tümörler oldukça nadirdirler ve bu nedenle non-sendromik ailesel tümörlere yönelik "linkage" çalışmaları yürütülmektedir. "Gliogene" adlı konsorsiyumun öncülük ettiği bu çalışmalardan elde edilen ilk sonuçlar 17q12-21.32 bölgesini ailesel gliomlar ile ilişkilendirmiştir; daha zayıf asosiasyonlar 6p22.3, 12p13.33-p12.1 ve 18q23 için bildirilmiştir. Ancak takip eden karakterizasyon çalışmalarında elde edilen sonuçlar ailesel gliomların sporadik gliomlardan farklı olmadığını ortaya koymuştur: ortaya çıkma yaşı, morfoloji ya da cinsiyet gibi parametrelerde farklılık yoktur. Belki de daha önemli bir bulgu, ailesel gliomların %83'ünde iki kuşakta görülen gliom sayısının sadece 2 olmasıdır; gliom hastalarına verilen danışmanlıkta bu bulgu göz önünde bulundurulmalıdır.<sup>(7)</sup>

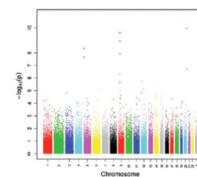
### Gliomlarda Çevresel ve Genetik Risk Faktörleri

Gliomların coğrafi, ırk ve cinsiyet dağılımı homojen değildir. ABD, Kanada, Finlandiya, Danimarka, Avustralya gibi gelişmiş ülkelerde daha sık görülürken Filipinler ve Hindistan'ın bazı kesimlerinde çok daha seyrek görülür ki bu farkın 4 katı bulabildiği bildirilmiştir.<sup>(8)</sup> Malign beyin tümörleri beyaz ırkta ve erkeklerde daha sık görülür, ancak cinsiyet farkı DGGT'lerde çok daha az belirgindir.

Sporadik gliomlar ile ilişkili en kesin kanıtlara sahip olunan çevresel risk faktörü iyonize radyasyondur. Elektromanyetik radyasyon ya da cep telefonu kullanımı ile gliom riski ilişkisini inceleyen epidemiyolojik araştırmalar artmış risk gösteren kanıt bulamamıştır. Benzer biçimde alkol veya sigara kullanımı ile gliomlar arasında bağlantı bulunamamıştır. Diğer taraftan, alerji hikayesi, atopik hastalıklar, su çiçeği ve bazı immun sistem ilişkili durumlar ile gliom riski arasında invers asosiasyon pek çok çalışmada gösterilmiştir. Serum IgE ve varicella-zoster virüsüne (VZV) spesifik IgG seviyelerinin benzer biçimde koruyucu faktörler olduğu öne sürülmüştür.<sup>(3,12)</sup> Ayrıca, alerji ve immun sistem ilişkili genlerdeki bazı polimorfizmlerin gliomlar ile asosiyelik oldukları farklı olgu-kontrol çalışmalarında gösterilmiştir.<sup>(8)</sup>

*Şekil 2: Genome wide association study (GWAS) olarak isimlendirilen çalışmalar insanlar arasında normalde görülen genetik varyasyonları hastalıklarla ilişkilendiren çalışmalardır. Bu çalışmalar genetik varyasyonları tüm genom boyunca değerlendirirler. Fakat anlamlı sonuçlara ulaşılabilmesi için çok büyük hasta sayılarına ihtiyaç vardır. Şu ana kadar yapılan çalışmalarda özellikle 6 genetik bölgedeki varyasyonların gliom tümörlerle belirgin ilişkisinin olduğu gösterilmiştir.*

### GWAS Çalışmaları

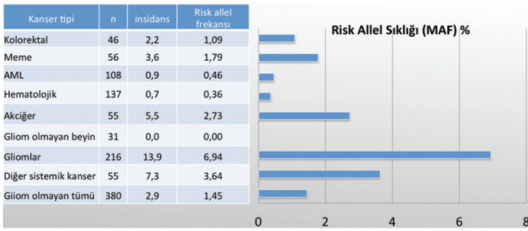


5p15.33	hTERT
7p11.2	EGFR
8q24.21	CCDC26
9p21.3	CDKN2BAS
11q23.3	ARCN1, PHLDB1
20q13.33	RTEL, TNFRSF6B

İnsan genomuna dağılmış yüzbinlerce tek nükleotid polimorfizminin (SNP) aynı anda genotiplenmesine ve hasta/kontrol popülasyonlarındaki farklı dağılımına göre risk belirteci olarak kullanılması esasına dayanan çalışma dizaynı GWAS (Genome-Wide Association Study) olarak adlandırılır. 2007'den bu yana kompleks hastalıkların genetik temellerini belirleme amacı ile kullanılan GWAS metodolojisi gliomlara da uygulanmıştır.

GWAS çalışmaları sonucu gliom riski ile ilişkilendirilen genler/SNP'ler gliomların oluşum mekanizmaları üzerine son derece önemli bilgiler sunmuştur: 8q24.21 bölgesindeki CCDC26 geni yakınlarındaki SNP'lerden rs55705857-G'nin oligodendrogliom ve IDH-mutant DGGT riskini 5-10 kat arttırdığı gösterilmiştir ki risk aleline bağlı bu derece yüksek bir kalıtsal risk daha önce hiçbir kanserde bildirilmemiştir.<sup>(3)</sup> Bu SNP'yi daha da ilginç kılan bir özelliği ise etki mekanizmasına dair henüz neredeyse hiçbir şey bilinmiyor olmasıdır.

*Şekil 3: Acıbadem Üniversitesinde yapılan çalışmalar 8q24.21 genetik bölgesinde yerleşimli bir genetik varyasyonun özellikle gliomlarda çok yüksek oranda görüldüğünü fakat diğer sistematik kanserlerde benzer bir ilişki olmadığını göstermiştir.*



CCDC26 bölgesine benzer biçimde, 11q23.3 yerleşimli PHLDB1 geninin 5'UTR bölgesindeki rs498872-A numaralı SNP DGGT ve IDH-mutant gliomlar ile ilişkilendirilmiştir ancak CCDC26'ya kıyasla etkisi çok daha düşüktür (OR=1.50). Bu iki gen bölgesindeki SNP'ler sadece DGGT'ler ile ilişkili olup glioblastomlara yakınlık sağlamazlar. 9p21.3 yerleşimli rs1412829-G (CDKN2B) için ise tersi doğrudur, astrositomlara yakınlık sağlarken oligodendrogliom riskini arttırmaz. 20q13.33'e lokalize rs6010620-A (RTEL1), 5p15.33 yerleşimli rs2736100-C (TERT), 17p13.1 yerleşimli rs78378222-C (TP53), ve 7p11.2 yerleşimli rs11979158-A ve rs2252586-A (EGFR) numaralı SNP'ler tüm gliomlara yakınlığı arttırlar.<sup>(6)</sup>

### Çevresel Risk Faktörleri

#### Anninin Biyolojik Özellikleri, Doğum Tartısı, Ebeveyn Yaşı ve Mesleği ile İlişkiler

Çocukluk çağı beyin tümörleri açısından, ilk çocuk olmanın ve yüksek doğum tartısının glial tümörler açısından risk arttırıcı olduğu gösterilmiştir. Glial tümörlü çocukların annelerinde doğumsal defekt oranı, az ancak anlamlı düzeyde yüksektir. Glial tümörlü çocuklarda baba mesleğinin elektrik/elektronik sektörü oluşu (elektromanyetik alan maruziyeti) ve anne mesleğinin hemşire oluşu (sublime olan/buharlaştan ilaçların inhalasyonu özellikle antineoplastik ve anestetik maru-

ziyeti) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Glial tümörlü çocukların hem anne hem de babalarında kimya sektöründe çalışma oranı daha yüksektir. Yine glial tümörlü çocukların babalarında daha fazla tarım sektöründe (pestisit/herbisit maruziyeti) ve elektrik işlerinde çalışma gözlenmiş, 5 yaşından küçük beyin tümörüne yakalanmış çocuklar için annelerde de elektrik sektöründe çalışma anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Öncül çalışmalara paralel olarak, glial tümörlerde doğum tartısı yüksekliği ile glial tümör riski arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır, bu etki büyüme hormonu, insülin ve IGF ekseninin, yani hücre bölünmesini uyaran anabolik hormon düzeylerinin daha yüksek olmasına bağlı olabilir, ancak bu konuda aydınlatıcı çalışmalar henüz mevcut değildir. Özellikle anne yaşının 35'in üzerinde olması ve annedeki Herpes Virüs enfeksiyon sıklığı da çocukluk çağı glial tümörleri ile ilintilidir. Çocuk doğum tartısı ile artan glial tümör riskini mekanizma açısından destekleyici şekilde, hamilelikte aşırı kilo alımı ile doğan çocukta glial tümör gelişimi arasında pozitif ilişki saptanmış, düşük dereceli glioma riski ile preterm doğum ve 2 günden uzun NICU (neonatal yoğun bakım ünitesi)'da kalım arasında ilişki belirlenmiştir. Preterm doğum ve yoğun bakım ihtiyacının düşük dereceli glioma riski ile ilişkisi, sağlıklı embriyo gelişiminde rol alan genlerin bir kısmında gerçekleşen mütasyonlarla glioma biogeneğinde rol alan genler arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir.

#### Antropometrik Özellikler ve Fizik Aktivite ile Glioma İlişkisi: Uzun boy ve yüksek vücut kitle indeksinin risk arttırıcı, fizik aktivite/sporun risk azaltıcı özellikleri.

Çocukluk çağı glial tümörlerinde risk faktörü olarak gösterilmiş yüksek doğum tartısı ve gebenin aşırı kilo alımını mekanizma olarak destekleyen bir başka gözlem; erişkin glial tümörlerinde boy uzunluğunun ve artmış vücut kitle indeksinin risk faktörleri olarak belirmesidir. Boy uzunluğu 1.9 m ve üzerinde olan kişilerde glial tümör riski 2 kat, 18 yaşında obez olanlarda ise 4 kat fazla bulunmuştur. Tüm bunlar boy uzamasında intrinsek olarak aktif olan, aşırı beslenmede ise beslenmeye bağlı olarak artan insülin ve insülin benzeri büyüme faktörlerinin (IGF'ler ya da eski adıyla somatomedin'ler) yüksek düzeyleri ile ilişkili olabilir. Nitekim, insülin direncini kıran özelliği iyi bilinen bir faktör olan spor/fiziksel egzersiz'in (özellikle 15-18 yaş aralığında başladığında) glial tümör riskini 36% düzeyinde azalttığı da epidemiyolojik bulgular arasındadır.

Yine daha yeni çalışmalarda boy uzunluğu ile glial tümör riski arasında pozitif korelasyon belirlenmiş, ancak ilginç şekilde bu ilişkinin özellikle erkek hastalarda

daha belirgin olduğu vurgulanmıştır. Yine yeni sayılabilecek bir çalışmada hem obezitenin, hem de boya göre olması gereken kilonun altında olmanın glial tümör tedavisinde kötü prognoz ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Aşırı zayıf olmak kemik iliğini ve immün sistemi baskılayan temozolomid gibi ilaçların sistemik zararını artırırken, obezite yine artmış kan IGF düzeyleri ile temozolomid ve radyoterapi gibi modalitelerin oluşturduğu tümör apoptosis'ini baskılayabilir.

Ancak mesele risk düzeyinde ele alınırsa, normalden düşük vücut kitle endeksinde olanların daha az glial tümöre yakalandığı da yeni epidemiyolojik çalışmalarla gösterilmiştir. Tüm bunlar büyüme hormone/GH, insulin ve IGF/somatomedin ekseninin glial tümör tedavisinde daha ciddi gözden geçirilmesini teşvik eden önemli epidemiyolojik bulgulardır. Bir çalışma 7-13 yaş arası boy uzunluğu ile erişkin dönem glial tümör riski arasında kuvvetli pozitif bir asosiyasyon saptamış ve daha önceki bulguları destekler şekilde bu asosiyasyonun erkek hastalarda belirgin olduğunu göstermiştir. Yine çocukluk çağı vücut kitle endeksi de erişkin çağda gelişecek bir glial tümör açısından risk faktörü arz etmektedir.

**Diet ve Glial Tümörler: Kızarmış et ürünleri ve içerdikleri nitrozoamin'lerin risk artırıcı, taze meyve ve sebze, fitoöstrojen'ler (öz. daidzein) ve kafein'in risk azaltıcı özellikleri.**

Diet ile glial tümörler arasında da önemli ilişkiler mevcuttur. 1993'de Almanya'da yapılmış bir vaka kontrol çalışmasında, nitrozoaminlerden zengin kızartılmış domuz eti ve işlenmiş bazı peynirler ile glial tümör riski arasında ilişki saptanmıştır. San Fransisco'da yapılmış bir başka çalışma yine fazla düzeyde işlenmiş et tüketimi, yüksek nitrit alımı ve düşük anti-oksidan C vitamini tüketimi ile glial tümör gelişimi arasında ilişki belirlemiştir. Yine ilginç bir bulgu, diet ile glial tümör arasındaki bu risk ilişkisinin sadece erkek hastalarda anlamlı düzeyde saptanabilmiş olmasıdır. Çin'de yapılmış bir epidemiyolojik analiz sebze ve meyve tüketiminin glial tümör riskini anlamlı düzeyde azalttığını ortaya koymuştur. Aynı grup, bir sonraki yıl yayınlanan çalışmalarında özellikle sülfurafan gruplarından zengin kabbak türleri ve sarımsak tüketiminin, taze balıkların ve en yüksek oranda da meyvelerin glial tümör riskini azalttığını yayınlamışlardır.

2003'de yayınlanan bir çalışmada bir petrol rafinerisi civarında yaşayan ve glial tümöre yakalanan hastalar incelenmiş, bu gruptaki en anlamlı özelliğin çok yüksek düzeyde işlenmiş et tüketimi olduğu saptanmıştır. Muhtemelen, söz konusu durumda hem dietteki hem de vo-

latil olarak maruz kalınan nitrozoaminlerin ko-karsinogenik etkisi söz konusudur. Glial tümör riskleri üzerine yazılmış bir derleme makalede de diet nitrozoaminlerinin etiyolojik rolüne dikkat çekilmiştir.

2006'da yayınlanmış ve San Fransisco Bay Area'da 9 yıl boyunca saptanmış vakaların izlendiği ayrıntılı bir epidemiyolojik araştırmada, antioksidan ve fitoöstrojen mikrobese tüketiminin ileri derecede koruyucu özellikleri ortaya konmuştur. Bu çalışmada total antioksidan miktarın protektif özelliği ( $p < 0.003$ ) düzeyinde, karotenoid'lerin (havuç pigmenti, alpha- and beta-carotene birlikte) ( $p < 0.05$ ) düzeyinde, daidzein'in ( $p = 0.003$ ) düzeyinde, matairesinol'un ( $p < 0.05$ ) düzeyinde, secosolariciresinol'un ( $p < 0.003$ ) düzeyinde ve son olarak coumestrol'un ( $p < 0.003$ ) düzeyinde saptanmıştır. Bu önemli bulgular, serbest radikal stresini azaltan besinlerin ve daha da yüksek düzeyde östrojen reseptörlerine bağlanan mikrobeseinlerin glial tümörlerdeki koruyucu rolüne işaret etmektedir. İlginç bir şekilde, kadınlardaki glial tümör prognozunun erkeklere göre bir miktar daha iyi olduğu bilinmektedir. Belki ileri çalışmalarla, ciddi feminizan etkilere yol açmadan aynı süvri avantajının fitoöstrojen nitelikteki besin takviyeleri ile sağlanabileceği gösterilebilir.

2010 yılında yapılmış bir başka çalışmada günde 5 kupadan fazla kahve ve çay tüketiminin glial tümörler açısından koruyucu niteliği gösterilmiş ve yine bu özelliğin erkek hastalarda anlamlı ortaya konmuştur. Aynı yıl, "European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort study" sonuçları yayınlanmış, 8.5 yıl boyunca saptanan tüm glial tümörlerin incelendiği bu çalışmada günde 100 ml'den fazla kahve ve çay tüketiminin glial tümörler açısından koruyucu olduğu ve bu özelliğin erkeklerde hafifçe daha belirgin olduğu bir kez daha kanıtlanmıştır. Nihayet 2011'de Fransa'da yapılmış bir vaka-kontrol çalışması da, yukarıda vurgulanan çalışmaları destekler şekilde taze meyve ve sebze tüketiminin önemli ölçüde beyin tümör riskini azalttığını ortaya koymuştur.

### **Mesleki Elektromanyetik Alan Maruziyeti ve Glial Tümör Riski**

Meslekler ile glial tümörler arasında da önemli ilişkiler söz konusudur, bunlara önemli bir örnek, elektromanyetik radyasyona maruz kalınan elektrik ve elektronik işleridir. İlk kez 1987'de Journal of The National Cancer Institute'da yayınlanan kapsamlı bir epidemiyolojik çalışmada, mikrodalga (MW) ve radiofrekans (RF) radyasyona maruz kalan (elektrik ve elektronik ekipmanların üretimi, tamiri ve instalasyonu) erkek işçilerde beyin tümörü riskinin arttığı gösterilmiş-

tir. Bu artmış riskin tamamen glial tümörlere spesifik olduğu ve 20 yıldan fazla süre ile elektronik ekipman ve tamiri işinde çalışanlarda riskin 10 misline çıktığı bildirilmiştir.

IARC (International Agency for Research on Cancer) koordinasyonu altında yapılmış ve 1,218 vaka ve 2,223 kontrolün değerlendirildiği bir çalışmada çocuğunun doğumundan 5 yıl öncesine kadar uzanan bir zaman diliminde elektronik işlerinde çalışan babaların çocuklarında daha fazla glial tümör ve PNET (primitive neuroectodermal tumor) riski saptanmış, 5 yaşından küçük glial tümör ve PNET geliştirmiş çocukların annelerinde ise elektronik işlerde çalışma öyküsünün daha fazla olduğu belirlenmiştir.

Kanada'da yapılmış bir vaka-kontrol çalışmasında, ortalama 0.6 microT'dan fazla manyetik alan maruziyetine kalan işçilerde, 0.3 microT'dan az manyetik alana maruz kalanlara kıyasla - anlamlı derecede olmamakla birlikte - tüm beyin tümörlerinde artış saptanmış (OR: 1.33), ancak sadece en yüksek grade'li beyin tümörleri (glioblastoma multiforme) değerlendirildiğinde çok daha belirgin risk artışı (OR: 5.36) gözlenmiştir. Ayrıca kümülatif bir zaman ağırlıklı indeks skoru ile veriler yeniden değerlendirildiğinde, glioblastoma multiforme gelişimi ile manyetik alan maruziyeti arasında anlamlı ilişki olduğu bir kez daha saptanmıştır.

Bu çalışma ile aynı yılda, 2002'de İsveç'te tamamlanmış çok kapsamlı bir epidemiyolojik çalışmanın sonuçları paylaşılmıştır, 1985-1994 yılları arasında elektrik rezistans kaynakları ile çalışmış 537,692 erkek ve 180,529 kadın işçi incelenmiştir. Bu işlerde çalışanlar ileri derecede düşük frekanslı manyetik alanlara (ELF-MF, extremely low frequency magnetic fields) maruz kalmaktadır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre ELF-MF işlerinde çalışan kadınlarda grade I ve IV arası glial tümörler anlamlı düzeyde daha fazladır ve bu artış, bir sebep-sonuç etkisini kanıtlar şeklinde maruziyet dozu ile korelasyon göstermektedir.

Son olarak 2014 yılında ELF-MF maruziyeti ve glial tümör riski ilişkisini inceleyen INTEROCC çalışmasının sonuçları yayınlanmıştır. Bu çalışmada 7 ülkeden (Avustralya, Kanada, Yeni Zelanda, İngiltere, Fransa, Almanya ve İsrail) 2000 ile 2004 yılları arasında tanı almış 3,761 beyin tümörü vakası (1,939 glioma, 1,822 meningioma) ve 5,404 popülasyon kontrolü kıyaslanmıştır. Bu çalışmada glioma teşhisinden 1 ile 4 yıl öncesindeki kümülatif ELF-MF maruziyeti ile glioma riski arasında anlamlı pozitif asosiyasyon saptanmış (OR: 1.67), meningiomlarda da riskin arttığı ancak bu etkinin daha az olduğu (OR: 1.23) gözlenmiştir .

### **Cep Telefonu Kullanımına Bağlı Elektromanyetik Alan Maruziyeti ve Glial Tümör Riski**

Cep telefonu kullanımı ile glial tümör oluşumu arasındaki bağlantıyı gösteren kanıtlar giderek artmaktadır. 2007'de Hardell ve ark., cep telefonu kullanımı ile beyin tümör riski arasındaki riskleri incelemiş 2 kohort ve 16 vaka-kontrol çalışmasının bir meta-analizini gerçekleştirmiş, 10 yıla eşit ve 10 yıldan uzun maruziyetin değerlendirildiği 6 çalışmanın tamamında artmış risk (OR-odds ratio) bildirildiğini, bunun özellikle ipsilateral maruziyette belirgin olduğunu saptamışlardır. Meta-analizlerinde ise 10 yıl ve üzeri ipsilateral maruziyette, glioma riskinin (OR: 2.0) ve akustik nörinoma riskinin (OR: 2.4) arttığını belirlemişlerdir.

2009'da bir başka metaanalizde, sadece hakemli dergilerde yayınlanmış, 10 yıla eşit ya da 10 yıldan fazla cep telefonu kullanıcıları dahil edilmiş ve lateralite analizi içeren (telefonun hangi tarafta tutulduğu ve beyin tümörünün hangi lobda olduğu belirtilmiş) tüm çalışmalar incelendiğinde, 10 yıl ya da daha uzun süreli cep telefonu kullanımının beyin tümör riskini yaklaşık iki misli arttırdığı ve bu durum için yeterli epidemiyolojik kanıtın mevcut olduğu sonucuna varılmıştır.

2011 yılında 1,251 vaka ve 2,438 kontrolün incelendiği birleştirilmiş bir analiz gerçekleştirilmiş, astrositoma riskinin 10 yıldan fazla kablosuz telefon kullanımında (OR:1.8) ve daha da belirgin olarak 10 yıldan fazla cep telefonu kullanımında (OR:2.7) anlamlı şekilde arttığı saptanmıştır. Aynı çalışmadaki ayrı bir analizde eğer bu telefonların kullanımı 20 yaşından önce başlamışsa, riskin daha da yükseldiği (kablosuz telefon için OR: 3.9, cep telefonu için OR: 4.9) belirlenmiştir .

2011 yılının 31 Mayıs'ında Dünya Sağlık Teşkilatı'na (WHO) bağlı IARC (International Agency for Research on Cancer), 208 nolu basın bildirisini yayınlamış ve radyofrekans elektromanyetik dalgalarını insan için muhtemel karsinogen statüsüne aldıklarını bildirmişlerdir, ayrıca açıklamalarında çok farklı ülkelerden alınan veriler ve kablosuz telefon kullanımında artan glial tümör vakalarına binaen bu kararın alındığı belirtilmiştir.

2012'de Carlberg ve arkadaşları, 1997 ve 2000 ve 2000 ile 2003 yılları arasında yaptıkları iki farklı vaka kontrol çalışmasının sonuçlarını bildirmiştir. 10 yıldan uzun süreli cep telefonu kullanımında ipsilateral glioma insidansının arttığını (OR:2.9), sebep sonuç ilişkisini kanıtlayacak şekilde riskin her 100 saat fazla kullanım ve kullanılan her yıl ile orantılı olarak arttığını ve daha önceki çalışmaları destekler nitelikte riskin 20 yaşından erken cep telefonu kullanmaya başlayanlar için daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir. 2013 yılında yine İs-



veç'te derlenen verilere atıf yapılmış ve 20 yaşından erken düzenli cep telefonu kullanmaya başlayan kişilerde ipsilateral glioma riskinin 4 kat arttığı vurgulanmıştır.

2014 yılında yayınlanmış dikkate değer bir kombine epidemiyolojik+moleküler araştırmada, günde 3 saat ya da daha fazla cep telefonu kullananlarda gelişen glial tümörlerin periferik bölgelerinde daha fazla p53 mutasyonu geliştiği ve bu tümörleri taşıyan hastalarda da prognozun belirgin olarak daha kötü olduğu saptanmıştır. Son olarak 2014 Temmuz'unda CERENAT çalışmasının sonuçları bildirilmiştir. CERENAT çalışması 2004 ve 2006 yılları arasında Fransa'da yapılmış çok merkezli bir çalışmadır. Bu çalışma sonucunda en yüksek cep telefonu maruziyetinde (896 saat ve üzeri) glioma riskinin (OR: 2.89) ve meningeoma riskinin (OR: 2.57) arttığı ve temporal bölge yerleşimli tümörlerde risk artışının daha belirgin olduğu belirlenmiştir.

**PVC plastik üretiminde kullanılan vinil klorid, buzdolabı soğutucu gaz üretiminde kullanılan karbon tetraklorid ve glial tümörler.**

Günümüzde dünyada en çok kullanılan plastiklerin başında polivinil klorür (polyvinyl chloride, PVC) gelmektedir. PVC, vinyl chloride monomeri, VCM ya da chloroethene olarak adlandırılan ve formülü  $H_2C=CHCl$  olan bir organoklorid bileşiğin polimerleşmesi ile üretilmektedir. Bu bileşik her yıl dünya da 13 milyon ton gibi çok yüksek miktarlarda üretilmekte ve dünyada petrol bazlı üretilen kimyasallar arasında ilk 20 sıranın içerisinde yer almaktadır. Vinil klorid, aynı zamanda maruziyeti ile glial tümör riski arasında anlamlı riski gösterilmiş ilk mesleki/occupational karsinogenidir.

Karbon tetraklorür/carbon tetrachloride (ya da diğer adları ile tetrachloromethane (IUPAC adlandırması), car-

bon tet, Halon-104 ya da Refrigerant-10) ilk üretildiği yıllarda ağırlıklı olarak yangın söndürücülerde daha sonraki yıllarda ise buzdolabı soğutucu gazlarının üretiminde kullanılan bir bileşiktir. Bu bileşikten soğutucu gazlar olan R-11 ve R-12 üretimi, bunların atmosferde ozon tabakasına olan yoğun tahrip edici özellikleri nedeniyle Montreal protokolünden sonra azalmıştır. Ancak carbon tetrachloride hala daha az zararlı soğutucu gaz/refrijeran kullanımı için yoğun olarak üretilmektedir. 1994'de yayınlanmış bilimsel bir bildiri de glial beyin tümörleri ile klorlanmış alifatik hidrokarbon (metilen klorid, tetrakloretilen, trikloretilen ve karbon tetraklorür) maruziyeti arasında ilişki olduğu belirtilmiştir.

2012'de Honolulu Kalp Programı ve Honolulu-Asya Yaşlanma Programı çerçevesinde 1965 yılından bu yana sağlık kayıtları tutulmuş ve 33 yıl boyunca izlenmiş 8,006 Japon kökenli Amerikan Vatandaşı'nda yapılmış analiz sonuçları bildirilmiştir. Bu 8,006 kişiden 9'unda glioblastoma gelişmiş (6.2/100,000 kişi/yıl) ve çok-değişkenli Cox oransal hasar modelinde sadece aşırı şeker tüketimi ve karbon tetraklorür maruziyeti glioblastoma gelişimi açısından bağımsız ve anlamlı değişkenler olarak saptanmıştır.

Yine 2012 yılında, Amerika'daki 3 farklı merkezden (Arizona, Massachusetts, Pennsylvania) toplam 489 glioma, 197 meningeoma ve 799 kontrolün değerlendirildiği hastane bazlı bir vaka-kontrol çalışmasında medyan değerlerin altında karbon tetraklorür maruziyetine kıyasla medyan değerlerin üzerinde maruziyet gösteren kişilerde anlamlı ölçüde artmış glial tümör gelişimi (OR: 7.1) belirlenmiştir.

**Referanslar**

1. Claus EB et al.: Survival rates in patients with low-grade glioma after intraoperative magnetic resonance image guidance. *Cancer* 103: 1227, 2005
2. Eser S et al.: Nüfus tabanlı kanser kayıt merkezleri veri havuzu: Sekiz il 2004-2006 değerlendirmesi. 2007
3. Goodenberger ML and Jenkins RB: Genetics of adult glioma. *Cancer Genet* 205: 613, 2012
4. Hervey-Jumper SL and Berger MS: Role of surgical resection in low- and high-grade gliomas. *Curr Treat Options Neurol* 16: 284, 2014
5. Louis DN et al.: The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 114: 97, 2007
6. Ostrom QT et al.: CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2007-2011. *Neuro Oncol* 16 Suppl 4: iv1, 2014
7. Sadetzki S et al.: Description of selected characteristics of familial glioma patients - results from the Gliogene Consortium. *Eur J Cancer* 49: 1335, 2013
8. Schwartzbaum JA, Fisher JL, Aldape KD and Wrensch M: Epidemiology and molecular pathology of glioma. *Nat Clin Pract Neurol* 2: 494, 2006
9. Surawicz TS, McCarthy BJ, Kupelian V, Jukich PJ, Bruner JM and Davis FG: Descriptive epidemiology of primary brain and CNS tumors: results from the Central Brain Tumor Registry of the United States, 1990-1994. *Neuro Oncol* 1: 14, 1999
10. Tuncer MA: Türkiyede kanser kontrolü. TC Sağlık Bakanlığı, Kanserle Savaş Daire Başkanlığı 2009
11. Wasserfallen JB et al.: Can we afford to add chemotherapy to radiotherapy for glioblastoma multiforme? Cost-identification analysis of concomitant and adjuvant treatment with temozolomide until patient death. *Cancer* 101: 2098, 2004
12. Wrensch M et al.: Serum IgE, tumor epidermal growth factor receptor expression, and inherited polymorphisms associated with glioma survival. *Cancer Res* 66: 4531, 2006



# GLİOMLARIN PATOLOJİSİ VE MOLEKÜLER BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Dr. Yavuz Oktay<sup>(1)</sup>, Dr. Cemaliye Akyerli Boylu<sup>(1)</sup>, Dr. M. Cengiz Yakıcıer<sup>(1)</sup>  
Dr. Koray Özdoğan<sup>(2)</sup>, Dr. M. Aydın Sav<sup>(3)</sup>

<sup>(1)</sup> Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

<sup>(2)</sup> Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı

<sup>(3)</sup> Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

## Santral Sinir Sistemi Tümörlerinin Sınıflaması ve Glial Tümörlerin Yeri

İntrakraniyal tümörlerin sınıflaması konusundaki bilgi birikimi yüz yılı aşkın bir süredir artmakta ve buna bağlı olarak da sınıflama son derece dinamik bir şekilde değişmeye devam etmektedir. Santral sinir sistemi tümörlerinin sınıflanması konusundaki çaba ilk olarak Rudolf Virchow ile başlamıştır. Ardından Cajal, Hortega, Bielschowsky ve Bodian gibi araştırmacıların santral sinir sisteminin morfolojik ve mikroskopik yapısı üzerine yaptıkları çalışmalar bu tümörlerin daha iyi anlaşılabilmesi için önemli bir ivme sağlamıştır. Sistematik klasifikasyon konusunda ilk büyük ve genel kabul gören çalışma Cushing ve Bailey'in 1926 sınıflamasıdır. Bu sınıflamada nöral ontojeni ön planda tutularak 14 farklı santral sinir sistemi tümör grubu tanımlanmıştır. 1933'de ise Cox anaplazi merkezli bir sınıflama şeması ortaya atmıştır. 1949'da Kernohan bu iki yaklaşımı kombine ederek ve Broders'in 4'lü numerik sınıflama şemasından da ilham alarak, ilk genel kabul gören santral sinir sistemi tümörleri gradeleme şemasını ortaya koymuştur ve bu şemada 5 farklı gliom grubu yer almıştır. Bunun ardından 1950'de Ringertz sınıflama sistemi numerik skorlama yerine histopatolojik özellikleri temel alan 3'lü bir sınıflama şeması ortaya koymuştur. 1976 yılında Zülch ve arkadaşlarının başını çektiği grup ilk olarak Dünya Sağlık Örgütü'nün tümörleri 6 gruba bölen WHO sınıflamasını yayınlamıştır. Ama bu noktaya kadar sınıflama şemalarında ortaya çıkan gözlemciler arası ve gözlemci içi sınıflama tutarsızlıkları çok daha objektif bir sınıflama ve gradeleme yöntemine ihtiyaç duyulduğunu göstermiştir. Başını Daumas-Duport,

Scheithauer ve Kelly'nin çektiği çalışma grubu bu soruna ortak histomorfolojik özellikleri kullanarak oluşturulan St Anne-Mayo sınıflaması ile çözüm önermiş ve bu Dünya Sağlık Örgütü tarafından da benimsenmiş ve sınıflama içine alınmıştır. WHO klasifikasyonu 1993, 2000 ve 2007'de artan bilgi birikiminin ışığında yenilenmiştir. Gümümüzde her ne kadar WHO 2007 morfolojik sınıflaması kullanılıyor olsa da son yıllarda eksponensiyel şekilde artan moleküler biyolojik verilerin ışığında santral sinir sistemi tümörlerinin sınıflamasında radikal bir değişiklik olgunlaşma halindedir. Spesifik tümör tiplerinin genetik, epigenetik ve protein ekspresyonu düzeyinde gösterdikleri farklılıkları esas alan düzeltmeler aynı zamanda bu tümörlerin klinik davranışlarını, tedaviye yanıtını ve sağkalım beklentilerini her zamankinden daha iyi tanımlayabilmekte ve ayırabilmektedir.

2007 WHO sınıflaması santral sinir sisteminden köken alan 7 farklı tümör grubu tanımlar.<sup>(3)</sup> Glial tümörler bu grubun içinde Nöroepiteliyal doku tümörleri içinde sınıflanırlar. Bu grupta yer alan tümörler arasında erişkin yaş grubunda en sık rastlanan malin bir tümör olan glioblastomlardır. Erişkin yaş grubunda ikinci sıklıkta "diffüz gliomlar" olarak tanımlanan grup görülür. Bu grup astrositom ve oligodendrogliom olarak isimlendirilen iki morfolojik tipi içerir. İnfiltratif diffüz gliomların haricinde klinikopatolojik olarak çok öngörülebilir özellikler taşıyan ve WHO grade I olarak sınıflanan ekspansil gliomlar (örn pilositik astrositom) da sık görülen bir gruptur. Bu en sık görülen histolojiler haricinde nöroepitelial doku tümörleri arasında sınıflanan birçok farklı antite daha vardır.<sup>(3)</sup>

### Glioblastoma Multiforme

Malin gliomların en sık görülen formudur ve erişkinlerde en sık görülen beyin tümörlerindedir. MR bulguları çoğu zaman çok spesifikdir: Hızlı şekilde büyüyen, belirsiz ve düzensiz sınırlı, yoğun ve heterojen kontrast tutulumunun eşlik ettiği, belirgin kitle etkisine yol açan, merkezi nekrotik ve çevresinde peritümöral ödem alanı izlenen intraaksiyal tümörlerdir. Morfolojik olarak çok farklı şekillerde ortaya çıkabildiği ve aynı tümör içinde büyük bir heterojenite izlendiği için multiforme ismini almıştır. Klasik olarak merkezinde sarı nekrotik bir alanın, bunun çevresinde gri-morumsu bir alanın izlendiği, fraklı zamanlara ait kanama ve kistleşme alanları izlenen bir makroskopisi vardır.<sup>(3)</sup> Öncelikli olarak astrositik morfoloji ile karakterize malin gliomlardır ve WHO grade IV olarak sınıflandırılır. Anaplazi, nükleer atipi, hücresel pleomorfizm ve sık mitozlar bu tümörün karakteristik görünümüdür. Palisadlı ya da palisadsız nekroz ve vasküler endotelial proliferasyon da bu tümörün en sık rastlanan özellikleridir. Farklı morfolojiler ve klinik davranışla korele olan histolojik alt tipler de tanımlanmıştır: Bunlar “dev hücreli glioblastom”, “küçük hücreli glioblastom”, “gliosarkom” ve WHO sınıflanmasında farklı bir grup olarak tanımlanmayan ama çok sık rastlanan “oligodendroglial komponentli glioblastomlardır”.

Erişkin glioblastomları klinikte iki ana gruba ayrılır: düşük gradeli gliomlardan malin progresyonla gelişen sekonder glioblastomlar (%5) ve de novo (primer) glioblastomlar (%95). Moleküler biyolojik bulguların katkısı ile daha fazla sayıda glioblastom alt tiplerinin saptanabildiği görülmüştür.<sup>(1)</sup> Mutasyon-transkriptom profillerine göre glioblastomlar önce üç, daha sonra ise dört gruba ayrılmıştır: Pronöral, klasik, mezenkimal ve nöral tip. Pronöral tip GBM’ler IDH1/2 mutasyonları, PDGFRA amplifikasyonu ve genom çapında CpG adaklarında metilasyon değişimi (G-CIMP) fenotipi ile karakterizedir; klinikte ise daha iyi prognoz ve genç yaş ile ilişkilidir. Klasik tipi karakterize eden moleküler bozukluk EGFR amplifikasyonları ve mutasyonlarıdır. Glioblastomlarda en sık görülen kromozomal bozukluk 7. Kromozomun amplifikasyonudur ancak klasik tipte tüm kromozom değil, sadece EGFR genini kapsayan fokal amplifikasyonlar ve yeniden düzenlenmeler karakteristiktir. Diğer alt tiplerde çok yaygın olmasına rağmen TP53 mutasyonları klasik tipte neredeyse hiç görülmez. Agresif terapötik yaklaşımlardan en çok fayda gören grup olan mezenkimal glioblastomların tipik moleküler genetik bozukluğu NF1 genini de kapsayan 17q11.2 kromozomal bölgesinin hemizigotik kaybıdır. Nöral tip glioblastomlara özgü tek bir bozukluk bulunmaz. Bun-

lara ek olarak, tüm alt tiplerde görülen bozukluklar arasında kromozom “7+/10-“ en sık (%70-80) ve GBM’ler için karakteristik olanıdır (kromozom 7 amplifikasyonu (%75-80) ve kromozom 10 kaybı). Diğer reküran genetik bozukluklar arasında PTEN (10q23) kaybı ve mutasyonları, CDKN2A/CDKN2B (p16INK4A/p14ARF, 9p21.3) homozigot delesyonu, TP53 mutasyonları, PIK3CA ve PIK3R1 mutasyonları, RB1 mutasyonları sayılabilir.<sup>(1)</sup> Ayrıca, glioblastomlarda yapılan son çalışmalar, kromozom uçlarının korunmasında rol alan telomeraz enziminin bir alt ünitesini kodlayan TERT geni promotör bölgesinde reküran mutasyonlar saptamıştır. TERT mutasyonları GBM’lerde DGG’lerden farklı olarak IDH mutasyonları ile birlikte görülmez, bu nedenle primer GBM’lere özgüdür. DNA’da görülen mutasyonların yanı sıra MGMT geninin metilasyonu erişkin GBM’lerin yaklaşık %50’inde görülür. MGMT metilasyonu tümörün temozolomide yanıtında belirleyicidir ve IDH1 mutasyonları ile G-CIMP’den bağımsız bir prognostik faktördür.

Glioblastomlar klinik olarak çok hızlı ve progresif bir klinik kötüleşme ile karakterizedir. Modern tedavi yöntemlerinin de kullanılmasına rağmen, cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi sonrasında ortalama sağ kalım çoğunlukla 2 seneyi aşmaz. Yaşa bağlı olarak bu sağkalımın çok daha kötü olabildiği bilinmektedir.

### Pediyatrik glioblastomlar erişkinlerdekinden farklıdır.

Pediyatrik yaş grubunda gözlenen glioblastomlar en sık olarak beyin sapında lokalizedir ve bu grubun erişkin tümörlerinden çok farklı spesifik klinikopatolojik-moleküler biyolojik karakteristikleri vardır. Erişkin glioblastomlar ile ortak olan özellikleri ise benzer derecede ölümcül olmalarıdır: pediyatrik glioblastomların 5-yıllık hayattakalım oranı % 5 kadardır.

Pediyatrik glioblastomların moleküler karakterizasyonuna yönelik çalışmalar genellikle diffüz intrinsik pontin gliomları da kapsamış ve pediyatrik yüksek gradeli glial tümörler (pHGG) olarak rapor edilmiştir. Bu çalışmalar sonucunda pHGG’leri erişkin GBM’lerden ayıran kromozom ve gen boyutunda çok sayıda mutasyon ortaya konmuştur. En dikkat çekici olanlardan biri kromozom 7 kopya sayısı artışı ya da amplifikasyonudur: erişkin GBM’lerin % 70-80 kadarında görülen bu bozukluk, pediyatrik GBM’lerin sadece % 15-20 kadarında görülür. Benzer bir durum kromozom 10 için de geçerlidir: erişkin GBM’lerin % 80-85 kadarında görülen kromozom 10 kaybı, pHGG’lerin % 16-38’inde görülür. Kromozom 7 amplifikasyonu ile birlikte kromozom 10 kaybının erişkin GBM’lerin en karakteristik moleküler

bozukluğu olduğu düşünülürse, pediatrik GBM ve DIPG'lerin yetişkin GBM'lerden ne kadar farklı olduğu daha iyi anlaşılabilir. 13q ve 14q kayıpları ise hem yetişkin hem pediatrik GBM'lerde benzer sıklıkla (%20-30) görülür. Pediatrik GBM'lerde daha sık görülen tek kromozomal değişiklik ise 1q kopya sayısı artışıdır (%19-29'a karşı %9).

Gen düzeyinde farklılıklar ve reküran mutasyonlar ise ancak son yıllarda yapılan ve çok sayıda hastaya ait örneğin yeni nesil DNA dizileme teknolojileri ile analizi sonucunda ortaya konabilmiştir. Bunlar içinde en çarpıcı olanı ilk defa bir kanserde mutasyonu gösterilmiş olan histon gen mutasyonlarıdır. Kromozomların temel yapıtaşı olan "nükleozomlar"ın protein komponenti olan histon proteinleri evrimsel olarak en iyi korunmuş proteinlerdendir. Nükleozomu oluşturan 4 histon proteininden biri olan H3'ün H3.3 izoformunu kodlayan H3F3A genindeki mutasyonlar ise pGBM'lerin %30 kadarında görülür. Bu mutasyonlar H3'ün epigenetik mekanizmalarda kritik role sahip bölgelerindedir ve hemen her zaman lizin-27-metyonin (K27M) veya glisin-34-arjinin/valin (G34R/G34V) mutasyonları olarak görülür. Histon metilasyonu ve asetilasyonunu etkileyerek onkogenik etki gösterdiği düşünülen K27M ve G34R/G34V mutasyonları sadece pGBM'lerde görülürken erişkin GBM'lerde neredeyse hiç görülmez. H3F3A'ın yanı sıra pGBM'lere özgü ve kromatin yapısını değiştirmede –dolayısı ile epigenetik regülasyondagörevli çok sayıda gende reküran mutasyonlar bulunur: H3.3 ile doğrudan etkileşen ve telomerlerin alternatif uzatımı (ALT) fenotipi ile ilişkilendirilmiş ATRX ve DAXX genleri, histon metillenmesinde rol alan SETD2 geni ve ACVR1 (sadece DIPG'lerde) mutasyonları. BRAFV600E mutasyonları da bu tümörlerde sıklıkla görülen bir diğer mutasyondur. Bu mutasyonların K27M ve G34R/G34V ile birlikte görülme sıklığı mutasyona göre farklılık göstermektedir. Ayrıca, K27M ve G34R/G34V mutasyonları klinik davranış olarak ta birbirlerinden oldukça farklıdır; K27M kötü prognozla ilişkili iken G34 mutasyonlarının daha iyi prognozla asosiyе oldukları öne sürülmüştür. Bunun olası nedenlerinden biri tümör lokasyonudur: K27M mutasyonları talamus, pons ve serebellum gibi tedavisi daha zor olan orta-hat tümörlerinde görülürken, G34R/G34V mutasyonları serebral korteks tümörlerinde görülmesidir.

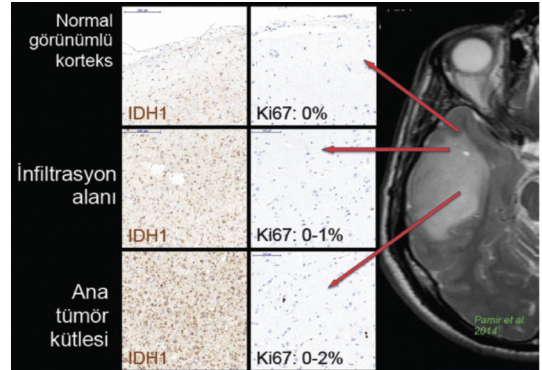
### Düşük Gradeli Gliomlar

Bu grup da en azından glioblastomlar kadar heterojen bir tümör havuzudur. Grubun içinde en ön plana çıkan WHO grade II oligodendrogliomlar ve WHO grade II astrositomlardır. **Oligodendrogliomlar** sık olarak sub-

kortikal yerleşimli, malin gliomlara göre çoğu zaman daha iyi sınırlı, nadiren peritümöral ödem izlenen, kal-sifikasyonların sık görüldüğü pembe-gri diffüz infiltratif gliomlardır. Hematoksilin-eozin preparasyonlarında klasik olarak perinükleer halo denilen bir artefakt izlenen, monomorf, yuvarlak ve veziküler nükleuslu tümörlerdir. Diffüz infiltratif gliomlar arasında en iyi klinik seyre sahip olanlarıdır. Difüz, **fibriler astrositomlar** en sık olarak subkortikal yerleşim, uniform görünüm, artmış selülarite ve minimal nükleer polimorfizm, ekstraselüler ödem, mikrokistler ile karakterizedir. Gri ve ak madde arasında selülarite açısından fark azalmış ya da ortadan kalkmıştır. Mitoz, vasküler endotelial proliferasyon ya da nekroz gibi bulgular WHO grade II astrositomlarda görülmez ve daha yüksek gradeli tümörlerin göstergesidir. Bu tümör grubu oligodendrogliomlardan daha kötü bir klinik seyre sahiptir. Tümörlerin MR görüntülemelerinde infiltratif olarak izlenmesi ihtimali çok daha yüksektir; klinikte malin dejenerasyon ve rekürans çok daha yüksek oranda izlenir. Moleküler biyolojik tekniklerin kullanılması bu grubun içindeki tümörlerin de daha net gruplanabilmesini ve gradelenebilmesine olanak tanır.<sup>(8)</sup>

Glioblastoma multiforme ve diğer birçok kanserde olduğu gibi düşük gradeli gliomların moleküler genetik bozuklukları üzerine bilginiz son yıllarda ekponansiyel biçimde artmıştır. 2008'den bu yana gliomlar ile yapılan çok sayıda genomik ve biyokimyasal çalışmadan çıkarılan en önemli sonuçlardan biri, bu tümör grubunda %70-85 oranında görülen IDH1 ve IDH2 genlerindeki mutasyonların tümör oluşumunda ortaya çıkan en erken değişim ya da değişimlerden biri olduğu yönündedir. Buna paralel olarak, IDH1 mutasyonu taşıyan tümörlerin çevresindeki normal dokuda (Ki67=0) dahi çok sayıda IDH1 mutasyonu taşıyan hücre gözlenir (Şekil-1).

Şekil 1: İnfiltratif gliomlarda çok yüksek oranda bulunduğu gösterilen izositrat dehidrogenaz tip-1 (IDH1) mutasyonu bize glial tümörlerin oluşma mekanizmaları konusunda da büyük miktarda bilgi sağlamıştır. Mutasyonu taşıyan hücrelerin im-



*munohistokimya ile gösterilmesi ile tümörün yayılımı konusunda çok kıymetli bir bilgi sağlanır. Tümör çevresinde normal görünümlü beyin alanlarında da standart histokimyasal yöntemlerle gösterilemeyen büyük bir hücre popülasyonunun varlığı bu şekilde kolaylıkla ortaya konabilir.*

IDH1 mutasyonlarının %90 kadarını R132H mutasyonları oluşturur. Bu son derece rekürren mutasyonun bilinen en önemli sonucu normal hücrelerde izositrat / alfa-ketoglutarat (α-KG) dönüşümünü katalizleyen IDH enzimine yeni bir fonksiyon kazandırması ve böylelikle “onkometabolit” olarak adlandırılan 2-hidroksiglutarat (2-HG)’ın çok yüksek miktarlarda hücrede birikmesidir. α-KG’a bağımlı enzimlerden olan TET ve JMJD protein ailesinin 2-HG tarafından inhibisyonu sonucunda (sırası ile) DNA ve histone metilasyonunda artış görülür ki DNA metilasyonunda ortaya çıkan bu fenotip G-CIMP olarak adlandırılır. G-CIMP sonucunda hücreler de-diferensiyasyon olarak tümörleşme yolunda ilk adımlardan birini atmış olurlar.

IDH mutasyonları oligodendrogliomlar ve fibriller astrositomlarda benzer oranda görülürken, 1p/19q kodelasyonları oligodendrogliomlara özgüdür. 1. kromozomun kısa bacağı ve 19. kromozomun uzun bacağının aynı hücrede, muhtemelen bir translokasyon sonucu kaybolması ile ortaya çıkan bu bozukluk son derece spesifik olup başka hiçbir tümör/kanser tipinde rapor edilmemiştir. Bu tip tümörlerde 19q yerleşimli CIC ve 1p yerleşimli FUBP1 genlerinde yüksek oranda mutasyon görülse de 1p/19q kodelasyonu oluşumunun altında yatan nedensellik henüz açıklığa kavuşmamıştır. Oligodendrogliomlarda çok sık görülen ve fibriller astrositomlarda çok daha az görülen bir diğer genetik bozukluk TERT promotör mutasyonlarıdır. Diğer taraftan, TP53 mutasyonları fibriller astrositomlarda daha sık görülür ve TP53 ile ATRX mutasyonlarının bir arada bulunması bu tip tümörlere özgüdür.

Klinikte düşük gradeli gliomlarda %80’e varan bir oranda malin dejenerasyon gözlenir ve daha yüksek gradelere dönüşen tümörler hızlı bir klinik kötüleşme ile karakterizedirler. Bu transformasyon tümör içinde lokal olarak başlar. Bu tümörlerin malin transformasyonunun yeterince uzun bekleme süresi neredeyse vakaların tümünde görülüyor olması bu tümörlerin kendi başlarına bir hastalık değil de malin bir hastalık sürecinin bir safhası olduğu savını desteklemektedir.

### **Pilositik Astrositomlar**

Tüm gliomların yaklaşık %5’ini oluşturmalarına rağmen pilositik astrositomlar (PA) çocukluk çağıının en sık görülen beyin tümörleri arasındadır. Pilositik’in kelime anlamı “saç gibi” olup tümör hücrelerinin bir kısmının

histolojik görünümünden dolayı bu ad verilmiştir. Sınırları belirgin ve genellikle iyi davranışlı olan pilositik astrositomlarda 10 yıllık sağkalım oranı %90’ın üzerindedir ki çocuklarda bu oran yetişkinlere göre daha yüksektir. En sık olarak serebellum, hipotalamus, optik kiazma ve beyin sapında olmak üzere beynin her kısmında görülebilen pilositik astrositomlar WHO sınıflandırmasında WHO grade-I olarak sınıflanır.<sup>(3)</sup> Cerrahi rezeksiyon sonrası rekürrens nadiren görülür.

Karyotipik olarak normal görünüm sergileyen pilositik astrositomların en karakteristik genetik bozukluğu 7q34 duplikasyonu sonucu ortaya çıkan BRAF-KIAA1549 füzyonudur.<sup>(2)</sup> Füzyon sonucu BRAF aktive olur ve RAS-MAPK yolağını tetikler. Pediatrik PA’ların yaklaşık %60-70’inde görülen bu bozukluk, IDH1/2 mutasyonları ile birlikte pilositik astrositomları diffüz astrositomlardan ayırmada kullanılır ve pozitif bir prognostik belirteç olarak öne sürülmüştür. Ancak bu farkın tümör lokasyonuna ikincil olarak ortaya çıktığı ve sadece serebellar tümörler değerlendirildiğinde bir fark olmadığı başka bir çalışmada bildirilmiştir.

BRAF-KIAA1549 füzyonu sporadik pilositik astrositomlarda sıklıkla görülürken NF1 geçişli PA’larda görülmez. Diğer taraftan, pleomorfik xanthoastrositom, gangliogliom ve diffüz astrositomlarda görülen BRAFV600E mutasyonunun pilositik astrositomlarda görülmediği yakın zamana kadar kabul ediliyordu. 2013’te yayımlanan “ICGC PedBrain Tumor Project” sonuçları ise BRAF-KIAA1549 füzyonu taşımayan tümörlerin %20’sinde, tüm pilositik astrositomların ise %5’inde BRAFV600E ya da BRAFins599T mutasyonları saptamıştır. Aynı çalışmada ilk defa bu tümörlerde tekrarlayan FGFR1 mutasyonları ile QKI-NTRK2 gen füzyonları saptanmıştır. FGFR1 mutasyonu taşıyan tüm tümörler serebellum dışı ve orta hat yerleşimlidir; bu mutasyon yeni bir tedavi hedefi olarak dikkat çekicidir.

BRAF-KIAA1549 füzyonu tanısal belirteç olmanın yanı sıra dikkate değer tedavi için bir hedef olma özelliği de taşımaktadır. Kronik miyeloid lösemiye özgü Bcr-Abl füzyonu için geliştirilen ve bir çığır açan Imatinib benzeri bir ilacın BRAF-KIAA1549 için geliştirilmesi durumunda cerrahi rezeksiyonu zor ya da imkansız olan pilositik astrositomların tedavisinde büyük aşama kaydedilebilecektir.

### **Glial Tümörlerin Sınıflaması Konusunda Güncel Gelişmeler**

Morfolojik tanı her ne kadar tümör sınıflaması ve “gradelemenin” bel kemiğini oluştursa da hastaların bir kısmının bu histopatolojik tanıdan beklenmeyen tümör

davranışı ya da prognozla karşımıza çıkması nadir rastlanan bir durum değildir. Bu nedenle tümörlerin onkogenle alakalı proteinleri eksprese ediş paternleri üzerinden tanıya yardımcı olan immünohistokimya standart morfolojik incelemelerin yanında yerini almıştır. Fakat bu ek teknoloji ile bile bazen tanıları klinikle tam örtüşmez. 1960'lardan beri kanser ve tümörler konusunda büyük ölçüde deneysel olarak ortaya çıkarılmış olan moleküler biyolojik özelliklerin de tanı sürecinde yer almaları morfolojiyi desteklemek konusunda kusursuz bir ek olarak görünmektedir. Moleküler biyolojik teknolojilerin tanı konusundaki katkıları o kadar anlamlıdır ki tüm patolojik sınıflamaların ve gradelemelerin bu ek bulguların ışığında tekrar gözden geçirilmesini gerektirmiştir. Moleküler destekli bu morfolojik tanı her zamankinden daha objektif, her zamankinden daha güvenilir, tümör biyolojisi ve bunun bir türeği olan prognozu her zamankinden daha iyi yansıtır hale gelmiştir. Morfolojinin yanında moleküler biyolojik tekniklerin de tanıya destek olacak şekilde kullanılması gliomların sınıflanması konusunda yeni bir dönemin başlangıcını belirlemektedir.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamasında glial tümörler konusunda da, aynen lenfomaların sınıflamasında olduğu gibi, moleküler destekli bir sınıflama şamasının kullanıma gireceği konusunda ön konsensüs raporları yayınlanmıştır.<sup>(4)</sup> Bu konuda öncelikli gelişmeler şu şekildedir. Diffüz gliomların tanısı konusunda bazı özellik gösteren alt gruplar belirlenmiştir. Oligodendrogliomların tanısı konusunda kriterler daha katılaştırılmış, sadece oligodendrogliom morfolojisinde olan ve 1p/19q kodelesyonu taşıyan tümörler bu gruba dahil edilmiştir.<sup>(5)</sup> Aynı şekilde astrositomlar da IDH mutasyonu olan ve nükleer ATRX protein ekspresyonunun kaybolduğu tümörler olarak sınıflanmıştır.<sup>(5)</sup> Benzer moleküler biyolojik göstergeçleri taşıyan ve oligoastrosi-

tom tanısı alan tümörler oligodendrogliom ya da astrositom olarak isimlendirilmiş ve WHO 2007 sınıflamasındaki oligoastrositom tanısı tamamen elimine edilmiştir.<sup>(4,6)</sup> Bu spesifik gruplar haricinde kalan infiltratif gliomlar ana başlıklardan biri olarak sınıflanmaya çalışılmamış, fakat morfolojik ve moleküler biyolojik özellikleri betimlenerek bırakılmıştır. Özellikle IDH negatif diffüz gliomlar grubu içinde morfolojik benzerlik nedeniyle farklı isimlendirilmiş olan tümörler yer almaktadır: Örneğin WHO grade-II diffüz gliomlar arasında pilositik astrositomlar, DNET, PXA gibi tümörler olabildiği gibi, hem grade-II hem de grade-III diffüz gliomlar içinde glioblastomlara ait moleküler özellikleri taşıyan (kromozom 7 kopya sayısı artışı, kromozom 10 kopya sayısı artışı, CDKN2A kaybı, EGFR amplifikasyonu, PDGFRA amplifikasyonu gibi) ve glioblastoma benzer bir klinik gidişi olan tümörler de bulunabilmektedir. Glioblastomların da farklı davranışlar gösterebilen alt tiplerinin olduğu genel kabul görmektedir.<sup>(7)</sup> İlk olarak Scherer tarafından tanımlanmış olan sekonder glioblastomların artık IDH mutasyonları taşıyan, spesifik bir DNA metilasyon paterni olan (G-CIMP), diğer glioblastomlardan daha iyi seyirli bir grup olduğu netleşmiştir. Aynı şekilde ilk olarak pediatrik beyin saps gliomlarında gösterilmiş olan histon H3.3 mutasyonlarını taşıyan p53 mutant bir grup özellikle pediatrik glioblastomlar arasında önemli bir yer tutar(>%30) fakat erişkinlerde de GBM'lerin %5'ine yakın bir bölümünde saptanabildiğine dair çelişkili bilgi mevcuttur.<sup>(7)</sup>

Sonuç olarak yüzyılı aşkın bir süre içinde gelişen morfolojik sınıflama sistemleri hastalıkların klinik gidişi konusunda son derece değerli bilgiler sunar. Bu sınıflama sistemleri kanser biyolojisi konusundaki bilgimizin artmasına paralel bir şekilde evrilmeye devam etmekte ve iyileşmektedir.

**Referanslar**

1. Brennan CW et al.: *The somatic genomic landscape of glioblastoma. Cell* 155: 462, 2013
2. Kim JH, Huse JT, Huang Y, Lyden D and Greenfield JP: *Molecular diagnostics in paediatric glial tumours. Lancet Oncol* 14: e19, 2013
3. Louis DN et al.: *The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. Acta Neuropathol* 114: 97, 2007
4. Louis DN et al.: *International Society of Neuropathology-Haarlem Consensus Guidelines for Nervous System Tumor Classification and Grading. Brain Pathol* 2014
5. Sabha N et al.: *Analysis of IDH mutation, 1p/19q deletion, and PTEN loss delineates prognosis in clinical low-grade diffuse gliomas. Neuro Oncol* 16: 914, 2014
6. Sahm F et al.: *Farewell to oligoastrocytoma: in situ molecular genetics favor classification as either oligodendroglioma or astrocytoma. Acta Neuropathol* 128: 551, 2014
7. Sturm D et al.: *Hotspot mutations in H3F3A and IDH1 define distinct epigenetic and biological subgroups of glioblastoma. Cancer Cell* 22: 425, 2012
8. Weller M, Pfister SM, Wick W, Hegi ME, Reifenberger G and Stupp R: *Molecular neuro-oncology in clinical practice: a new horizon. Lancet Oncol* 14: e370, 2013





# GLİOMLARIN MOLEKÜLER PATOGENEZİ

Dr. Cemaliye Akyerli Boylu<sup>(1)</sup>, Dr. Yavuz Oktay<sup>(1)</sup>, Dr. Özge Can<sup>(2)</sup>

Dr. M. Cengiz Yakıcıer<sup>(1)</sup>, Dr. Koray Özduman<sup>(3)</sup>

<sup>(1)</sup> Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

<sup>(2)</sup> Acıbadem Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Tıp Mühendisliği Bölümü

<sup>(3)</sup> Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı

## Glomların Kökeni

Glomlar histolojik olarak astrosit, oligodendrosit gibi glial hücrelere benzerlikleri dolayısı ile bu adı almışlardır. Ancak astrositomların astrosit hücrelerden ya da oligodendroglomların oligodendrositlerden köken aldığı söylenemez. Glomların kökenini belirlemeye yönelik çalışmalar, köken hücresi olarak nöral kök hücrelerine (NKH) ve bu hücrelerden derive olan oligodendrosit prekürsör hücrelerine (OPH) işaret etmektedir. Glioma kök/köken hücrelerinin (GKH) en önemli özellikleri yeniden tümör oluşturabilme kapasitesine sahip olmalarıdır. Glioma köken hücreleri transkriptomik olarak NKH ve OPH'lere benzese de spesifik olarak bu hücreleri ayırabilecek tek bir moleküler belirteç henüz bilinmemektedir. GKH'leri zenginleştirmede ilk olarak ortaya atılan ve en çok kullanılan belirteç ise CD133/promininin-1'dir.<sup>(1)</sup> Kanser kök hücrelerinin radyo/kemoterapiye dirençten sorumlu olduğu teorisini destekler nitelikte olan bulgular, iyonize radyasyona maruz kalmış glomlarda CD133 ifadesinin 4 kat kadar arttığını göstermiştir.<sup>(1)</sup> Daha sonraki çalışmalar CD133'ün kendi başına spesifik olmadığını, CD15/SSEA-1 ile birlikte daha spesifik olarak GKH'leri zenginleştirdiğini ortaya koymuştur.

## Diffüz Fibriler Astrositomların Gelişimi

WHO sınıflamasına göre astrositomlar grade-I (pilositik), grade-II (diffüz/fibriller), grade-III (anaplastik) ve grade-IV (glioblastoma multiforme ya da GBM) olarak sınıflandırılırlar. Çocukluk ve adolesan çağı tümörleri olan pilositik astrositomlar düzgün sınırlı olup yavaş büyürler ve benign davranış sergilerler. Histolojik olarak grade-II astrositomlar da tıpkı grade-I'ler gibi dü-

şük gradeli ve benign olarak tanımlansalar da, grade-II'ten itibaren astrositomlar devamlılık gösterirler ve bu nedenle klinik davranış olarak maligndirler. Diğer bir deyişle grade-II astrositomların büyük bir çoğunluğu doğal seyir olarak zaman için de grade-III ve grade-IV'e dönüşürler; benzer biçimde grade-III'ler de grade-IV'e dönüşür. Klinik davranışta ve morfolojik olarak görülen bu devamlılık moleküler düzeyde de belirgindir. Diffüz astrositomların karakteristik genetik bozukluğu olan "IDH1 mutasyonu / TP53 mutasyonu / ATRX mutasyonu" kombinasyonu hem grade-II hem de grade-III tümörlerde benzer sıklıkta görülür. Sekonder GBM'ler de bu moleküler devamlılığa dahil edilebilir. Diğer taraftan, pilositik astrositomlar ile diffüz ya da anaplastik astrositomlar ya da GBM arasında bir devamlılık ya da benzerlik görülmez. Bu nedenle grade-II, grade-III astrositomlar ile grade-IV sekonder GBM'lerin ortak bir köken hücreden geliştikleri, grade-I pilositik astrositomların ise farklı bir köken hücreden kaynaklandıkları düşünülmektedir.

## Oligodendroglomların Gelişimi

Oligodendroglomlar ve oligoastrositomlar WHO 2007 sınıflama sistemine göre grade-II (oligodendroglom ve oligoastrositom) ve grade-III (anaplastik oligodendroglom ve anaplastik oligoastrositom) olarak ikiye ayrılır. Oligo-komponentli GBM'lerin ise bu tümörlerden köken aldığına dair kesin bilgi yoktur. Morfolojik sınıflandırmaya dayalı bu sistemin yerini alacak olan moleküler temelli sınıflandırma sisteminin yürürlüğe girmesi ile oligoastrositom tanımlamasının terk edilmesi ve bu tümörlerin astrositom ya da oligodendroglom olarak çok daha kesin biçimde ayrılması beklenmektedir.

Buna göre, oligodendrogliomların karakteristik bozukluğu olan 1p/19q ko-delesyonu yeni sistemde belirleyici olacaktır. 1. Kromozomun kısa bacağına hemen her zaman tamamı ile 19. kromozomun uzun bacağına tamamı ya da bir kısmının aynı hücrede iki kopyadan tek kopyaya inmesi ile sonuçlanan bu bozukluğun temelinde spesifik bir dengesiz translokasyon, t(1;19)(q10;p10), olduğu öne sürülmüştür.<sup>(6)</sup> 1p/19q kaybının temelinde yatan moleküler değişikliğin bu bölgelerde yer alan tümör supresör genler ile ilişkili olabileceği hipotezine dayanarak yapılan bir çalışmada 19q yerleşimli CIC ve 1p yerleşimli FUBP1 genlerinde reküran mutasyonlar tespit edilmiştir.<sup>(2)</sup> 19q13.2 yerleşimli CIC (*drosophila capicua* gen homologu)'nın fonksiyonu tam olarak bilinmemekle birlikte, *drosophila*'da EGFR ve diğer reseptör tirozin kinaz kaskadlarını regüle ettiği ve santral sinir sistemi gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir. 1p31.1 yerleşimli FUBP1 (far upstream element binding protein-1) ise bir DNA helikaz olup, differansiye olmayan hücrelerde c-MYC geninin FUSE bölgesine bağlanarak Myc ekspresyonunu stimüle eder. Oligodendrogliomların yaklaşık %70'inde görülen CIC/FUBP1 mutasyonları, 1p/19q kodelesyonunun fonksiyonel etkisi üzerine önemli ipuçları sunsa da, delesyonların fokal olmayıp özellikle 1p bacağına tam kaybı ile görülmesi, henüz ortaya çıkarılmamış moleküler mekanizmalar olduğuna işaret etmektedir.

### IDH Mutasyonlarının Gliomagenezdeki Yeri

Oligodendrogliomlara özgü 1p/19q kodelesyonu 1990'lı yılların ortalarından beri bilinmektedir. Bunun yanında, TP53 mutasyonlarının astrositomların %50, oligodendrogliomların %15'inde görüldüğü de uzun yıllardır bilinmektedir. Yakın zaman önce ortaya çıkarılan ATRX mutasyonları büyük ölçüde astrositomlara, CIC ve FUBP1 mutasyonları oligodendrogliomlara özgüdür. İlk olarak 2008 yılında Parsons ve ark.'nın glioblastomların %12'sinde gösterdiği IDH1 (izositrat dehidrogenaz-1) mutasyonları ise gliomların oluşum ve progresyonuna dair çok önemli ipuçları sunmuştur.<sup>(10)</sup> Takip eden çalışmalar IDH1 ve IDH2 mutasyonlarının düşük gradeli glial tümörlerde (DGGT) %70-85 arasında bulunduğunu gösterdi.<sup>(12, 13)</sup> 1p/19q kaybı, TP53, ATRX, CIC ve FUBP1 mutasyonlarından farklı olarak IDH1/2 mutasyonlarının hem oligodendrogliom (grade-II ve -III) hem de astrositomlarda (grade-II ve -III) benzer biçimde son derece yüksek sıklıkla (%70-85) görülmesi, grade-II tümörlerde sıklıkla tek başına (diğer reküran mutasyonların yokluğunda) görülmesi, rekürans gösteren tümörlerde primer ve reküran tümör arasında her zaman ortak olan tek mutasyon olması

nedenleri ile IDH1 mutasyonunun glial tümör oluşumundaki en erken bozukluklardan biri olduğu kabul edilmektedir. Bu erken bozukluğun her iki tümör tipinde benzer oranlarda görülmesi, diffüz astrositomların ve oligodendrogliomların ortak bir köken hücresinden kaynaklanıyor olabileceğine işaret etmektedir.

### Epigenetik Değişiklikler

AML, kondrosarkoma, kolanjiyokarsinoma başta olmak üzere farklı kanser türlerinde gösterilmiş olan IDH1 mutasyonları en sık grade-II ve grade-III gliomalarda görülür. IDH1 mutasyonlarının en belirgin özelliği hemen her zaman (> %95) arjinin 132 aminoasitinde (R132) değişime yol açmasıdır. Gliomlarda en sık görülen subtipi R132H mutasyonudur ve IDH1'e yeni bir fonksiyon kazandırarak mutant enzimin 2-hidroksiglutarat (2-HG) üretmesine yol açar. "Onkometabolit" olarak da bilinen 2-HG, IDH1/2 mutant hücrelerde >50 kat birikir ve alfa-ketoglutarat bağımlı dioksijenazları (TET, JMJD ve PHD aileleri) inhibe eder. Böylece CpG adacı metilatör fenotipi (G-CIMP) olarak bilinen ve promotör bölgelerinde yoğunlaşan CpG adacılarında metilasyon artışı görülür. Sonuç olarak, IDH1/2 mutasyonları genom çapında DNA ve histon metilasyon değişimlerine yol açarak gen ekspresyon profilini değiştirir. Bir diğer önemli epigenetik parametre olan MGMT promotör metilasyonu ile G-CIMP'in ilişkili olduğu ve IDH1 mutasyonu ile birlikte bu üç parametrenin prognostik değeri en yüksek olan moleküler belirteçler olduğu gösterilmiştir.

### Telomer Uzatılması ve Replikatif İmmortalite

Normal hücrelerin yaşam süresini sınırlayıcı en önemli etkenlerin başında "telomer" olarak bilinen kromozom uçlarının her hücre bölünmesi sonucunda kısalması ve bir noktadan sonra hücre yaşlanmasına ("senescence" ya da "replicative senescence") yol açması gelir. Bu hücreler metabolik olarak aktiftirler ancak bölünme yetilerini yitirmişlerdir. Diğer taraftan, kanser hücrelerinin en temel özelliklerinden birisi sınırsız bölünebilme yeteneğidir. Bu demektir ki kanserleşen ya da immortalize olan hücrelerin bir şekilde telomer uzunluğunu koruyucu mekanizmalar geliştirmesi zorunludur. Telomer uzunluğunu korumanın en kolay yolunun ise telomerez enziminin hTERT katalitik alt biriminin yüksek düzeyde ifade edilmesi olduğu bilinmektedir. İlk olarak 2013 yılında melanomlarda gösterilen ve kısa süre sonra gliomlarda da yüksek oranda tespit edilen hTERT promotör mutasyonları (C228T ve C250T) ETS1 transkripsiyon faktörü bağlanma bölgeleri oluşturarak TERT ifadesini artırır.<sup>(8)</sup> TERT mutasyonları oli-

dodendrogliomlarda ve primer GBM'lerde sıklıkla (%80) görülürken astrositomların sadece %15 kadarında görülür.

Gliomlarda telomer uzunluğunun korunmasının bir diğer yolunun, alternative lengthening of telomeres" ya da ALT olarak bilinen alternatif bir mekanizma ile –telomerez enzimine gerek duymadan- gerçekleştirildiği uzun yıllardır biliniyordu, ancak bu mekanizmanın genetik temeli yakın zamana kadar anlaşılamamıştı. 4. Bugün biliyoruz ki astrositomlarda yaygın olan ATRX mutasyonları TERT mutasyonları ile bir arada görülmez. Bunun nedeninin ATRX mutasyonları sonucu ALT mekanizmalarının aktif duruma geçmesi olduğu ve kanser hücrelerinde aynı fonksiyonel etkiyi göstermesidir.<sup>(5)</sup>

### P53 Mutasyonlarının Yeri

"Genomun gardiyanı" olarak bilinen p53 proteini, tüm kanserlerin %30-50'inde mutasyona uğrar. 2008 ve 2013 yıllarında sonuçları yayımlanan TCGA GBM kohortunda %30-35 sıklıkta TP53 mutasyonu bildirilmiştir.<sup>(3)</sup> Benzer bir oran (%28) TCGA LGG ("lower-grade glioma" ya da grade-II/III gliomlar) kohortunda da mevcuttur. p53'ü APC, BRCA ya da ATM gibi diğer tümör supresörlerden farklı kılan yönü, TP53 mutasyonlarının %75'inin "missense" (yanlış anlam) mutasyonları olmasıdır –diğer tümör supresörlerde protein kısalmasına ("truncation") yol açan "frameshift" (çerçeve kayması) mutasyonları yaygındır. Bunun nedeni p53'ün protein yapısında gizlidir: p53 proteini bir homotetramerdir, yani dört p53 protein zincirinin bir araya gelmesi sonucu fonksiyonel hale gelir. Yanlış anlam mutasyonlarının daha etkili biçimde p53'ü etkisiz hale getirmesinin nedeni, bozuk tek bir protein zincirinin sağlam zincirlerle bir araya gelerek onları da etkisiz kılmasıdır ki bu davranış biçimi "dominant-negative" olarak adlandırılır. TP53 mutasyonları hem astrositom hem de oligodendroglial tümörlerde görülür ancak astrositomlarda görülme sıklığı çok daha yüksektir (%45'e karşı %14).<sup>(7)</sup>

### RB Yolağı ve Hücre Siklus Kontrol Basamakları

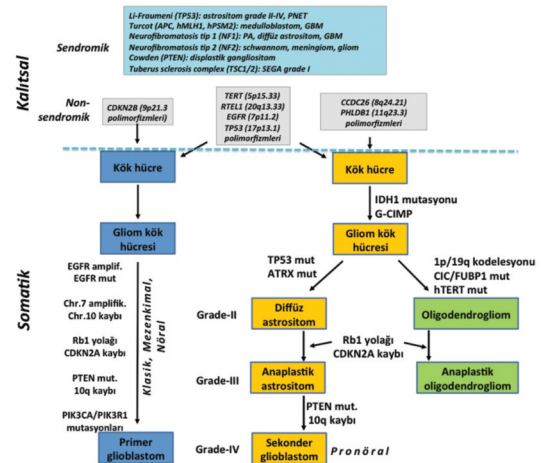
Tümör hücrelerinin bir diğer temel özelliği hızlı ve kontrolsüz bölünmeleridir. Normal hücreler çevreden gelen bölünme sinyalleri (örn. mitojenler) yokluğunda, 4+1 evreden oluşan "hücre siklusun"un G0 evresinde bulunurlar; bölünme sinyali ya da belli bir büyüklüğe ulaşmaları durumunda ise G0 evresinden çıkarak G1 evresine girerek bölünme için gerekli moleküler mekanizmaları aktive ederler. DNA sentezlenmesi ile başlayan S evresini G2 evresi takip eder ve sonrasında hücre M evresine girerek mitoz bölünmeyi gerçekleştirir. Ancak hücrelerin kontrolsüz biçimde bölünmelerini engelle-

meye yönelik bazı moleküler kontrol noktaları ("check-points") mevcuttur. G1/S, S, G2/M ve M kontrol noktaları olarak bilinen bu mekanizmalar bölünmenin doğru zamanda ve hatasız olarak gerçekleştirilmesini sağlarlar. Son üç kontrol noktası bölünmenin hatasız gerçekleşmesini sağlarken, G1/S kontrol noktası büyüme/bölünme sinyallerinin gücüne bağlı olarak bölünme ya da bölünmeme kararının verildiği noktadır ki bu nedenle "restriction point" ya da "R point" olarak da bilinir.

Hücre siklusunun tüm evrelerinde olduğu gibi G1/S evresinde de siklin (örn. B, D, E, A) ve siklin-bağımlı kinaz (CDK) moleküllerinin hayati rolü vardır. G1/S geçişinin tam olarak anlaşılması ise ancak pRB (RB1) tümör supresör proteininin nasıl çalıştığının anlaşılması ile gerçekleşmiştir. pRB bölünmeyen hücrelerde E2F1'i bağlar ve inhibe eder; bölünme öncesi ise pRB fosforile olarak E2F1 bağlayamaz, serbest kalan E2F1 ise siklin-E başta olmak üzere S evresine geçiş için gerekli proteinlerin sentezlenmesini sağlar.

TCGA GBM kohortunun %78'inde, hücre siklusunu kontrol eden genlerde mutasyon bulunmuştur: RB1 geninde (%9-11), CDK4 amplifikasyonu (%18), CDKN2A homozigot delesyonu (%52), CDKN2B homozigot delesyonu (%47) saptanmıştır. TCGA LGG kohortunda ise RB1 mutasyonuna rastlanmamış, diğer hücre siklusu genlerinin mutasyonları %10 oranında görülmüştür: CDKN2A ve CDKN2B'nin homozigot delesyonu (%6), CCND2 amplifikasyonu (%3) ve CDK4 amplifikasyonu (%3) saptanmıştır.

Şekil 1: Erişkin gliomların gelişim yolları. Gliomların köken hücrelerinin kimliği henüz netlik kazanmamıştır. Ancak, DGGT'ler ve sekonder GBM'lerin, primer GBM'lerden çok farklı moleküler yollarla oluştuğu bilinmektedir. Bazı kalıtsal risk faktörlerinin (örn. CCDC26, PHLDB1, CDKN2B) sadece belli gliom alt tipleri ile asosiyasyonu bu teoriyi destekler.



### **Tirozin Kinaz Reseptör Aşırı Aktivasyonu: Örnek EGFR Mutasyonları**

Normal hücreler büyüme sinyalleri yokluğunda bölünmez iken malign hücreler bu sinyallerden bağımsız olarak bölünebilirler. Bu özelliğin kazanımı genellikle reseptör tirozin kinaz (RTK) olarak bilinen hücre yüzeyindeki reseptörlerin mutasyonları ya da miktar artışları ile olur. GBM'lerin karakteristik bozukluğu olan kromozom 7 amplifikasyonu sayesinde EGFR ve MET RTK genlerinin kopya sayısı artar. Ayrıca, klasik tip GBM'lerin karakteristik bozukluğu fokal EGFR amplifikasyonlarıdır. Kopya sayısı artışının yanında EGFR nokta mutasyonları da GBM'lerde sıklıkla (%25) görülür ve akciğer kanserlerinde görülen EGFR mutasyonlarından farklı olarak gliomlardaki EGFR mutasyonları ekstrasellüler domain'de yoğunlaşır. Yine bu domain'de gerçekleşen ve gliomlara özgü bir delesyon (EGFRvIII), reseptörün sürekli aktif kalmasını sağlar.

### **Primer Glioblastomların Gelişimi**

Glioblastomların, (düşük gradeli gliomların malin progresyonu sonucunda oluşan) sekonder glioblastomlar ve (primer oluşan) de-novo glioblastomlar olarak ayrılması ilk olarak ikinci dünya savaşının hemen öncesinde 1940'da Hans-Joachim Scherer tarafından yapılmıştır. Bu iki grup genetik değişiklikler açısından da, büyük ihtimalle köken aldıkları hücreler açısından da birbirinden farklıdır. Primer glioblastomların klasik özelliği aylar içinde çok hızlı bir şekilde ortaya çıkan klinik tablosudur. Bu grubun genetik karakteristikleri arasında en önemlisi, sekonder glioblastomların ve diffüz gliomların

önemli bir kısmında görülen IDH mutasyonlarını taşımamalarıdır. BU grubun en sık görülen genetik bulguları %70 oranında izlenen kromozom 10q'da allel kaybı, %50 oranında izlenen 10p'de allel kaybı, %35 oranında izlenen p53 mutasyonları, %35 oranında izlenen EGFR amplifikasyonu ve %25 oranında izlenen PTEN mutasyonudur. EGFR mutasyonları TCGA grubunun "lower grade glioma" yani WHO grade II ve III diffüz gliomları içeren kohortunda sadece %6 oranında görülürken GBM'lerde %60-80 oranında bulunur. Glioblastomların gen ekspresyon özelliklerine göre yapılan tiplendirmede sekonder glioblastomlar pronöral tipte bir gen transkripsiyon paterni gösterir, buna karşılık primer glioblastomlarda her dört transkripsiyon paterni görülebilmektedir (nöral, klasik, mezenkimal ve pronöral). Epigenetik değişiklikler açısından olan farklılıklar ele alındığında primer glioblastomların sekonderler gibi hipermetile bir fenotiplerinin olmadığı gözlenir. Asosiyasyon çalışmalarından çıkan sonuçlar kalıtılan bazı tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP) tüm gliomlara değil, sadece alt tiplere yatkınlık sağladığını ortaya koymuştur.<sup>(9)</sup> Örneğin, CCDC26 (8q24.21) genindeki SNP'ler sadece oligodendrogliom ve IDH-mutant gliomlara yatkınlık sağlarken, GBM riskini etkilememektedir. Diğer taraftan, CDKN2B genindeki SNP'ler sadece astrositomlara yatkınlık sağlar. Tüm bu bulgular, primer ve sekonder GBM'lerin, oligodendrogliyal tümörlerin, farklı köken hücrelerinden kaynaklandığına ve biriktirdikleri mutasyonlara göre farklı karakteristiklere sahip olduğuna işaret etmektedir.

**Referanslar**

1. Bao S et al.: Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response. *Nature* 444: 756, 2006
2. Bettegowda C et al.: Mutations in CIC and FUBP1 contribute to human oligodendroglioma. *Science* 333: 1453, 2011
3. Brennan CW et al.: The somatic genomic landscape of glioblastoma. *Cell* 155: 462, 2013
4. Hakin-Smith V et al.: Alternative lengthening of telomeres and survival in patients with glioblastoma multiforme. *Lancet* 361: 836, 2003
5. Heaphy CM et al.: Altered telomeres in tumors with ATRX and DAXX mutations. *Science* 333: 425, 2011
6. Jenkins RB et al.: A t(1;19)(q10;p10) mediates the combined deletions of 1p and 19q and predicts a better prognosis of patients with oligodendroglioma. *Cancer Res* 66: 9852, 2006
7. Jiao Y et al.: Frequent ATRX, CIC, FUBP1 and IDH1 mutations refine the classification of malignant gliomas. *Oncotarget* 3: 709, 2012
8. Killela PJ et al.: TERT promoter mutations occur frequently in gliomas and a subset of tumors derived from cells with low rates of self-renewal. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110: 6021, 2013
9. Ostrom QT et al.: CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2007-2011. *Neuro Oncol* 16 Suppl 4: iv1, 2014
10. Parsons DW et al.: An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science* 321: 1807, 2008
11. Sanai N, Alvarez-Buylla A and Berger MS: Neural stem cells and the origin of gliomas. *N Engl J Med* 353: 811, 2005
12. Yan H, Bigner DD, Velculescu V and Parsons DW: Mutant metabolic enzymes are at the origin of gliomas. *Cancer Res* 69: 9157, 2009
13. Yan H et al.: IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med* 360: 765, 2009



# GLİOMLARIN TANISINDA GÜNCEL MR YÖNTEMLERİ

Dr. Alp Dinçer<sup>(1)</sup>, Dr. Canan Erzen<sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı

<sup>(2)</sup> Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı

## Güncel MR Teknolojisi

İlk olarak kullanıma girdiği 1980'lerden beri MR tıpta, biyolojide, fizik, kimya ve bilgisayar teknolojisi-nde en uç gelişmeleri de kullanarak başdöndürücü bir hızla gelişmiştir. Günümüzde MR tüm radyolojik tanı yöntemleri arasında en gelişmiş ve biyoloji konusunda bize en fazla bilgi sağlayan tanı yöntemi olarak yerini almıştır. MR teknolojilerinin gelişiminde ilk olarak morfolojik özellikleri ortaya koymaya dayanan uygulamalar ağırlıklı idi. Sonrasında MR kontrast maddelerinin kullanıma girmesi ve MR teknolojisindeki gelişmeler paralel farklı ihtiyaçlara cevap veren fonksiyonel çalışmaların giderek artan sıklıkta uygulamaya girmesiyle birlikte tanısall nöroradyolojinin çehresi değişmiş ve çok geniş uygulama olanaklarına kavuşmuştur. Bu sayede pek çok nörolojik hastalığın tanı algoritmaları değişmiş olup günümüzde MR, nörolojik ve nöroşirürjikal hastalıkların tanısında vazgeçilmez bir teknik haline almıştır. Bu MR uygulamalarından belli başlıları MR Spektroskopi, Difüzyon MR ve ileri uygulaması olan Difüzyon Tensör Görüntüleme- Fiber Traktografi, BOLD fonksiyonel MR, Perfüzyon MR, İntraoperatif MR olup bu yazının amacı bu teknikleri kısaca tanımlayıp endikasyonlarını örneklerle sunmaktır.

Tesla manyetik alan birimi olup 10.000 Gauss'a eşittir. Yerini manyetik alanı yaklaşık 0,5 Gauss olup görüntüleme amaçlı olarak kullanılan MR cihazlarının manyetik alan güçleri 0,15 ila 4 Tesla arasında değişmektedir. Daha yüksek teslali cihazlar araştırma veya deneysel amaçlı olup rutin klinik uygulamada kullanılmamaktadır. 0,15–0,35 Tesla düşük, 0,5–1 Tesla orta ve 1,5 Tesla yüksek 3–4 Tesla cihazlar ultra yüksek Teslali cihazlar olup ülkemizde kurulmuş olan cihazların %90'ından fazlası 1,5 Teslali'dir. Tesla gücünün artması yüksek MR sinyali anlamına gelip modern 1,5 Tesla ci-

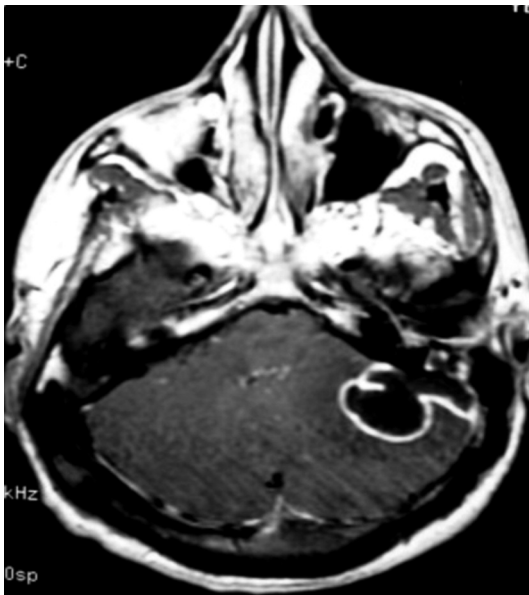
hazlar uygun yazılım içermeleri durumunda ileri nöroradyolojik uygulamaların hepsini gerçekleştirebilirler. Ülkemizde az sayıda 3 Tesla cihaz olup standart 1,5 Tesla cihazlara oranla pratikte ortalama 2 kat daha sinyal alabilmesi en önemli üstünlükleridir. Bu üstünlük pratikte aynı uzaysal çözünürlük kullanılarak 2 kat hız sağlayabildiği gibi aynı sürede 2 kat uzaysal çözünürlüğe sahip görüntü alınabilmesine olanak sağlar. Bu fazla sinyal radyoloğa farklı uygulamalarda esneklik kazandırır. Örneğin epilepsi görüntülemesinde 2 kat daha fazla çözünürlük bazı yapısal bozuklukların daha kolay tanımlanmasına, multiple skleroz vakalarında daha fazla lezyon belirlenmesine olanak sağlarken erken inme hastalarında 2 kat hızlı görüntü hastanın daha kolay ve hızlı tanı almasını sağlayabilir.<sup>(1-8)</sup>

## MR Spektroskopi:

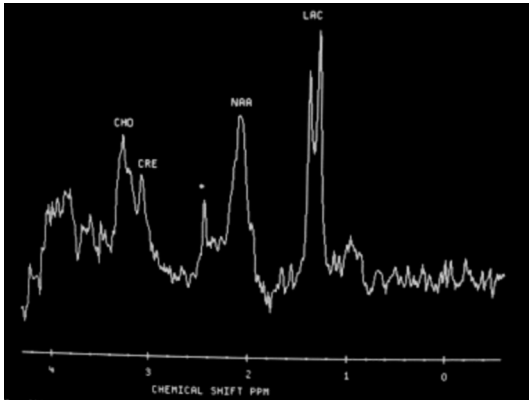
Tıpta kullanılan MR spektroskopi fizik alanında kullanılan teknolojiden çok da farklı değildir fakat tüm uygulama klinik MR cihazlarında hasta üzerinde yapılır. Bu teknik doku içinde var olan ve biyoloji konusunda bize dolaylı bilgiler sunabilecek farklı göstergeç metabolitlerin miktarlarını belirlemek temeline dayanır. Uygulamada her sekans ortalama tetkik süresini 5 dakika uzatır. Kontrast madde kullanılmaz. Normal beyin dokusunda bu yöntemle sayıları beşe varan metabolitlerin var olup olmadığı ve miktarları belirlenebilir. Bunlar N-Asetil Aspartat (NAA), Kreatinin (Cre), Kolin (Cho), Myoinositol (mI) ve Glutamin-Glutamat (Glx) olup patolojik durumlarda bu metabolit sayıları pratik MR Spektroskopi uygulamalarında 20'ye erişebilir. Patolojik metabolitler laktat, asetat, suksinat, aspartat, lipid-makromolekül, bazı amino asitler olarak sayılabilir. Bu metabolitlerin varlığı bazı patolojik süreçler açısından tanısall olup varlığının gösterilmesi kesin tanı koydurucu

olabilir. Bu metabolitlerin farklı kompozisyonu ile morfolojileri tümüyle birbirinin aynı olan patolojik süreçlerin radyolojik ayırıcı tanısı mümkün olabilir. Bazı patolojilerde morfoloji bozulmadan metabolit kompozisyon farklılıklarının ortaya konması ile de tanı konabilir.

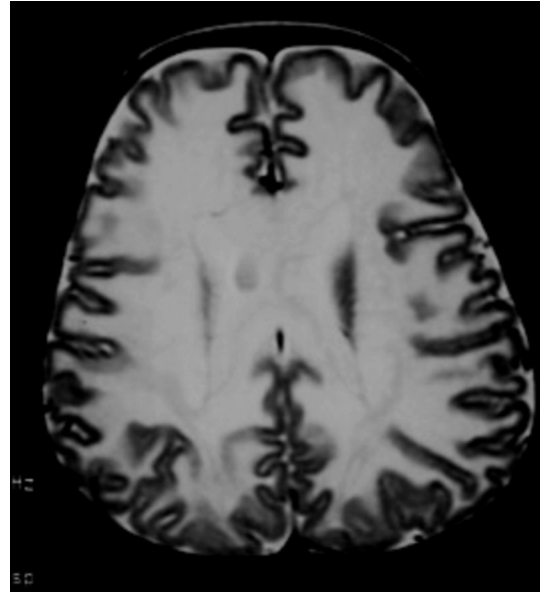
Endikasyonları, konjenital ya da akkiz metabolik beyin hastalıkları, fokal beyin lezyonlarının ayırıcı tanısı, beyin tümörlerinde tanı, ayırıcı tanı ve tümör evrelemesi, nörodejeneratif hastalıklar, epilepsi olarak sayılabilir. Pratik uygulamada en çok konjenital metabolik hastalıkların tanı ve ayırıcı tanısında ve fokal beyin lezyonlarının ayırıcı tanısında kullanılır.<sup>(2, 9-15)</sup>



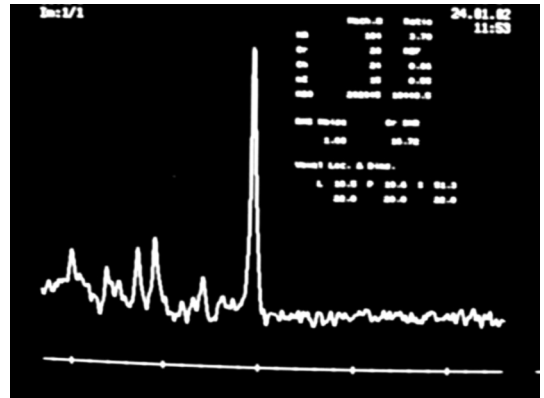
Resim 1 a. Aksiyal postkontrast T1 imajda sol serebellar hemişfer yerleşimli duvarı postkontrast homojen sinyal artışı oluşturan kistik lezyon izleniyor. Morfolojik bulgular nonspesifik olup tamsal bulgu mevcut değil.



Resim 1 b. MR Spektroskopisi ise patolojik laktat piki ve süksinat piki ile lezyonun abse olduğunu kesin olarak kanıtlamaktadır.



Resim 2 a. Korona radyatadan geçen aksiyal T2'de diffüz beyaz cevher hiperintensitesi metabolik beyaz cevher hastalığı ile uyumludur. Ancak bu grupta yer alan hastalıklar arasında kesin ayırıcı tanı yapmak sadece bu bulgu ile mümkün değildir.

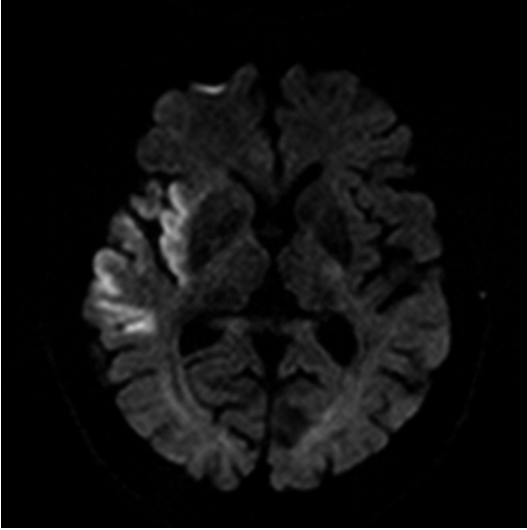


Resim 2 b. Buna karşılık baskın N-asetil aspartat (NAA) pikinin varlığı nadir görülen metabolik beyin hastalığı olan Canavan Hastalığı için kesin tanı koydurucudur.

### Difüzyon MR, Difüzyon Tensör Görüntüleme ve Fiber Traktografi:

Su molekülleri, buldukları ortamda termal enerjileri nedeniyle rastgele hareket yaparlar. Bu hareket Brownian hareket ya da difüzyon olarak adlandırılmakta olup normal dokular arasında ve patolojik dokularda farklıdır. Ek manyetik alan değişkenleri kullanılan özel sekans ile dokuların difüzyon özelliğine dayalı görüntüleme yapmak mümkündür. Bu yöntem Difüzyon MR olarak bilinip ilk saatlerde inme tanısında nispeten duyarlı olan klasik MR sekanslarının açığını kapatmıştır. Doku kanlanmasını gösteren perfüzyon MR uygulaması

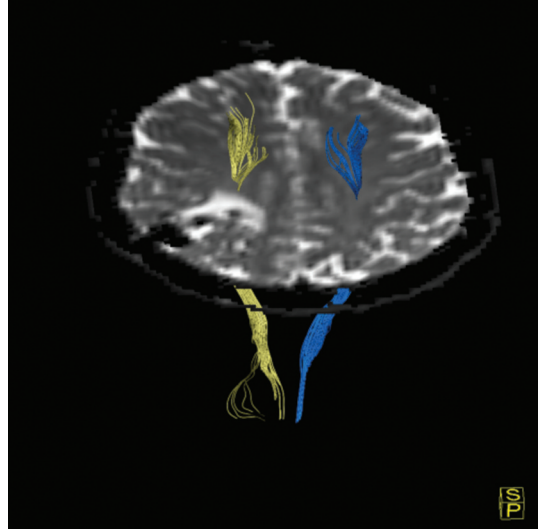
ile birlikte erken inme tedavisinde risk altındaki kortikal beyin dokusunu ortaya koyarak tedavi penceresinin genişletilmesinde etkili bir yöntem olmuştur. Difüzyon MR erken inme tanısının yanı sıra abse gibi fokal beyin lezyonlarının ayırıcı tanısında, kistik intrakranial lezyonlarının ayırıcı tanısında ve Creutzfeldt-Jakob gibi prion hastalıklarının erken radyolojik tanısında etkin rol almaktadır.<sup>(1, 4, 16-19)</sup>



*Resim 3. 1. saatte sol hemipleji ile başvuran hastada konvansiyonel T1 ve T2 görüntüler normal olmakla birlikte difüzyon MR sağ orta serebral arter sulama alanında hiperakut dönemde enfarktı göstermektedir.*

Difüzyon Tensör Görüntüleme ise difüzyon MR' da kullanılan sekansın ileri uygulaması olup temelde aynı esasa dayanmaktadır. Daha yüksek çözünürlüğe sahip ve en az 6 yönde difüzyon hareketine duyarlı sekansın uygulaması ile elde olunan ham görüntüler uygun yazılımlar ile işlenerek değerlendirilir. Beyaz cevher traktlarını gösteren ilk yöntem olup traktların yönelimini ve varlığını ortaya koyar. Hemen tüm beyaz cevher traktlarını bu yöntem ile değerlendirmek mümkündür. Niteliksel ve niceliksel olarak değerlendirme yapmanın mümkün olduğu bu teknikle bazı beyaz cevher hastalıklarında klasik MR'ın bulgu vermediği dönemlerde tanısal değerlendirme yapmak mümkün olmaktadır. Yeni doğan ve çocuklukta beyin maturasyonunu değerlendirmek, doğumsal beyin anomalilerinde beyaz cevher tutulumunu değerlendirmek, epilepsi, metabolik beyin hastalıkları, Multiple Skleroz, Beyin Tümörleri, Nörodejeneratif Hastalıklar, Travmatik Aksonal Zedelenmeler ve inme patofizyolojisinde kullanım alanı bulmuştur. Difüzyon Tensör görüntülemenin ham verilerinin 3 boyutlu olarak özel yazılımlarla işlenmesi ise Fiber Traktografi olarak adlandırılmış olup özellikle beyin

tümörlerinin kortikospinal trakt gibi önemli beyaz cevher yolları ile ilişkisini ameliyat öncesi değerlendirilmede başarı ile kullanılmaktadır.<sup>(1, 4, 16-19)</sup>

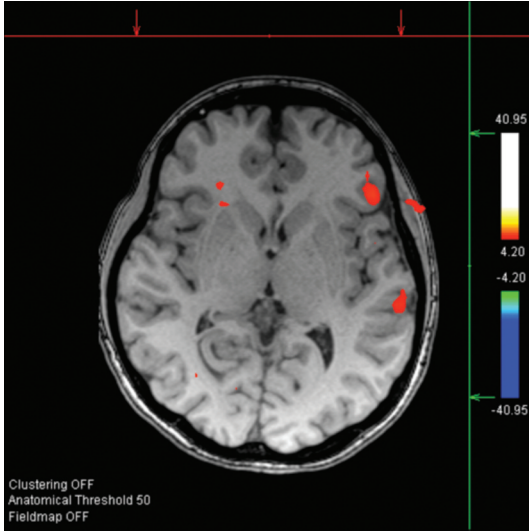


*Resim 4. Fiber traktografik çalışmada paryetal lob arteriovenöz malformasyonunun kortikospinal trakt ile olan ilişkisi değerlendirilmektedir. Derin beyaz cevhere uzanan lezyon tüm düzeylerde kortikospinal trakt ile güvenli mesafesini korumakta olup liflerde itilme, invazyon ya da destrüksiyon saptanmamaktadır.*

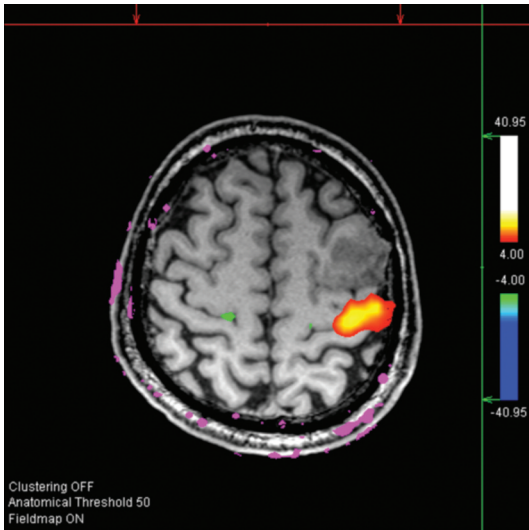
#### **BOLD fonksiyonel MR Görüntüleme:**

BOLD, "blood oxygen level dependent" kelimelerinin baş harflerinden oluşmuş olup doku oksijenlenmesine bağlı MR sinyali değişmesini ifade etmektedir. Yeterince hızlı ve nöronal aktiviteye ikincil gelişen doku kanlanmasına bağlı anlık sinyal farklılıklarını algılayabilecek sekanslar belli paradigmalara uygulanarak dolaylı yoldan nöronal uyarılma ortaya konur. Bu sayede herhangi bir kontrast madde veya radyofarmasötik kullanmadan nöronal uyarılmayı noninvazif olarak ortaya koymak mümkün olmuştur. Bu yöntemle motor ve duysal korteks, Broca ve Wernicke gibi konuşma merkezleri ile görme korteksini belirlemek mümkündür. Bu sayede noninvazif olarak ameliyat öncesi beyin tümörlerinin hassas kortikal merkezler ile ilişkisi değerlendirilebilir ve ameliyat planlaması buna göre yapılabilir. Konuşma açısından baskın serebral hemisfer ortaya konabilir. Bu durum tümör ve epilepsi cerrahisinde önemli olup çoğu merkezde rutin uygulamaya girmiştir. Psikiyatrik uygulamaların yanı sıra yüksek kognitif fonksiyonları ortaya koyan çalışmalar da yapmak mümkündür. Hızlı ve duyarlı sekansların yanı sıra ham verileri işleyebilecek uygun yazılım ve magnet içerisinde bulunan hastaya uygulanacak paradigmaları aktarabilecek özel donanımlara gereksinim vardır.<sup>(3, 20)</sup>





Resim 5. Epilepsi cerrahisi adayı olan hastada dil lateralizasyon çalışması sessiz fül türetme paradigması kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kırmızı ile işaretli sol inferior frontal yerleşimli alan motor dil merkezi olan Broca, arkada yer alan supramarginal girus yerleşimli alan ise duyuşsal konuşma merkezi olan Wernicke' i göstermektedir. Bu hastada sağ hemisfere uygulanacak cerrahi konuşma ve kognitif fonksiyonlar açısından komplikasyon yaratmayacaktır.

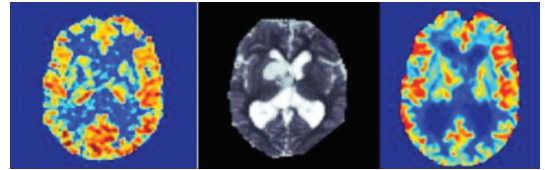


Resim 6. Sağ el hareket paradigması sol santral sulkusu işaretlemiş olup kitle ile motor korteks arasındaki ilişki ortaya konmuştur. Kitle motor korteksin hemen önünde yer almakta olup total çıkarılması motor fonksiyon kaybına yol açmayacaktır.

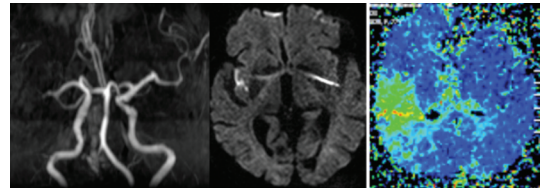
### MR Perfüzyon:

Doku kanlanmasının gösterilmesine dayanır. MR angiografiden farklı olarak damar sistemi yerine kılcak düzeydeki doku kanlanmasını ortaya koymaktadır. Temelde dışsal ve içsel kontrast madde kullanılarak gerçekleştirilebilir. Dışsal olarak uygulanan paramanyetik

MR kontrast madde kullanılarak yapılan perfüzyon çalışmaları 1,5–3 Tesla cihazlarda uygulanmakta olup yüksek doz ve bolus tarzında uygulanan kontrast maddenin beyin dolaşımından ilk geçişte oluşturduğu sinyal farklılıklarının gösterilmesi esasına dayanır. Sinyal farklılıklarına duyarlı ve hızlı MR sekansı ile verileri işleyebilecek yazılıma ihtiyaç duyar. Nükleer tıp çalışmalarında PET, SPECT gibi yöntemlerle elde edilebilecek olan CBV (cerebral blood volume), CBF (cerebral blood flow), MTT (mean transit time), TTP (time to peak) parametrik haritalamaları ortaya konur. Bu yöntem en çok akut inme hastalarında difüzyon MR ile birlikte iskemik penumbrayı ortaya koymakta ve tümör anjiogenezisini gösterip tümörleri evrelemekte kullanılır. Ayrıca radyoterapi sonrası beyinde oluşan değişikliklerden nüks tümörleri ayırmakta da etkin bir yöntemdir. 3 Tesla cihazlarda daha etkin olarak uygulanabilen paramanyetik kontrast madde kullanılmadan gerçekleştirilebilen bir diğer perfüzyon MR tekniği ise ASL (arterial spin labeling) yöntemidir. Kan manyetik olarak işaretlenir ve dokuda görüntülenerek CBF haritalamaları elde olunabilir.<sup>(1, 2, 11, 17)</sup>



Resim 7. Sağda ASL, solda paramanyetik kontrast kullanılarak yapılan CBF haritalamalarında sağ bazal gangliada yer alan glial kitenin perfüzyon özellikleri ortaya konmuştur. Her iki teknikte de hipoperfüze olan tümör patolojik olarak grade 2 astrositoma tanısı almıştır.

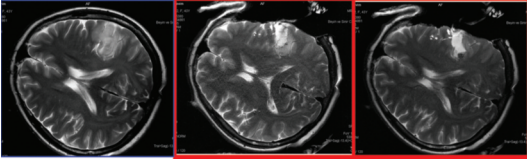


Resim 8. Sol hemiparezi ile gelen 3 saatlik inme vakasında sağdaki resimde MR anjiografide sağ orta serebral arter birinci bölümünde tam tıkanma izlenmektedir. Ortadaki resim Difüzyon MR olup sağ insulada kısıtlı bir alanda kor enfarktı ortaya koymuştur. Solda ise paramanyetik kontrast madde ile yapılan perfüzyon MR' ait CBV haritalaması izlenmekte olup belirgin perfüzyon-difüzyon uyumsuzluğu mevcuttur. Bu durum henüz canlı ancak risk altındaki beyin parenkimini işaret etmekte olup radyolojik olarak intravenöz trombolitik tedavi endikasyonu mevcuttur.

### İntraoperatif MR:

Beyin cerrahi ameliyatlarının önemli bir kesiminde cerrah, giriş yeri ve açısı nedeniyle cerrahi sahaya diğer vücut organlarının cerrahisinden farklı olarak tam hakim

olamayabilir. Cerrahiye monitorize etmek için ek yöntemlere ihtiyaç duyulabilir. Bu amaçla sonografi, bilgisayarlı tomografi ve nöronavigasyon kullanılabilir. Her birinin üstünlük ve zayıf tarafları olmakla birlikte MR tekniğinin bu amaçla kullanımı kendini kanıtlamış ve beyin cerrahi ameliyatlarında tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de kullanılmaya başlanmıştır. MR, ameliyat odası birlikteliği çok farklı dizaynları ve uygulamaları ortaya koymakla birlikte amaç aynıdır. Esas olarak normal beyin dokusunun maksimum korunması, tümörün total ya da maksimum çıkarılması, olası komplikasyonların anında ortaya konması ve ikinci bir ameliyata gereksinim duymadan tüm işlemin tamamlanması amaçtır. Özellikle düşük evreli glial tümörler ve hipofiz makroadenom cerrahisinde yararlılığı kanıtlanmıştır.



Resim 9. Sol frontal düşük evreli glial tümörün intraoperatif MR kullanılarak çıkarılması izlenmektedir. Soldaki ilk resim hemen ameliyat öncesi yapılan MR tetkikinden alınmış olup ortadaki resimde derindeki kalıntı tümörün varlığı nedeniyle rezeksiyona devam edilmiş ve sağdaki resimde kontrolde tümörün total çıkarıldığı görülmüştür. Böylece tümör kalıntısı ve ikinci bir ameliyat olasılığı ortadan kaldırılmıştır.<sup>(21,22)</sup>

### Gliomların Klinik Görüntülemesi

Gliomların çağdaş görüntülemesinde MR birincil tanı yöntemidir ve yukarıda adı geçen teknolojilerin tümünden yararlanır. Amaç sadece tümörün anatomik lokalizasyonunun belirlenmesi değil, tümör biyolojisi ve çevre beyin dokusu ile ilişkisinin net şekilde ortaya konması ve ayırıcı tanının yapılmasıdır. Standart MR görüntülemesinde olmazsa olmaz sekanslar kontrastlı ve kontrastsız T1 ağırlıklı incelemeler, T2 ağırlıklı ve FLAIR incelemeleridir. Rutinde kullanılan fizyolojik görüntüleme teknikleri arasında difüzyon, difüzyon tensor görüntüleme ve traktografi (DWI, DTI) perfüzyon, susceptibility weighted imaging (SWI) ve MR spektroskopisi (MRS) yer alır.

Görüntülemenin ilk ve en can alıcı rolü ilk tanının konması anlamındadır. MR bu noktada lezyonun lokalize edilmesi, kitle etkisinin değerlendirilmesi, lezyonun tümör olduğunun doğrulanması ve diğer ayırıcı tanıların ekarte edilmesi, farklı gliom tipleri arasında ayırıcı tanı, tümör biyolojisi konusunda bilgi sağlanması, tümörün çevresindeki fonksiyonel korteks ve subkortikal alanlarla olan ilişkisinin belirlenmesi konusunda son derece önemli bilgiler sağlayacaktır. Klasik olarak gliomlar be-

yin dokusu içinden kaynaklanırlar ve “intraaksiyal” (yani nöraksisin içinden kaynaklanan tümörler) olarak isimlendirilirler. Yüksek gradeli tümörlerde tümör içinde nekroz ve kanama alanları çevresinde hızlı büyüme davranışı gösteren bir solid tümör hacmi ve bunun çevresinde de normal beyin dokusunu gittikçe azalan bir yoğunlukta infiltre eden tümör dokusu izlenir. MR görüntülemesinde bunun karşılığı merkezde heterojen ve kontrast tutmayan bir alan, bunun çevresinde yoğun ve heterojen kontrast tutulumu gösteren bir kitle ve kitle çevresinde T1 incelemelerde hipointens, T2 incelemesinde hiperintens görünen ödemli ve tümör hücrelerince işgal edilmiş bir alan izlenir. Kontrastlanma gliomlarda sık rastlanan bir özelliktir; ekspansil büyüyen WHO grade I gliomlarda ve infiltratif, malin bir davranışla büyüyen malin gliomlarda ( anaplastik WHO grade III ve malin WHO grade IV tümörler) gözlenir. WHO grade II gliomlarda kontrastlanma sık gözlenen bir bulgu değildir, nadiren oligodendrogliomlarda heterojen ve zayıf kontrastlanma izlenebilir. Her ne kadar benign ve malin gliomların her ilkinde de kontrastlanma görülebilmesine rağmen bu iki tümör tipi diğer görüntüleme bulguları ile çoğu zaman kolaylıkla birbirinden ayrılabilir. Gliomlar infiltratif tümörlerdir, dolayısı ile ekstaaksiyal ekspansil büyüyen tümörlerde gözleendiği gibi net ve keskin tümör sınırları hastaların büyük kısmında gözlenmez. Tümör çevresinde T2 hiperintensitesi şeklinde izlenen alan büyük miktarda tümör hücresi taşır. DWI incelemelerinde difüzyon kısıtlanması alanları hücreden yoğun bölgeleri ortaya koyacaktır ama en önemli fonksiyonu abse ve lenfoma ile ayırıcı tanının yapılabilmesidir. SWI incelemeleri tümör içindeki kalsifikasyon ve kanama alanlarını ortaya koyacaktır. Kalsifikasyonlar düşük gradeli tümörlerde (örneğin oligodendrogliomlar), buna karşın kanama alanları ise sık olarak yüksek gradeli tümörlerde neoangiogeneze bağlı olarak ortaya çıkarlar. Perfüzyon görüntülemelerinde bölgesel kan hacminde artış da anjiogeneze bağlı yeni ortaya çıkan damarlanmanın bir görünümüdür. MR spektroskopisi tekniğinde hücre sayısında artışa bağlı ve membran kaynaklı kolin miktarında artış (kolin miktarını değerlendirmek için kullanılan hücresel enerji depolarının göstergesi olan kreatinin), nöron kaybına sekonder azalan NAA ve nekrotik alanların varlığını gösteren laktat miktarları hem tümör tanısının doğrulanmasında, hem de tümör biyolojisinin değerlendirilmesinde önem taşırlar.

Tümörün çevresindeki vazgeçilmez fonksiyonlar içeren bölgeler ile olan ilişkisi de son derece önemlidir. Gliomlarda güncel tedavinin ilk basamağı bu tümörlerin, ek nörolojik sekel yaratmadan mümkün olan en geniş şekilde rezeke edilmeleridir. Bu amaç konusunda en bü-

yük engel infiltratif büyüme paterni gösteren gliomlarla komşuluk gösteren fonksiyonel beyin alanlarıdır. Fonksiyonel MR teknikleri birçok kortikal fonksiyonu haritalayabilmektedir. Ayrıca subkortikal yolakların ortaya konmasında difüzyon traktografi teknolojisi son derece başarılıdır. Bu teknoloji ile önemli projeksiyon, asosiyasyon ve komissürasyon yolaklarının tümünün ortaya konması mümkündür. Kortikal ve subkortikal organizasyon konusundaki bu bilgi ameliyat öncesi hedeflerin belirlenmesi ve cerrahi planlaması açısından büyük önem taşır.

Son yıllarda en büyük gelişme izlenen alanlardan biri de MR teknolojisi ile tedavi yanıtının değerlendirilmesidir. Cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi tümör biyolojisine ve beyin fizyolojisine yapılan direk müdahalelerdir ve gliomların MR görüntülemesinin üzerine de belirgin etki gösterirler. Bu nedenle tedavi sonrasında hastalığın değerlendirilmesi çok daha karmaşıktır. Tedaviye yanıt değerlendirmesinin standardize edilebilmesi için şemalar ( McDonald ya da RANO kriterleri) ortaya konmuştur. Her ne kadar bu şemalar klinik çalışmaların planlanması ve yürütülmesine büyük önem taşısalar da önemli oranda yalancı pozitiflik ya da negatiflik gösterebilirler; ideal radyolojik değerlendirme kaliteli ve detaylı çalışmalar sonrasında tecrübeli bir radyoloğun klinik bulgular ışığında yapacağı yorumdur. Yüksek gradeli gliomlarda radyoterapi ve kemoterapi kombinasyonunun kullanımı sonrasında hastaların yarıya yakın bir

kısımında, tedavi sonrasında ilk 3 ayda kontrastlanmada artış izlenecektir. Bunların yarısında tedaviye devam edildiği takdirde bu kontrastlanma gerileyecektir. Bu durum “psödoprogresyon” olarak isimlendirilir ve büyük ihtimalle radyasyonun yarattığı hasarın bir parçasıdır. Tedavi sonrasında ortaya çıkan bu kontrastlanma durumunda psödoprogresyonla tümörün tedavi cevapsızlığı arasında güvenilirlikle ayırım yapabilecek bir teknik halen mevcut değildir. Bu durumda en sık olarak kullanılan teknikler perfüzyon görüntülemesi, MRS ve FDG-PET teknolojileridir. Yüksek gradeli gliomların tedavisinde gittikçe daha büyük oranda kullanım alanı bulan hedefli ajanlar da görüntüleme bulgularında belirgin değişikliklere yol açabilirler. Bunun tipik örneği bir VEGF reseptör blokleri olan Bevacuzimab kullanan hastalarda gözlenmektedir. Tedavi sonrasında anjiogenezin baskılanması ve vasküler stabilizasyona bağlı olduğu düşünülen şekilde, kontrastlanma ve tümör çevresindeki T2 hiperintens alanda belirgin gerilemeler izlenebilmektedir. Bu sıklıkla tedaviye cevap ve tümör regresyonu olarak yorumlanabilmektedir. Bu hastaların önemli bir kısmında MR görüntülemelerindeki düzelmeye rağmen klinikte belirgin bir kötüleşme izlenir. Bu durum “pseudoresponse” olarak isimlendirilmektedir.

Sonuç olarak MR teknolojilerinin gliomların tedavi öncesi, tedavi sırası ve sonrasında incelemelelerinde çok önemli bir rolü vardır.

## Referanslar

- Alvarez-Linera J. 3T MRI: advances in brain imaging. *Eur J Radiol* 2008; 67:415-426.
2. Di Costanzo A, Scarabino T, Trojsi F, et al. Multi-parametric 3T MR approach to the assessment of cerebral gliomas: tumor extent and malignancy. *Neuroradiology* 2006; 48:622-631.
3. Matsusue E, Ogawa T. [Clinical applications of 3.0 T magnetic resonance system in the neuroradiological field]. *Brain Nerve* 2007; 59:479-485.
4. Mukherjee P, Berman JI, Chung SW, Hess CP, Henry RG. Diffusion tensor MR imaging and fiber tractography: theoretic underpinnings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29:632-641.
5. Ramenghi LA, Rutherford M, Fumagalli M, et al. Neonatal neuroimaging: going beyond the pictures. *Early Hum Dev* 2009; 85:S75-77.
6. Tanenbaum LN. Clinical 3T MR imaging: mastering the challenges. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2006; 14:1-15.
7. Wattjes MP, Harzheim M, Kuhl CK, et al. Does high-field MR imaging have an influence on the classification of patients with clinically isolated syndromes according to current diagnostic mr imaging criteria for multiple sclerosis? *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27:1794-1798.
8. Wattjes MP, Harzheim M, Lutterbey GG, et al. Does high field MRI allow an earlier diagnosis of multiple sclerosis? *J Neurol* 2008; 255:1159-1163.
9. Bayraklı F, Dincer A, Sav A, Vardareli E, Peker S. Late brain stem radionecrosis seventeen years after fractionated radiotherapy. *Turk Neurosurg* 2009; 19:182-185.
10. Demir MK, Iplikcioglu AC, Dincer A, Arslan M, Sav A. Single voxel proton MR spectroscopy findings of typical and atypical intracranial meningiomas. *Eur J Radiol* 2006; 60:48-55.
11. Essig M, Giesel F, Stieltjes B, Weber MA. [Functional imaging for brain tumors (perfusion, DTI and MR spectroscopy)]. *Radiologe* 2007; 47:513-519.
12. Mechtler L. Neuroimaging in neuro-oncology. *Neurol Clin* 2009; 27:171-201, ix.
13. Mikulis DJ, Roberts TP. Neuro MR: protocols. *J Magn Reson Imaging* 2007; 26:838-847.
14. Panigrahy A, Nelson MD, Jr., Bluml S. Magnetic resonance spectroscopy in pediatric neuroradiology: clinical and research applications. *Pediatr Radiol* 2009.
15. Pruzincova L, Steno J, Srbecky M, et al. MR imaging of late radiation therapy- and chemotherapy-induced injury: a pictorial essay. *Eur Radiol* 2009; 19:2716-2727.
16. Ben Bashat D, Ben Sira L, Graif M, et al. Normal white matter development from infancy to adulthood: comparing diffusion tensor and high b value diffusion weighted MR images. *J Magn Reson Imaging* 2005; 21:503-511.
17. Kaya D, Dincer A, Yildiz ME, Cizmeli MO, Erzen C. Acute ischemic infarction defined by a region of multiple hypointense vessels on gradient-echo T2\* MR imaging at 3T. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; 30:1227-1232.
18. Kumari R, Guglani B, Gupta N, Chaturvedi S. Intracranial epidermoid cyst: magnetic resonance imaging features. *Neurol India* 2009; 57:359-360.
19. Schaefer PW, Copen WA, Lev MH, Gonzalez RG. Diffusion-weighted imaging in acute stroke. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2006; 14:141-168.
20. Dincer A, Ozyurt O, Erzen C, Pamir MN. Identification of the primary motor cortex: value of T2 echo-planar imaging, diffusion-weighted imaging and quantitative apparent diffusion coefficient measurement at 3 T. *Eur Radiol* 2009.
21. Pamir MN, Ozduman K, Dincer A, Yildiz E, Peker S, Ozek MM. First intraoperative, shared-resource, ultrahigh-field 3-Tesla magnetic resonance imaging system and its application in low-grade glioma resection. *J Neurosurg* 2009.
22. Pamir MN, Peker S, Ozek MM, Dincer A. Intraoperative MR imaging: preliminary results with 3 tesla MR system. *Acta Neurochir Suppl* 2006; 98:97-100.



# INTRAKRANİYAL GLİOMLARDA CERRAHİ TEDAVİ

Dr. M. Necmettin Pamir, Dr. Koray Özdoğan

*Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı*

Gliomlar beyin dokusundan köken alan en sık tümör grubudur. Gliom tedavisi son yüz yıl içinde çok büyük bir gelişim ve evrim geçirmiştir. Bu konudaki en büyük yol son 10 yıl içinde kat edilmiş, hastalık biyolojisinin anlaşılması ve efektif tedavi konusunda büyük gelişmeler sağlanmıştır. Bütün bu değişiklikler cerrahi konusundaki anlayışımızı da kökten etkilemiştir. Bu bölümde gliomların tedavisi konusundaki son değişikliklerin ışığında modern tedavinin esasları ele alınacaktır.

## **Gliom Cerrahisinin Geçmişi**

Tedavi konusunda nerede olduğumuzu anlayabilmek için nereden geldiğimizi bilmek şarttır. Serebral gliomlara yönelik ilk bildirilmiş cerrahi 1884'de Bennett ve Godlee tarafından gerçekleştirilmiştir. Tedavinin ilk yıllarında perioperatif mortalite %60 düzeyinde bildirilmiş, hastaların büyük kısmı da haftalar ya da aylar içinde kaybedilmiştir. Gliom cerrahisi konusunda ilk anlamlı yaklaşımlar Harvey Cushing tarafından uygulanmaya başlanmıştır. Cushing 1905'de ilk olarak subtemporal dekompresyonu kullanmaya başlamış, o döneme kadar ihmal edilen cerrahi hemostazın ne kadar önemli olduğunun altını çizmiştir. 1926 yılında Cushing ve Bailey ilk olarak glial tümörler konusunda bir kitap yayınlamış ve bu tümörleri sistematik ve bilimsel olarak sınıflamıştır. Bu noktada tümörlerin yerleşiminin belirlenmesinin tedavinin önünde en büyük engel olduğu saptanmış, Walter Dandy tarafından 1918'de ventrikülografi, 1919'de pnömoensefalografi, Egaz Moniz tarafından 1927'de anjiyografi kullanıma sokulmuştur. 1980lerde bilgisayarlı tomografinin ve 1990'larda MR'ın kullanıma girmesi gliom cerrahisinde bir çığır açmıştır.

## **Gliomlarda Cerrahi Tedavi Konusunda Temel Kavramlar**

Intrakraniyal gliom hastalarının büyük bir bölümünde cerrahi tedavi gereklidir. Cerrahinin üç temel

amacı vardır, bunlar: doku tanısı sağlamak, kafa içi basınç artışı ile savaşmak ve tümör hücreleri sayısını azaltarak tedavi etkinliğini arttırmaktır (sitoredüksiyon). Diğer bir çok intrakraniyal tümörde olduğu gibi gliomlarda da cerrahi ile tümörün çıkarılması hastaya sağkalam uzaması ve hayat kalitesinde artış avantajı kazandırır. Son on yıllar boyunca teknolojiye ilerlemeye paralel şekilde gelişen cerrahi teknik ve ameliyat teknolojileri bu gün gliom cerrahisinin her zamankinden daha efektif ve emniyetli olarak yapılabilmesine imkan sağlamıştır. Ama bu gelişmenin tedaviye en büyük yansımaları öncelikli olarak ameliyat morbiditesinin ve risklerinin azalması konusunda olmuştur.

Nöroşirürji, tıp alanındaki ve teknolojiye paralel şekilde gelişen bir bilim dalıdır. Diğer cerrahi branşların yanında genç kalan ve yüzyıldan ancak biraz daha uzun olan nöroşirürji tarihçesi belirgin teknolojik gelişmeleri de bünyesinde barındırır. Bu teknolojik gelişmeler en ön planda tanı konusunda olmuştur çünkü nöroşirürjikal tedavinin bel kemiğini patolojinin anatomik olarak lokalize edilmesi oluşturur ve nörolojik muayene her ne kadar temel tanı yöntemi olsa da bu anatomik lokalizasyonun güvenilir bir şekilde yapılabilmesi için yeterli değildir ve bu nedenle tanısal teknolojileri büyük bir öneme ve değere sahiptir. Nöroşirürjinin bağımsız bir branş olarak ortaya çıktığı yüzyıl başında ilk olarak pnömoensefalografi, ardından kontrast ventrikülografi gibi tanı yöntemlerini anjiyografi, ardından bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans incelemeleri, PET ve SPECT gibi tanı yöntemleri izlenmiş, bunların her birinin kullanıma girmesi nöroşirürji branşının gelişmesinde belirgin ivmelerin olmasını sağlamıştır. Bu tekniklerin neredeyse her biri ameliyathane şartlarına da uyarlanmış ve ameliyat sırasında kullanıma girmiştir. Bunların en son örneği ameliyat sırasında beyin dokusunun hem anatomik, hem yapısal-metabolik hem de fonksiyonel özelliklerini görüntüleyebilen intraoperatif

MR teknolojisidir ve cerrahi morbiditenin azalması ve tümör ekzisyon miktarının artırılması konusunda en dramatik katkıyı oluşturacak bir tanı teknolojisidir. Ama nöroşürjideki teknolojik gelişmeler tanısai yöntemlerle de kısıtlı kalmamıştır. Cerrahi emniyeti ve ameliyat başarısını belirgin olarak arttıracak şekilde sırası ile hemoklipler, anevrizma klipleri, monopolar koter, bipolar koter, ultrasonik aspiratörler, lazer teknolojileri, endoskopi gibi teknolojik enstrümanlar ameliyathanedeki yerlerini almışlardır ve teknolojik enstrümanlardaki bu gelişme aynı ivme ile devam etmektedir. Tanı ve cerrahi teknolojiye bu gelişme zaman içinde cerrahi tekniğin de evrilmesini sağlamış, mikrocerrahi, endoskopik cerrahi, kafa tabanı cerrahisi, omurga cerrahisi, endovasküler cerrahi, radyocerrahi gibi kendi başlarına ayakta durabilen departmanların gelişmesini sağlamıştır. Tüm bu teknolojik gelişim bu günkü glial tümör cerrahisinin de şekillenmesinde belirgin rol oynamıştır. Günümüzde glial tümör cerrahisi konusunda yüz yıllık bilgi birikimi sonucunda oluşan anlayışla hastalığı yenebilmek için yeni teknolojiler geliştirilmekte, teknolojinin ve bilimin sınırları zorlanmaktadır.

Gliomlara yönelik olarak yapılan cerrahiler hastalığın biyolojik davranışına göre şekillenmiştir. Gliomlar, kabaca bir sınıflama ile düşük gradeli ve yüksek gradeli tümörler olarak ayrılabilir. Her ne kadar tümör biyolojisi konusundaki gelişmeler iki farklı tümör grubu olarak algıladığımız bu tümörlerin aynı tümör tipinin farklı gelişim safhaları olduğunu düşündürüyor olsa da bu iki farklı biyolojik davranışa sahip tümör için yine farklı cerrahi stratejiler geliştirilmiştir. Kabaca bakılacak olursa her iki tümör tipinde de genel kabul gören yaklaşım ana tümör kitlesinin, çevredeki fonksiyonel beyin alanlarına zarar vermeden uzaklaştırılmasıdır: Bu, düşük gradeli gliomların ekspansil olarak büyüyen tiplerinde (Dünya Sağlık Örgütü-WHO-sınıflamasına göre grade I; örn: pilositik astrositomlar) tümör kitlesinin çıkarılması ile eş anlamlıdır. Oysa düşük gradeli tümörlerin kalan kısmını ve yüksek gradeli tümörlerinde tümünü oluşturan infiltratif gliomlar ( WHO grade II, III ve IV) ekspansil tümörlerdekinden çok daha farklı bir büyüme davranışı gösterirler: Bu tümörlerde tümörün normal beyin dokusu içinden başlayarak çevredeki normal beyin dokusunun içine yayılan bir büyüme davranışı vardır. Tümör hücre sayısının artması sonucunda merkezde sadece tümör hücrelerinden oluşan bir solid tümör kitlesi ve çevresinde merkezden uzaklaştıkça azalan yoğunlukta tümör hücreleri içeren bir infiltratif alanla karşılaşılır. Düşük gradeli tümörlerde çevre dokuya dağılan hücre sayısı ve tümör hücrelerinin merkezden uzaklaşabilme kapasitesi daha düşüktür. Buna karşılık yüksek gradeli tümörlerde pratikman tüm beyin dokusunun etkilenmiş

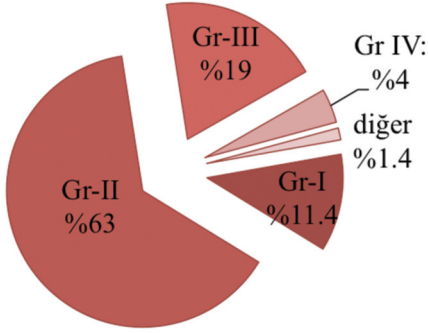
olduğu kanıtlanmıştır. Bu yayılım homojen de değildir, tümör hücrelerinin başta aynı filogenetik kökenden gelen yapılar içinde yayılma eğiliminde oldukları ve bu yapıların beyin içi bağlantı yolları, sinir bağlantıları boyunca hızla ve çok uzak noktara yayılabildikleri ve hatta beyin içi ve dış yüzeylerini kaplayan beyin zarları (meninksler) ve ependim boyunca dağıldıkları yüz yılı aşkın bir birikim sonucunda gösterilmiştir. Bu büyük yaygınlık ve tümör kitlesinin fonksiyonel beyin dokusu içinde, bu dokunun fonksiyonlarının ancak çok ileri safhalarda etkileyerek dağılması, birçok diğer cerrahi branşta standart olarak kabul edilen bir "onkolojik" rezeksiyonu imkansız kılar, çünkü tümörün içine yayılıyor olduğu çevre beyin dokusu vazgeçilmezdir. Bu tümör davranışı nedeniyle şekillenen cerrahi tedavi düşük gradeli ve yüksek gradeli gliomlarda farklılık gösterecektir, bu da aşağıdaki bölümde teker teker açıklanacaktır:

### Düşük Gradeli Gliomlarda Cerrahi Tedavi

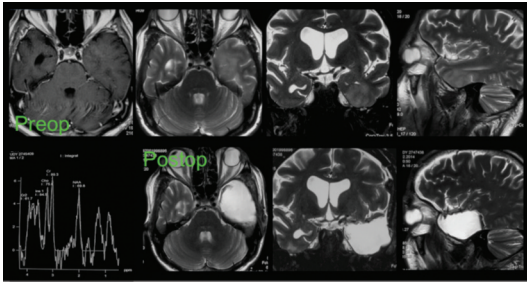
Düşük gradeli tümörlerin cerrahisindeki amaçlar genel olarak glial tümörlerdeki ile aynıdır: doku tanısı sağlanması, kafa içi basınç artışı durumunun ortadan kaldırılması ve sitoreduksiyon. Doku tanısının belirlenmesi düşük gradeli tümörler için en önde gelen endikasyondur. Beyin dokusundan kaynaklanan ve intraaksiyal tümörler olarak adlandırılan grubun tek bir tümör olmadığı konusunda büyük bir bilgi birikimi vardır fakat yine de bu tümörler radyolojik ve morfolojik olarak birbirlerine çok benzerler ve sıklıkla karışır. Aynı şekilde yüksek gradeli olan tümörlerinde hem radyolojik hem de morfolojik olarak düşük gradeli tümörleri taklit etmelerine çok sık rastlanır. Bu nedenle hastanın tümörünün morfolojik, standart histokimyasal ve immunohisto kimyasal boyama yöntemleri de kullanılarak ve moleküler biyoloji yöntemlerinden de yardım alarak net olarak isimlendirilmesi tedavinin o noktadan sonraki gidişinin belirlenmesi açısından çok büyük önem taşır. Kafa içi basınç etkisinin ortadan kaldırılması da düşük gradeli tümörlerin en önemli cerrahi endikasyonlarından biridir. Çoğu zaman bu tümörler on yıllar boyunca sessiz bir şekilde büyür ve bulgu vermezler. Tümör bulgu verdiğinde ise çoğunlukla önemli boyutlara ulaşmıştır. Bu şekilde kafa içi basınç artışı sendromuna yol açan tümörlerde cerrahi endikasyon çok nettir. Buna karşılık sitoreduksiyonun tümör gidişi üzerine olan etkisinin gösterilmesi bu tümörlerin çoğu zaman yavaş büyümeleleri nedeniyle çok kolay değildir.

*Şekil 1: Preoperatif MR görüntülemelerinde Low grade gliom tanısı ile opere edilen 15 hastanın histopatolojik tanılarının değerlendirilmesi sonucunda bu hastaların ancak %56'sının astrositom, oligoastroitom ya da oligodendrogliom WHO grade*

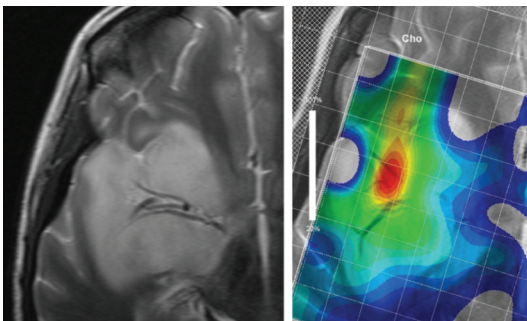
II oldukları saptanmıştır. Ayrıca hastaların %37'si WHO-grade II bile değildir. Tanısal olarak en çok karışan histopatolojik yüksek gradeli gliomlar (%23) ve ekspansif büyüyen grade I gliomlardır(%11).



Şekil 2: Yüksek gradeli gliomlar düşük gradeli gliomların radyolojik özelliklerini taklit edebilirler. Bu nedenden dolayı histolojik tanı tedavinin düzenlenebilmesi için büyük önem taşır. Aşağıdaki örnekte sol meziyal temporal yerleşimli, kontrast tutmayan, T2 hiperintens, düşük gradeli gliom MRS özellikleri taşıyan bir kitle izlenmiş ve cerrahi olarak tedavi edilmiştir. Patoloji glioblastom olarak bildirilmiştir.

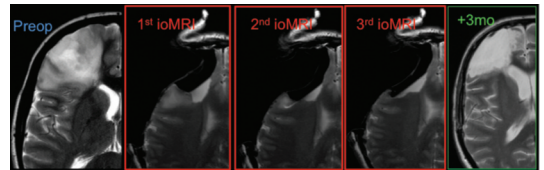


Şekil 3: Gliomlar homojen tümörler değildir, farklı alanlar ayrı genetik bozukluk profilleri ve ayrı biyolojik davranışlar gösterebilirler. Örnekte T2 MR görüntülerinde homojen görünmesine rağmen (soldaki görüntü) multivoxel MR spektroskopisi tetkikinde tümörün farklı alanlarının ayrı metabolik özelliklere (farklı kolin kontrasyonlarına) sahip olduğu görülmektedir (sağdaki görüntü).



Düşük gradeli gliom hastalarının %50-75'i bu hastalığa bağlı olarak hayatını kaybeder. Median sağkalım değerleri 5-10 yıllar civarındadır.<sup>(1)</sup> Beş yıllık sağkalım da farklı serilerde %5 ile 50 arasında bildirilmektedir. Her ne kadar geniş bir aralık bildirilmiş olsa da ve bu aralık yüksek gradeli gliomlardakinden daha iyi olsa da bildirilen sağkalım değerleri oldukça kısadır. Bu nedenle düşük gradeli glial tümörlerin tedavisinin iyileştirilmesinin gerektiği açık bir gerçektir. Bu hastalarda tedavi geçtiğimiz on yıllar içinde biriken ampirik bilgi zaman içinde çok merkezli çalışmaların ve büyük vaka serilerinin ortaya çıkması ve bu konuda bir bilinç gelişmesi sonucunda giderek olgunlaşmıştır. Her ne kadar hala prospektif randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen "Level-1" kanıt kısıtlı olsa da bu gün için hastaya ek nörolojik defisit vermeden yapılacak cerrahi rezeksiyonların mümkün olan en maksimum tümör rezeksiyonunu sağlamanın hastaya daha çok yararlı olacağı konusunda bir fikir birliği doğmuştur. Rezeksiyon oranının sağkalımla bağlantılı olduğunun gösterilmesi, cerrahi sonuçların iyileştirilmesi için önemli bir ivme sağlamıştır. Günümüzde düşük gradeli gliomlar konusunda en etkin tedavi yöntemi cerrahi rezeksiyondur. Hastalardaki sağkalım beklentisi de rezeksiyon oranı ile bağlantılıdır, daha efektif rezeksiyonlar daha uzun sağkalım sağlar. Ayrıca radyoterapi ve kemoterapinin düşük gradeli gliomların tedavisinde primer rolünün olmadığını gösteren prospektif randomize kontrollü çalışmaların varlığı da cerrahinin iyileştirilmesi konusundaki arayışa katkıda bulunmuştur.

Şekil 4: İnteroperatif MR ameliyat sırasında rezidüel tümör dokusunun varlığını göstermek konusunda çok başarılı bir yöntemdir. Örnekte sağ frontal yerleşimli bir düşük gradeli gliom vakasında kırmızı renkle çerçevelenmiş intraoperatif MR tetkiklerinin ilkinde rezeksiyon alanının posteriorunda yerleşimli kalıntı tümör dokusunun varlığı ortaya konmuş, rezeksiyona devam edilmiş, tekrar bir kalıntı saptanmış ve 3. İnteroperatif MR tetkikinde tümör dokusunun tamamının çıkarılmış olduğu gösterilmiştir. Ameliyattan 3 ay sonra yapılan ve yeşil renkle çerçevelenmiş T2 ağırlıklı MR görüntüsü intraoperatif MRda saptanan gros total rezeksiyonu desteklemektedir.



Düşük gradeli gliomların cerrahi olarak tam çıkarılmalarını etkileyen faktörler bir tane değildir. En önemli faktör bu tümörlerin infiltratif büyüme karakteristikleridir ve cerrahi ancak nöroradyolojik olarak görüntülene-

bilen tümörün çıkarılmasını sağlayabilir ve diğer cerrahi branşlardaki gibi negatif cerrahi sınırlara ulaşılması vakaların büyük bir çoğunluğunda mümkün olmaz. Bunun en önemli nedeni fonksiyonel beyin dokusunun tümör tarafından fonksiyonlar etkilenmeden infiltre edilebilmesidir. İkinci önemli detay da ameliyat sırasında bu tümörlerin normal beyin dokusundan görsel olarak ayrımının çok zor olmasıdır. Yapılan klinik çalışmalar cerrahin rezeksiyon konusundaki izleniminin çoğu zaman MR bulguları ile örtüşmediğini göstermiştir. Tümörlü bölgenin gösterilmesi konusundaki bu yetersizlik bu konuda kullanılacak teknolojiler konusunda bir arayış başlatmıştır. Ultrasonografi, nöronavigasyon gibi yöntemler büyük heyecan yaratmalarına ve rutin kullanıma girmelerine rağmen teknik yetersizlikleri nedeniyle amaca tam olarak ulaşamamışlardır. Daha yeni bir teknoloji olan intraoperatif MR düşük gradeli gliyal tümörlerin cerrahisi konusunda en büyük ümit vadeden teknolojidir, cerrahi rezeksiyon oranını arttırdığı, hasta sağkalımını iyileştirdiği klinik çalışmalarda gösterilmiştir.

### Yüksek Gradeli Gliomlarda Cerrahi Tedavi

Büyük bir hızla büyüyen yüksek gradeli gliyal tümörlerde cerrahi kitleye bağlı intrakraniyal basınç artışı sendromunun giderilmesi konusunda en efektif ve hızlı yöntemdir. Nadir olmayarak bu hayat kurtarıcı bir gereksinimdir. Chang ve arkadaşlarının 408 hastalık bir çalışmasında hastaların %53'ü ameliyat sonrasında nörolojik olarak daha iyiye gitmiştir. Bu biyopsi, radyoterapi ya da kemoterapi ile karşılaştırılmayacak kadar yüksek bir orandır. Tabiki bu iyileşmenin karşılığında bir risk de alınması gerekecektir, böyle bir cerrahiye bağlı %1.5 mortalite ve %8 kalıcı yeni nörolojik defisit bildirilmiştir. Aynen düşük gradeli gliomlarda olduğu gibi birçok çalışma hastaların total rezeksiyon sonrasında subotal cerrahi ya da biyopsiden daha uzun yaşadıklarını göstermiştir. Yine düşük gradeli gliomlarda gösterildiği şekilde, cerrahinin hasta sağkalımı üzerine olan etkisi rezeksiyon oranı ile paralellik gösterir.<sup>(4)</sup> Az sayıda yayında sitoreduksiyonun cerrahi sonrası kemoterapi sonuçlarını da iyileştirebileceği de bildirilmiştir. Yüksek gradeli gliomlarda da intraoperatif teknolojiler cerrahi rezeksiyon oranını arttırmak ve ameliyata bağlı morbidite riskini azaltmak konusunda önemli rol oynarlar. Bu konuda en öne çıkan intraoperatif teknolojiler intraoperatif MR,<sup>(2, 3, 6, 9)</sup> tümöral flüoresans teknolojileri,<sup>(10)</sup> intraoperatif ultrasonografidir.<sup>(8)</sup> Ameliyat sırasında lokal olarak kullanılabilen kemoterapi yöntemlerinin de cerrahiye ek olarak işe yarayabildikleri bilimsel olarak gösterilmiş olsa da yaygın kullanım alanı bulmamıştır.

Tablo 1: Düşük gradeli gliyal tümörlerde cerrahinin sağkalım üzerinde etkisini değerlendiren çalışmaların büyük kısmı cerrahi tedavi ile sağkalım avantajı bildirmiştir (not: Völümetrik analiz yapılan çalışmalar çıkarımlarını daha objektif şekilde savunurlar).

çalışmanın yazarı-dergi- yıl	völümetrik analiz	
North CA <i>et al.</i> (Cancer 1990)	yok	sağkalımı uzatır
Whitton AC <i>et al.</i> (Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990)	yok	etkisiz
Shibamoto Y <i>et al.</i> (Cancer 1993)	yapıldı	etkisiz
Philppon JH <i>et al.</i> (Neurosurgery 1993)	yok	sağkalımı uzatır
Rajan B <i>et al.</i> (Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994)	yok	sağkalımı uzatır
Ito S <i>et al.</i> (J Neurooncol 1994)	yok	sağkalımı uzatır
Nicolato A <i>et al.</i> (Surg Neurol 1995)	yok	sağkalımı uzatır
Karim AB <i>et al.</i> (Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996)	yapıldı	sağkalımı uzatır
Scerrati M <i>et al.</i> (J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996)	yok	sağkalımı uzatır
Lote K <i>et al.</i> (J Clin Oncol 1997)	yok	etkisiz
Leighton C J <i>et al.</i> (Clin Oncol, 1997)	yok	sağkalımı uzatır
Peraud A <i>et al.</i> (Acta Neurochir 1998)	yok	sağkalımı uzatır
van Veelen ML <i>et al.</i> (J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998)	yapıldı	sağkalımı uzatır
Bauman G <i>et al.</i> (Can J Neurol Sci 1999)	yok	etkisiz
Nakamura M <i>et al.</i> (Oncology 2000)	yok	sağkalımı uzatır
Shaw E <i>et al.</i> (J Clin Oncol 2002)	yok	sağkalımı uzatır
Yeh SA <i>et al.</i> (Br J Radiol 2005)	yok	sağkalımı uzatır
Duffau H <i>et al.</i> (J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005)	yapıldı	sağkalımı uzatır
Johannesen TB <i>et al.</i> (J Neurosurg 2003)	yok	etkisiz
Claus EB <i>et al.</i> (Cancer 2005)	yapıldı	sağkalımı uzatır
McGirt MJ <i>et al.</i> (Neurosurgery, 2008)	yok	sağkalımı uzatır
Smith JS <i>et al.</i> (J Clin Oncol 2008)	yapıldı	sağkalımı uzatır
Schomas DA <i>et al.</i> (Neuro oncol, 2009)	yok	sağkalımı uzatır
Ahmedi R <i>et al.</i> (Acta Neurochir 2009)	yapıldı	sağkalımı uzatır
Chang EF <i>et al.</i> (J Neurosurg 2011)	yapıldı	sağkalımı uzatır
Skrap M <i>et al.</i> (Neurosurgery 2012)	yapıldı	sağkalımı uzatır
Ius T <i>et al.</i> (J Neurosurg 2012)	yapıldı	sağkalımı uzatır
Majchrzak K <i>et al.</i> (Clin Neurol Neurosurg 2012),	yapıldı	sağkalımı uzatır
Capelle L <i>et al.</i> (J Neurosurg 2013)	yapıldı	sağkalımı uzatır
Snyder <i>et al.</i> (J Neurosurg 2014)	yapıldı	sağkalımı uzatır

Klinikte tekrarlayan gliomlarda cerrahinin rolü konusunda kanıt çok daha azdır. Bu konuda prospektif randomize kontrollü çalışma yoktur fakat genel kabul gören, eğer total rezeksiyon mümkün değilse, rekürren gliomlar konusunda cerrahinin etkisinin primer cerrahiye kıyasla çok daha az olduğudur. Cerrahinin etkisinin çok daha kısıtlı kalmasının altında yatan etkenler büyük ihtimalle gliomların infiltratif tümörler olması, doğal bir bariyer etkisi gösteren anatomik sınırların ilk cerrahi sonrasında yok olması, radyoterapi kemoterapi gibi adjuvan tedaviler almış olan bir kanserin rekürrens durumunda ilk andakinden çok daha agresif bir biyolojije sahip olmasıdır.

Sonuç olarak cerrahi rezeksiyon gliyal tümörlerin tedavisinde önemli bir rol oynar ve mevcut tedavi yöntemleri arasında en radikal ve en etkin sonuçlara sahip olanıdır. Cerrahinin üç endikasyonu doku tanısının sağlanması, kitle etkisinin ortadan kaldırılması ve sitoreduksiyondur. Hem düşük gradeli hem de yüksek gradeli gliomlarda cerrahi eksizyon hastaya sağkalım avantajı



sağlar. Cerrahi girişimin sağlayabildiği tümör uzaklaştırma oranı sağkalımla paralellik gösterir. Ama glial tümörler infiltratif davranış gösterdiklerinden tümörün

yüksek oranda çıkarılması ancak cerrahi sırasında ek teknolojik yöntemlerin kullanılması ile mümkün olur.

### Referanslar

1. Claus EB et al.: Survival rates in patients with low-grade glioma after intraoperative magnetic resonance image guidance. *Cancer* 103: 1227, 2005
2. Kubben PL, ter Meulen KJ, Schijns OE, ter Laak-Poort MP, van Overbeeke JJ and van Santbrink H: Intraoperative MRI-guided resection of glioblastoma multiforme: a systematic review. *Lancet Oncol* 12: 1062, 2011
3. Kuhnt D, Becker A, Ganslandt O, Bauer M, Buchfelder M and Nimsky C: Correlation of the extent of tumor volume resection and patient survival in surgery of glioblastoma multiforme with high-field intraoperative MRI guidance. *Neuro Oncol* 13: 1339, 2011
4. Lacroix M et al.: A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 95: 190, 2001
5. Oh DS and Black PM: A low-field intraoperative MRI system for glioma surgery: is it worthwhile? *Neurosurg Clin N Am* 16: 135, 2005
6. Ozduman K, Yildiz E, Dincer A, Sav A and Pamir MN: Using intraoperative dynamic contrast-enhanced T1-weighted MRI to identify residual tumor in glioblastoma surgery. *J Neurosurg* 120: 60, 2014
7. Pamir MN: 3 T ioMRI: the Istanbul experience. *Acta Neurochir Suppl* 109: 131, 2011
8. Saether CA, Torsteinsen M, Torp SH, Sundstrom S, Unsgard G and Solheim O: Did survival improve after the implementation of intraoperative neuronavigation and 3D ultrasound in glioblastoma surgery? A retrospective analysis of 192 primary operations. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg* 73: 73, 2012
9. Senft C et al.: Low field intraoperative MRI-guided surgery of gliomas: a single center experience. *Clin Neurol Neurosurg* 112: 237, 2010
10. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F and Reulen HJ: Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 7: 392, 2006



# GLİOM CERRAHİSİNDE YARDIMCI TEKNOLOJİLER

Dr. M. Necmettin Pamir<sup>(1)</sup>, Dr. Koray Özduman<sup>(1)</sup>

Dr. Alp Dinçer<sup>(2)</sup>, Dr. Geysu Karlıkaya<sup>(3)</sup>

<sup>(1)</sup> Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı

<sup>(2)</sup> Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı

<sup>(3)</sup> Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

Gilomlar infiltratif tümörlerdir; beyin dokusundan kaynaklanan bu tümörler normal ve fonksiyonları devam etmekte olan beyin dokusunu işgal ederek büyürler. Her ne kadar sadece tümör hücrelerinden oluşan bir solid tümör merkezi var olsa da bu merkezin sınırları kesin değildir ve tümör hücreleri merkezden uzaklaştıkça giderek azalan bir sayıda olmak üzere çevredeki normal görünümlü dokunun içinde de vardılar. Bu dağılım rastlantısal değildir, yüzyılım başında yapılan çalışmalarda da ortaya konduğu gibi glial tümörler öncelikle belli filogenetik yapıların içinde yerleşir, öncelikli olarak bu kompartmanlarda büyür ve bu kompartmanların bağlantı yolları boyunca yayılma eğilimi gösterirler. Tümör hücrelerinin nöronlar ve meningeal bariyerler boyunca yayılma karakteristiği Scherer sekonderleri olarak da isimlendirilir ve glial tümörlerin çok temel bir özelliğidir. Bu özellik tümör hücrelerinin ana tümör kitlesinden büyük bir hızla uzak alanlara göç edebilmesine yol açar. Gliomların bu filogenetik-anatomik-fonksiyonel yayılma paterni sonucunda oluşan tablo fonksiyonel beyin dokusunun tümör hücreleri tarafından farklı yoğunluklarda invaze edilmesidir. Bu yaygınlık cerrahi tedavinin önündeki en temel ve en büyük engeldir. Benzer yayılım diğer cerrahi branşlarda kanserin içinde bulunduğu anatomik-fonksiyonel kompartmanların en-bloc eksizyonu sonucunda sağlanabilse de fonksiyonel beyin dokusunda bu kadar radikal bir cerrahi yaklaşım mümkün değildir. Genel kabul gören yaklaşım tümörün MR tetkikinde saptanabilen sınırlar boyunca, hastaya ek nörolojik bir özürlü yaratmadan, mümkün olan en yüksek oranda çıkarılmasıdır. Ama tümörün sınırlarının belirlenmesindeki zorluk ameliyat öncesinde, ameliyat sırasında ek teknolojilerin kullanılmasını mecbur kılar. Bu teknolojilerin iki önemli amacı 1- emniyetin artırılması ve 2-mümkün olan en yüksek oranda tümörün uzaklaştırılabilmesinin [www.kanservakfi.com](http://www.kanservakfi.com)

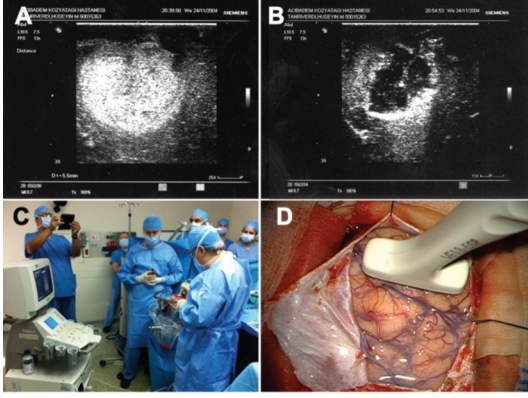
sağlanmasıdır. Bu amaçla kullanılan teknolojiler arasında en ön plana çıkanlar ultrasonografi, nöronavigasyon, intraoperatif MR ve nöromonitörizasyondur.

## İntraoperatif Ultrasonografi

Ameliyat sırasında ultrasonografinin kullanılması son derece pratik, ucuz ve gerçek zamanlı bir teknoloji olarak öne çıkar. Ultrasonografinin nöroşirürji ameliyathanesinde kullanımı ilk olarak rutin diyagnostik amaçlı cihazların ameliyathaneye alınmaları ile başlamıştır. Kliniğimizin bu teknolojiye son 25 yıllık tecrübesi ultrasonografinin ameliyat sırasında özellikle yüzeye ulaşmayan lezyonların yerleşiminin ve sınırlarının belirlenmesi, cerrahiye bağlı potansiyel olarak ortaya çıkabilecek komplikasyonların ortaya konmasında büyük bir güvenilirlikle kullandığıdır.<sup>(10)</sup> Ultrasonografi cihazlarından elde edilen görüntü kalitesi yıllar içinde giderek daha da iyileşmiştir ama tekniğinin bir sonraki adıma taşınması ameliyat sırasında alınan görüntülerin, ameliyat öncesi hazırlanmış görüntüleri de referans olarak kullanarak, 3 boyutlu nöronavigasyon için kullanılması olmuştur.<sup>(14)</sup> Böylelikle ameliyat sırasında hedef olarak belirlenen bölgenin uzaysal olarak tanımlaması yapılabilmekte ve ameliyat sırasında elde edilen bu görüntülerin, cerrahın ameliyat öncesi cerrahi planlamasını yaptığı, nöroradyolojik görüntülerle karşılaştırılması yapılabilmektedir. Ultrasonografi teknolojilerinin gliom cerrahisinde cerrahi sonuçların iyileştirilmesine yardımcı olduğu bilimsel olarak da kanıtlanmıştır.<sup>(12)</sup>

*Şekil 1: Ameliyat sırasında subkortikal yerleşimli gliomlar çevre beyin parenkimine göre daha hiperekoik görünürler (A) ve böylelikle tümörün yerleşiminin ve sınırlarının belirlenmesi mümkün olur. Ultrasonografi cerrahi sonunda geride tümör*

kitlesi kalıp kalmadığının belirlenmesi açısından da son derece pratik bir araçtır(B). Ameliyathanede az yer kaplamayan bu sistemler son derece pratik bir şekilde her ameliyatta kullanılabilir(C). Beyin dokusu üzerinde kullanılabilecek problemler da kraniyotomi alanından kolaylıkla sığır (D).

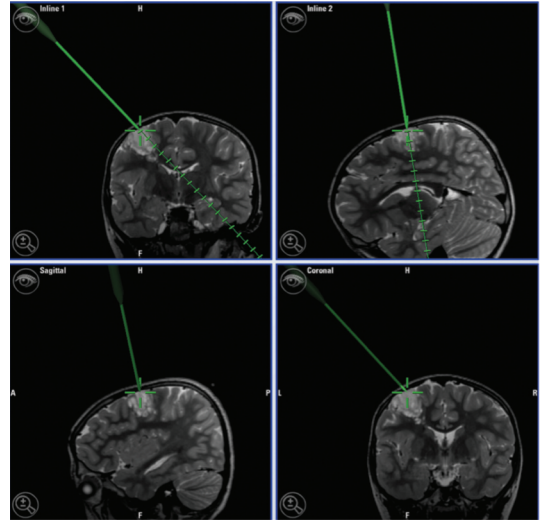


### Nöronavigasyon

Cerrahi girişimlerde cerrahın anatomik bilgisi her şeyden önemlidir. Ama bu bilgi ne kadar kuvvetli olsa da ameliyat sırasında beyin içi lezyonların yerleşimini cerrahın subjektif tahminine bırakmadan, objektif şekilde belirleyecek ya da doğrulayacak tekniklere ihtiyaç duyulmuştur. Bu konudaki en önemli gelişme stereotaktik sistemlerin standart kraniyotomi şartlarına uyarlanması olmuştur. Beynin üç boyutlu uzay içinde yerleşimini belirleyecek ve anatomik yapıları bir Kartezyen sistem içine oturtmak için kullanılan bu sistemlerde öncelikli olarak radyolojik görüntülerle navigasyon sisteminin üç boyutlu uzayı eşleştirilir. Daha sonra da bu eşleştirme hastaya uygulanır. Böylelikle eşleştirilen bilgi bir bilgisayar tarafından sürekli olarak işlenerek ilgilenilen noktanın bu hasta anatomisi uzayında, gerçek zamanlı olarak nerede olduğu belirlenebilir. Nöronavigasyon kullanılanlar cerrahi kesilerin ve kraniyotominin sınırlarının belirlenmesi, anatomik yapıların belirlenmesi, beyin kabuğunun altında yerleşimli lezyonların lokalize edilmesi ve cerrahi cihazların beyin dokusu içinde yönlendirilmesi mümkündür. Bu teknolojinin önündeki en büyük engel görüntülerin gerçekzamanlı olmamasıdır. Navigasyon için ameliyat öncesinde alınan radyolojik görüntülemeler kullanılır ve beyin dokusunun yerçekimi ile sarkması, beyin omurilik sıvısının boşalması, kanama, tümörün uzaklaşması ve cerrahi manipülasyon gibi nedenlerden dolayı ameliyat öncesinde elde edilen görüntülerle hastanın o anki anatomisi arasında tutarsızlık gelişir ve bu navigasyon sistemlerini kullanılmaz hale getirir. Brain shift olarak isimlendirilen bu hata matematiksel algoritmalar kullanılarak yeterince iyi şekilde düzeltilemez. Bu nedenle nöronavigasyon sistemlerinin intraoperatif MR ya da intraoperatif 3 boyutlu ultrasonografi gibi sistemlerle

kombine edilerek gerçek zamanlı görüntüleme bilgisinin sağlanmasına uğraşılır.

Şekil 2: Nöronavigasyon ameliyat sırasında lezyon yerinin belirlenmesi ve cerrahi kesi ve kraniyotominin buna göre belirlenmesi imkanı sağlar. Nöronavigasyon sistemlerinin en önemli dezavantajı ameliyat öncesinde elde edilmiş olan görüntüleri baz alan bir teknoloji olmasıdır fakat ameliyat sırasında (yerçekimi, beyin omurilik sıvısının boşalması, kanama, tümörün uzaklaşması ve cerrahi manipülasyon gibi nedenlerden dolayı) beyin dokusunun yer değiştirmesi (brain shift) navigasyonu kullanılmaz hale getirir. Bu nedenle gerçekzamanlı sistemlerden destek alarak (intraoperatif ultrasonografi ve intraoperatif MR) nöronavigasyonun bu eksikliğini giderilmesine çalışılmaktadır.



### İntraoperatif MR

İntraoperatif MR teknolojisi ilk olarak Boston'da Brigham and Women's hastanesinde 1994 yılında kullanıma girmiştir.<sup>(9)</sup> Bu ilk prototip 0.5 Tesla gücünde çift-simit tasarımında bir cihazdı (SIGNA SP, General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI). Bu ilk tasarımda cerrah iki magnet arasındaki kısıtlı bir alanda operasyonu gerçekleştirmekteydi ve dolayısı ile tüm cerrahi ekipmanın non-ferromagnetik yapıda olması gerekiyordu. Bu ilk tasarımı başka low-field (0.2-0.5T) tasarımlar izledi. GE'nin ardından, Hitachi, Siemens gibi üreticiler de kendi sistemlerini Erlangen, Toronto gibi merkezlerde kullanıma açmışlardır. Bu sistemlerin orta dönem sonuçlarını görmeye başladıkça tüm dünya bu teknolojinin potansiyeli konusunda ikna olmuştur. Bir sonraki adım high-field sistemlerin ameliyathanelere adapte edilmesi olmuştur. Manyetik alan gücünün artırılmasının ameliyattaki teknolojik performans üzerine etkisi çok yüksektir. Günümüzde MR teknolojisi kullanılarak yapılan bütün ileri görüntüleme teknikleri high field sistemler bazlıdır ve bu MR görüntüleme tekniklerinin ameliyat

sırasında uygulanması ve cerrahın başarısını arttırmak için kullanılması ancak high-field sistemler ile mümkün olur. High-field sistemlerde çok daha yüksek çözünürlüklü görüntüler alınabilmesi haricinde detaylı T2 görüntüleri, fonksiyonel görüntüleme sekansları ve DWI, DTI, SWI, MRS gibi ileri sekansların da alınması ve dolayısı ile düşük gradeli gliomların sınırlarının çok daha iyi belirlenmesi mümkün olur. MR'ın ameliyathane ortamında uygulanması konusunda bir başka yaklaşım da düşük magnet gücündeki ekipmanın boyutlarının radikal şekilde küçültülmesinin sağlanmasıdır. 0.15 T gibi çok düşük bir magnet gücüne sahip benzer MR cihazları da glial tümör cerrahisinde kullanım alanı bulmuşlardır. İntraoperatif MR teknolojileri tüm dünyada nöroşirürji ameliyathanelerinde yerini almaktadır. Bu konuda bir sonraki adım prospektif randomize kontrollü çalışmalarla teknolojinin rüştününün objektif bir şekilde ispatlanmasıdır. MR ekipmanının özellikleri haricinde ameliyathane tasarımları da zaman içinde değişiklik göstermiştir. Ameliyathane içinde sabit çift simit sisteminin içinde dar alanda operasyon imkanı sağlayan ilk sistemi hem kapladığı yer hem de yürütme giderlerinin çok yüksek olması nedeniyle uygun bulunmamıştır. Bunun yerini cerrahi yatağın ya da magnetin karşılıklı hareket edebildiği, sadece görüntüleme sırasında hastanın MR içinde olacağı sistemler kullanılmaya başlanmıştır. İlk olarak low field sistemlerde uygulanan (Hitachi, Siemens), ardından high field sistemlerde de ilk olarak İstanbul Acıbadem Üniversitesi'nde kullanıma giren iki oda tasarımı MR ekipmanının ameliyatta kullanılmadığı süre boyunca normal hasta görüntülemesine olanak sağlamış, ameliyat sırasında hasta MR dışında olacağı için normal ekipman kullanılabilirdiğinden yürütme giderlerinin belirgin azaltılabildiğini göstermiştir.<sup>(11)</sup>

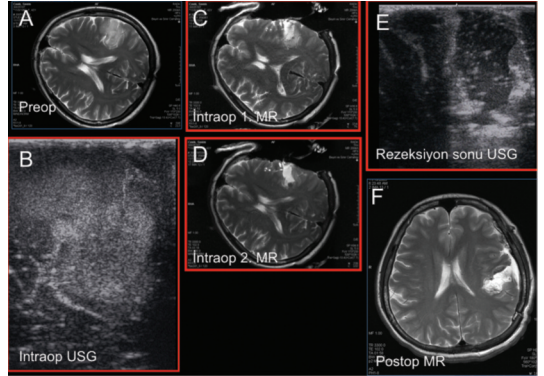
**Şekil 3:** Acıbadem Üniversitesinde Siemens 3Tesla MR bazlı, iki oda sisteminde hastada intraoperatif MR görüntülemesi yapılması istendiğinde hasta steril olarak örtülür, başlık MR koili ile örtüldükten sonra hasta kayan bir masa yardımı ile bir dakikadan az bir sürede 3 metre uzakta, MR odasındaki MR gantry'si içine nakledilir. Görüntüleme tamamlandıktan sonra hasta aynı şekilde ameliyat odasına alınır.

**Şekil 4:** Sol frontal yerleşimli bir düşük gradeli gliom vakasında ameliyat öncesindeki görüntülerden(A) lezyon yerleşimi ve sınırları belirlenmiş ve bu ameliyat sırasında ultrasonografi ile tekrar lokalize edilmiştir(B). Tümör çıkarılması sonrasında yapılan ilk intraoperatif MR kontrolünde tümör dokusunun çıktığı boşluğun duvarında kalıntı tümör dokusu satanmıştır(C). Bu doku da çıkarılarak ikinci intraoperatif MR kontrolü yapılmış ve tümörün glos total olarak uzaklaştırıldığı gösterilmiştir(D). Rezeksiyon sonunda yapılan ultrasonografi de geride tümör kalmadığını göstermektedir(E). Bu görüntüler ameliyat sonrasında yapılan MR tetkiki ile de birebir uyumludur.

Şekil 3



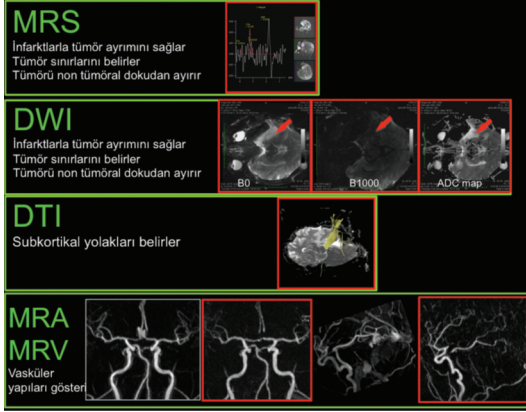
Şekil 4



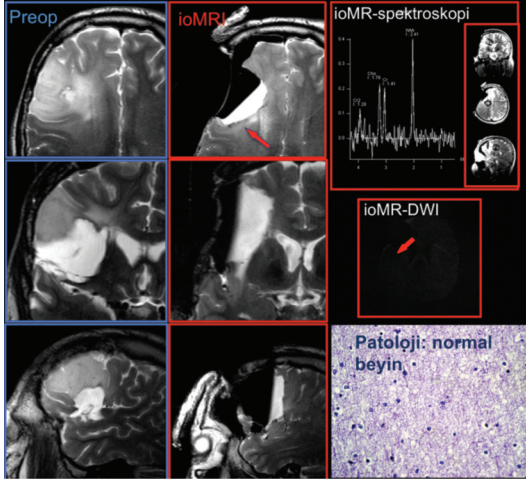
**Şekil 5:** İntraoperatif MR teknolojisi kullanılarak, MR ile normalde yapılabilen hemen her görüntüleme sekansının uygulanması mümkündür. Bu sekanslar intraoperatif MR tetkikinin bize sadece son derece detaylı bir anatomik bilgi vermekle kalmayıp aynı zamanda fonksiyonel, metabolik bilgi de sağlar.

**Şekil 6:** İntraoperatif MR kullanılarak ameliyat sırasında MR spektroskopisi olarak isimlendirilen ve dokudaki metabolit konsantrasyonları konusunda bilgi veren teknolojinin kullanılması mümkündür. Sağ grontal yerleşimli, tekrarlanmış olan bir düşük gradeli gliom vakasında eski rezeksiyon kavitesi üst komşuluğunda yerleşen tümör dokusu T2 ağırlıklı MR görüntülerinde lokalize edilmiştir(preop, mavi çerçeveli 3 görüntü). İntraoperatif MR tetkikinde, tümör uzaklaştırılması sonrasında cerrahi boşluğun duvarında şüpheli bir alan saptanmış ve bu alanın MRS kullanılarak tümöral olmadığı gösterilmiştir. Yine ameliyat sırasında yapılan difüzyon ağırlıklı (DWI) görüntülerde bu alanın doku zedelenmesinde de kaynaklanmadığı gösterilmiştir. Bu alandan alınan biyopsilerin tümör dokusu içermediği de patolojik inceleme ile konfirme edilmiştir.

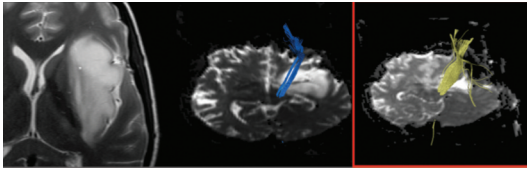
Şekil 5



Şekil 6

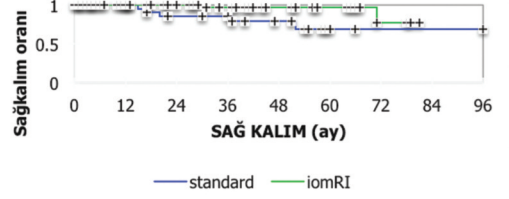


Şekil 7: Gliom cerrahisi sırasında tümör dokusu tarafından itilmiş ya da invaze edilmiş fonksiyonel beyin dokularının gösterilmesi hasta emniyeti için çok önemlidir. Bu konuda kullanılan en önemli iki teknik intraoperatif nöromonitörizasyon ve intraoperatif MR'dır. İntrooperatif MR anatomisi içinde asosiyasyon, komissürasyon ve projeksiyon yollarının tümünü gösterme potansiyeline sahiptir. Bu örnekte motor projeksiyon yolları komşuluğunda yer alan sol insular yerleşimli bir tümör tarafından itilmiş olan kortikospinal yolağın preoperatif (mavi) ve tümör çıkarılması sonrasında intraoperatif (sarı) görüntüleri görülmektedir.



Şekil 8: Dünyadaki diğer intraoperatif MR sistemleri gibi Acıbadem Üniversitesi 3T intraoperatif MR ünitesinin de cerrahi tümör çıkarılması oranlarını iyileştirdiği bilimsel yazılarla gösterilmiştir. Fakat bu noktada en önemli soru iyileşen cerrahi sonuçların hasta sağlığına bir yararının olup olmayacağıdır.

56 standart cerrahi vs 128 ioMR destekli cerrahinin sonuçlarının gözden geçirilmesi sonrasında (hemisferik ve insular düşük gradeli Astrozitomlar, oligoastrozitomlar ve oligodendrogliomlar için) intraoperatif MR tetkikinin hasta sağlığına istatistiksel olarak anlamlı bir katkısının olduğu gösterilmiştir. (Medyan 28 ay izlem,  $p=0.21$ , Log rank test)



### Cerrahi Sinirizlem (İntrooperatif Nöromonitörizasyon)

İntrooperatif nöromonitörizasyon (IONM) operasyon sırasında nöral yapıların tanınması ve bu yapıya yönelik tehditlerin erken fark edilerek önlenmesi amacıyla kullanılan bir nörofizyolojik yöntemdir. Operasyon sırasında genel anestezi altında nörolojik muayenesi yapılamayan hastalarda sinir sisteminin fonksiyonel bütünlüğü hakkında bilgi verebilen pratikte kullanım alanı bulmuş tek yöntemdir. IONM bir yandan cerrahi etkinliği ve rezeksiyon oranlarını arttırmak, bir yandan da postoperatif nörolojik defisitleri azaltmak amacıyla kullanılmaktadır.<sup>(4,7)</sup> Son 10 yılda ülkemizde de yaygın olarak kullanıma girmiştir. Gliomlar intraaksiyal yerleşimli ve normal fonksiyonel dokuyu invaze eden tümörlerdir ve dolayısıyla gliom cerrahisi sırasında kortikal ve subkortikal yolların (projeksiyon, asosiyasyon ve komissürasyon lifleri) hasarlanması kaçınılmazdır. Ama bu yollar arasında o hasta için vazgeçilmez olanların belirlenmesi ve mümkün olduğunca korunması cerrah için en az tümörün uzaklaştırılması kadar önemli bir hedefdir. Bu kortikal ve subkortikal alanlar konusunda motor projeksiyon sistemi (kortikospinal yolağ) en az kişiler arası varyasyon göstereni ve hasarlanması durumunda en zor kompanse edilendir ve bu nedenle korunması büyük önem taşır. Yapılan çalışmalarda hassas ("eloquent") bölge tümörlerinde, operasyon sırasında motor korteks veya kortikospinal liflerin transeksyonu veya derin yerleşimli tümör operasyonlarında kortikospinal trakta uzak rezeksiyon yapılmasına rağmen subkortikal iskemi sebebiyle kortikospinal trakt hasarı oluşabileceği ve bu sebeple bu tür cerrahilerde postoperatif kalıcı defisit oranlarının %13-28 arasında olduğu gösterilmiştir.<sup>(5,8)</sup> Nörolojik komplikasyon riski olan tüm hastalarda IONM kullanımı gereklidir. Her hastanın yaşı, muayene bulguları, preoperatif elektrofizyolojik değerlendirilmesi, lezyon lokalizasyonu, lezyon natürü göz önüne alınarak özgün bir monitörleme protokolü hazırlanmalıdır.

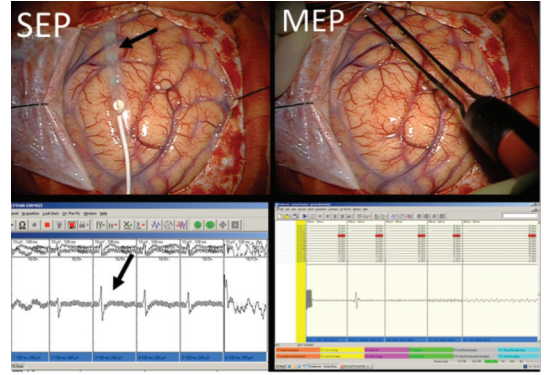
IONM temel olarak haritalama ve monitörizasyon olarak iki kısma ayrılmaktadır. Haritalama fonksiyonun anatomik lokalizasyonunun belirlenmesi, monitörizasyon ise bu fonksiyonun devamlılığının sürdüğünün gerçek zamanlı takibidir. Uyanık cerrahi teknik kullanıldığında teoride her nörolojik ve kognitif fonksiyonun, basit/kaba da olsa, izlemi mümkündür ve günümüz şartlarında, özelleşmiş merkezlerde planlı şekilde, birçok özellik gösteren serebral fonksiyon monitörize edilmektedir. Pratikte yaygın kullanım alanı bulmuş olanlar ise öncelikle motor yapılar ve konuşma merkezinin lokalizasyonu amacıyla uygulanan kortikal/subkortikal uyarımdır. Faz dönüşümlü duysal uyarılmış potansiyeller (somatosensory evoked potentials) ise santral sulkus lokalizasyonu amacıyla kullanılan ve başarı oranı %85-90 arasında değişen bir yöntemdir.

Motor fonksiyon ve konuşma ile ilişkili hassas yapılar daha önceleri anatomik işaretlere dayanarak lokalize edilmekteydi. Ancak en usta cerrahların elinde bile sulcal anatominin ameliyat şartlarında yeterli güvenilirlikle belirlenmesi mümkün değildir.<sup>(15)</sup> Ayrıca beyin tümörünün yaptığı yıkım/itme/deformasyon sebebiyle bu işaretler bazen tanınmamaktadır. Üçüncü bir faktör de kişisel değişkenlikler ve plastisitedir. Postoperatif nörolojik sekel gelişme riski yüksek olan bölge cerrahilerinde son yıllarda mikrocerrahi tekniklerindeki gelişmeler ile birlikte preoperatif fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme, traktografi ve nöronavigasyon sistemlerinin kullanılması operasyon başarısını arttırmakla birlikte operasyon sırasında dekompresyon ile ilişkili olarak gelişebilen beyin şifti hesaba katılmadığı için tek başlarına yeterli olmamaktadır. Bu sebeple günümüzde gerçek zamanlı fonksiyonel durumu değerlendirebilen kortikal/subkortikal elektriksel stimülasyon ile yapılan intraoperatif haritalama beyin cerrahisinde altın standart olarak yerini almıştır.<sup>(1,2)</sup>

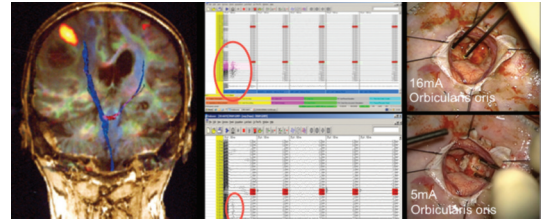
Direkt kortikal uyarım tekniği ilk olarak 1937 yılında Wilder Penfield tarafından tanımlanmış ve yüksek frekanslı elektriksel uyarım verilirken ekstremitelerdeki hareket takibine dayandırılmıştır. Bu teknik yüksek uyarım potansiyelleri gerektirir ve ameliyat sırasında epileptik nöbet riski taşır. 1993 yılında Taniguchi ve ark tarafından tanımlanan ardı sıra uyarım tekniği ile daha düşük uyarım şiddeti ile yanıt elde edilmesi, nöbet riskinin daha düşük olması ve anestezi altındaki hastalarda yanıtların elektrofizyolojik olarak (EMG) kayıt edilebilmesi sebebiyle günümüzde tercih edilen yöntem haline gelmiştir.<sup>(13)</sup> Kortikal/subkortikal uyarım ile ilgili yüz veya ekstremitelerden kayıtlama ile operasyon sırasında güvenli giriş bölgesinin saptanması ve tümör, kanama, ödem sebebiyle yer değiştirmiş ve bu sebeple anatomik olarak tanınması güç olan nöral yapıların tanınması ve korunması mümkündür. Direkt kortikal uya-

rim ve subkortikal uyarım kullanılması ile hassas kortikal bölgeleri içeren cerrahi sayısında 2 kat artma, total rezeksiyon oranında 4 kat artma ve postoperatif nörolojik defisit % 60 azalma olduğu gösterilmiştir.<sup>(6)</sup>

*Şekil 9: İntrooperatif nöromonitörizasyon motor korteksin ameliyat sırasında haritalanması için çok önemlidir. Bu amaçla iki ayrı teknik kullanılır: Duysal uyarılmış potansiyeller(SEP) kullanılarak "phase reversal" fenomeninin izlenmesi ile presantral girus güvenilirlikle lokalize edilir. Aynı şekilde presantral sulkusun motor uyarılmış potansiyeller (MEP) ile de haritalanması mümkündür.*



*Şekil 10: Glial tümörler için yapılan intraoperatif nöromonitörizasyon sırasında Kortikal alanlar kadar subkortikal yolların belirlenmesi de büyük önem taşır. Aşağıdaki örnek motor uyarılmış potansiyeller (MEP) kullanılarak motor projeksiyon yollarının ortaya konması gösterilmiştir.*

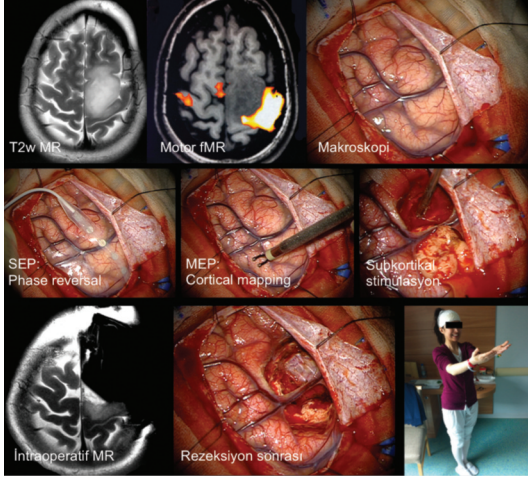


*Şekil 11: Sol motor korteks komşuluğunda yer alan düşük gradeli bir gliomda tümör-fonksiyonel korteks ilişkisi preoperatif motor fonksiyonel MR tetkiki ile gösterilmiştir. Ameliyat makroskopisinden de görülebileceği gibi tümör sınırları ve motor alanların yardımcı teknoloji kullanmadan belirlenmesi mümkün değildir. Bu hastada SEP, MEP ve subkortikal stimülasyon kullanılarak intraoperatif nöromonitörizasyon yapılmıştır. Uyarı eşiklerinin çok düşüküğü bir durumda cerrahi sonlandırılmış, intraoperatif MR tetkiki ile kalan tümör hacmi belirlenmiş ve hastanın ek nörolojik defisiti olmadan maksimal tümör eksizyonunun yapılması mümkün olmuştur.*

Konuşma merkezi haritalaması için ise daha farklı bir uygulama gerekmektedir. Konuşma merkezinin risk altında olduğu cerrahilerde uyanık kraniyotomi yapılması ve hastaya verilen sayı saydırma veya isimlen-

dirme benzeri görevler sırasında beyinin farklı yerlerine elektriksel uyarım verilerek konuşmada duraklama (speech arrest) ortaya çıkması beklenir. Hem hasta açısından hem de cerrahi ekip açısından zor olan bu uygulamaya alternatif olarak son yıllarda anestezi altında da konuşma merkezinin lokalize edilmesi ile ilişkili çalışmalar başlamıştır.<sup>(3)</sup>

Şekil 11



Monitörizasyon tekniklerinden uyarılmış potansiyeller ise sinir sisteminde motor ve duysal yollar, beyin sapı bütünlüğünün takibi ve kortikal kanlanmayı değerlendirmek amacıyla kullanılır. Operasyon başında elde edilen yanıtlar operasyon süresince sürekli değerlendirilir ve kullanılan elektrofizyolojik kriterlere uygun değişiklik olması durumunda cerrahi ekip bilgilendirilir. Bu durumda yapılan son işlemin geri alınması, klip yerinin değiştirilmesi, reraktörlerin gevşetilmesi, operasyon alanının kanama ve vasospazm açısından değerlendirilmesi, irrigasyon, işleme ara verilmesi, rezeksiyon yönünün değiştirilmesi veya hastanın tansyonun düzenlenmesi şeklinde farklı önlemler alınabilir.

Başarılı monitörizasyon için nörofizyolog- cerrah - anesteziist koordinasyonu çok önemlidir. Hazırlık aş-

masında hazırlanan protokole uygun olarak yüzeysel veya iğne elektrodlar yerleştirilir. Bu işlem elektrod sayısına göre değişmek üzere 10-30 dakika arası zaman gerektirebilir. Genellikle bir yandan anestezi ekibi hastayı hazırlarken bir yandan da nörofizyoloji ekibi elektrodları yerleştirerek bazal yanıtları değerlendirir. Bazal yanıtlar hastaya pozisyon vermeden önce, pozisyon sonrası ve ilk kesi sırasında kontrol edilir. Motor uyarılmış potansiyel monitörizasyonu sırasında uyarım verilmesi ile birlikte hastada hareket olabileceği için öncesinde cerrahi ve anestezi ekipleri bilgilendirilmelidir.

Pek çok farklı faktör monitörizasyonu etkileyebilir. Operasyon ile ilişkili mekanik travma ve iskemide dışı mekanik sebepler de yanlış yönlendirmeye sebep olabilir. Uyarım ayarlarının yanlış olması, elektrodların yanlış yerleştirilmesi veya bağlantılarının hatalı olması gibi teknik faktörler ile uygulanan anestetik maddeler, hastanın kan basıncı, vücut ısısı da monitörize edilen parametrelerde değişikliğe sebep olabilir. Mümkünse total intravenöz anestezi uygulanması, gaz anestetik kullanımından kaçınılması ve motor yolların takip edileceği olgularda entübasyon sonrası kas gevşetici uygulanmaması gerekmektedir. Monitörizasyon sırasında takip edilen parametrelerde herhangi bir değişiklik olması durumunda cerrahi ekibe ön bilgi verilerek anestezi ekibi ile iletişime geçip gerekli kontroller yapıldıktan sonra alarm verilmesi önemlidir. Operasyon sırasında koter ve aspiratör kullanımı da artefakt yaratarak monitörizasyonu etkileyebilir.

IONM pratik, hasta kooperasyonunu gerektirmeyen, güvenilir bir yöntemdir. Bu yöntemlerin kullanılması ile cerrah operasyon sırasında sinir sisteminin fonksiyonel durumu hakkında bilgi sahibi olarak yarar-zarar değerlendirmesini çok daha sağlıklı yapabilir. Haritalama ile saptanan kritik bölge sınırında durabilir veya monitörizasyon ile takip edilen verilerde sorun olmaması durumunda daha radikal cerrahi yapabilir.

## Referanslar

1. Asthagiri AR, Pouratian N, Sherman J, Ahmed G and Shaffrey ME: *Advances in brain tumor surgery. Neurol Clin* 25: 975, 2007
2. Berman JI, Berger MS, Chung SW, Nagarajan SS and Henry RG: *Accuracy of diffusion tensor magnetic resonance imaging tractography assessed using intraoperative subcortical stimulation mapping and magnetic source imaging. J Neurosurg* 107: 488, 2007
3. Deletis V, Rogic M, Fernandez-Conejero I, Gabarros A and Jeronic A: *Neurophysiologic markers in laryngeal muscles indicate functional anatomy of laryngeal primary motor cortex and premotor cortex in the caudal opercular part of inferior frontal gyrus. Clin Neurophysiol* 125: 1912, 2014
4. Deletis V and Shils JL: *Neurophysiolog in Neurosurgery. A Modern Intraoperative Approach. 2002*
5. Duffau H: *Contribution of cortical and subcortical electrostimulation in brain glioma surgery: methodological and functional considerations. Neurophysiol Clin* 37: 373, 2007
6. Duffau H et al.: *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. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76: 845, 2005
7. AR M: *Intraoperative Neurophysiological Monitoring. 2006*
8. Neuloh G, Pechstein U and Schramm J: *Motor tract monitoring during insular glioma surgery. J Neurosurg* 106: 582, 2007
9. Oh DS and Black PM: *A low-field intraoperative MRI system for glioma surgery: is it worthwhile? Neurosurg Clin N Am* 16: 135, 2005
10. Özek MM, Pamir MN, Özer AF, Kuşçulu N and C E: *To put into Practice of Intraoperative Cranial Ultrasonography and it's Results. Turkish Neurosurgery* 2: 21, 1991
11. Pamir MN: *3 T ioMRI: the Istanbul experience. Acta Neurochir Suppl* 109: 131, 2011
12. Saether CA, Torsteinsen M, Torp SH, Sundstrom S, Unsgard G and Solheim O: *Did survival improve after the implementation of intraoperative neuronavigation and 3D ultrasound in glioblastoma surgery? A retrospective analysis of 192 primary operations. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg* 73: 73, 2012
13. Taniguchi M, Cedzich C and Schramm J: *Modification of cortical stimulation for motor evoked potentials under general anesthesia: technical description. Neurosurgery* 32: 219, 1993
14. Unsgard G, Solheim O, Lindseth F and Selbekk T: *Intra-operative imaging with 3D ultrasound in neurosurgery. Acta Neurochir Suppl* 109: 181, 2011
15. Yaşargil MG: *CNS tumors : surgical anatomy, neuropathology, neuroradiology, neurophysiology, clinical considerations, operability, treatment options. xv, 396, 1994*





## GLİOM TEDAVİSİNDE RADYOTERAPİ

Dr. Evrim Kadriye Tezcanlı<sup>(1)</sup>, Dr. Meriç Şengöz<sup>(1)</sup>, Dr. Ufuk Abacıoğlu<sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

<sup>(2)</sup> Neolife Tıp Merkezi, Radyasyon Onkolojisi Bölümü

Radyoterapi glial tümörlerin tedavisi konusunda çok önemli bir yer tutar. Teknolojik gelişmeler ve tümör biyolojisinin daha iyi anlaşılması sayesinde de tedavinin günümüz şartlarında çok daha efektif, emniyetli ve konforlu bir şekilde yapılabilmesi sağlanmıştır. Gliomlar konusunda radyoterapinin ilk geniş kullanım alanı bulunması malign glial tümörler konusunda olmuştur. Kullanıma girdiği 1940'lı yıllardan beri radyoterapi gliomların tedavisi konusunda cerrahi ile birlikte tedavinin bel kemiğini oluşturmuştur. İnfiltratif gliomların ana tümör kitlesinden çok daha uzak anatomik noktalara yayılabildiğinin bilinmesi nedeniyle radyoterapi ilk olarak tüm beyin ışınlanması şeklinde uygulanmıştır. Gliomlar konusunda 1980'lerde yapılan çalışmalar bu tümörlerde mortalite ve morbiditenin önemli bir kısmının lokal rekürrenslere kaynaklandığını göstermiş bu nedenle tedavi yaklaşımları kısıtlı alanlara yönelik olarak modifiye edilmiştir. Zaman içinde gelişen radyoterapi ekipmanları bu sınırın anatomik görüntüleme bazıları olarak çok daha duyarlı bir şekilde yapılabilmesine de imkan tanımış, yan etkiler minimuma indirilmiştir. Beyin radyobiyojisi konusundaki bilgi birikiminin artması sonucunda da tümör dokusuna uygulanacak radyoterapi doz ve teknikleri olgunlaşmıştır. Günümüzde radyobiyojistik etki farklılıkları nedeniyle iki farklı tedavi yöntemi vardır. Bunlar fraksiyone radyoterapi ve tek dozda uygulanan radyocerrahi yöntemleridir. Radyocerrahinin gliom tedavisindeki yeri ayrı bir bölümde tartışılacaktır.

Gliomlar Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması ile değerlendirilir ve bu sınıflama tümörleri dört grade'de sınıflar. Grade I olarak sınıflanan gliomlar ekspanzil büyüyen, benign bir büyüme davranışı gösteren tümörlerdir. Grade II tümörler genellikle yavaş büyüyen tü-

mörlerden oluşan heterojen bir gruptur. Bu grup infiltratif büyüme paterni ve yüksek rekürrens oranları ile karakterizedir. Grade III ve IV gliomlar malign tümörlerdir ve hızlı, infiltratif ve yıkıcı bir klinik seyir gösterirler. Bu üç grupta radyasyonun etkileri ve dolayısı ile tedavi prensipleri farklıdır.

### WHO Grade I Ekspanzil Gliomlarda Radyoterapinin Rolü

Ekspanzil gliomların prototipik örneği Pilositik astrositomlardır. Pilositik astrositomlar erken yaşta ortaya çıkan, iyi sınırlı, çoğu zaman invaziv özelliği olmayan, genelde iyi prognozlu tümörlerdir. Cerrahi ile tam rezeksiyon sonrası kür olabilirler, rezidü bulunan hastalar dahi tümör büyümesi saptanana kadar takip edilebilir. Rezeksiyon sonrası progresyon saptanan hastalarda veya cerrahi için uygun olmayan hastalarda lokal fraksiyone radyoterapi veya radyocerrahi uygulanabilir. Pilositik astrositomlarda iki farklı radyoterapi endikasyonu da 1-beyin sapı-spinal kord içinde yerleşimli tümörlerde büyüme gözlenmesi durumunda ya da 2- yaygın infiltratif tümörlerde palyatif amaçlıdır. Pilositik astrositomların özellikle pediatrik yaş grubunda görülmesi nedeniyle küçük yaştaki çocuklarda genel yaklaşım radyoterapinin adjuvan tedavi yaklaşımları arasında en son sıraya bırakılmasıdır.

### WHO Grade II İnfiltratif Gliomlarda Radyoterapinin Rolü

WHO grade-II, düşük gradeli gliomlar (DGG) prognostik özellikleri itibarıyla çok heterojen bir gruptur. Bu grubun tedavisinde genellemelerden çok hasta ve hastalığın özellikleri göz önünde bulundurularak tedavi planlanması önerilir.

### DGG'lerde Radyoterapi Zamanlaması

Bu tümörler infiltratif tümörler olup genelde cerrahi olarak tam çıkarılmaları mümkün değildir. Radyoterapi tedavinin standart bir parçası olmakla beraber cerrahi uygulanan hastalara tedavi sonrası hemen mi, yoksa progresyon görüldüğünde mi RT uygulanması gerektiği tartışmalıdır. Radyoterapinin zamanlamasını araştıran European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 22845 çalışmasında DGG hastaları cerrahi sonrası hemen RT (54Gy/30 fraksiyon) veya progresyona kadar tedavisiz takip kollarına randomize edilmiştir.<sup>(1)</sup> Cerrahinin hemen arkasından uygulanan RT tedavisi ile progresyonsuz sağkalımda iyileşme gözlenirken (5.3 vs 3.4 yıl) herhangi bir sağkalım (7.4 vs 7.2 yıl) avantajı gösterilememiştir. Ancak, birinci yılda nöbet kontrolü RT uygulanan grupta daha iyi saptanmıştır. Sonuç olarak, RT tümör progresyonunu yavaşlatmakla beraber malign transformasyon oranları her iki kolda da %70 olarak benzer saptanmıştır. Hastaların RT planlarının BT ile yapılmış olması, cerrahi rezeksiyonun radyolojik olarak verifiye edilmemiş olması, merkezi bir patoloji incelemesi olmaması ve takip kolundaki hastalarının sadece % 65'ine progresyonda RT uygulanmış olması ve hayat kalitesinin çalışılmamış olması bu çalışmanın zayıf yönleridir.

### DGG'lerde Radyoterapi Dozu

Radyoterapi dozlarını inceleyen iki tane çok merkezli randomize çalışmadan elde ettiğimiz bilgilere göre 45-54 Gy arası dozlar etkinlik ve toksisite açısından uygundur.<sup>(2,3)</sup>

### Radyoterapi Hangi DGG Hastalarında Uygulanmalıdır?

Düşük dereceli glial tümörleri risk gruplarına göre, düşük ve yüksek riskli olarak sınıflayan iki kollu bir çalışma olan Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 98-02 çalışmasında; düşük risk grubu yaş $\geq$ 40 ve gross total rezeksiyon uygulanan hastalardan oluşmakta olup bu hastalara çalışmanın faz II kolu olarak takip önerilirken, diğer hastalar yüksek risk grubu olarak sınıflanmış ve tek başına RT veya RT sonrasında 6 kür PCV kemoterapisi kollarına randomize edilmişlerdir.<sup>(4)</sup> İki ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla düşük riskli hastalar için %99 ve %93 iken, yüksek riskli hastalar için %87 ve %66 olmak üzere anlamlı olarak farklıdır ancak bu iki grubun progresyonsuz sağkalım değerleri benzerdir (%82 ve %48 vs %73 ve %50). Düşük riskli, DDG tümörlerde zamanla artan yüksek progresyon oranları gözlenmekle beraber standart tedavi seçeneklerinin sağkalıma katkısı kısıtlıdır. Uzun sağkalım beklenen bu

grupta RT toksisitesinden kaçınmak amacıyla takip önerilebilir. Ancak, bu hastalardaki tümör progresyonunun hayat kalitesi, nöbet ve nörokognitif fonksiyonlar üzerine etkisi de tam bilinmemektedir.

Her ne kadar yüksek risk tam olarak tanımlanmamış olsa bile bu özellikleri taşıyan ( $\geq$ 40y,  $\geq$ 5 cm tümör, inkomplet rezeksiyon, astrositik histoloji, MIB-1  $>$  %3, 1p19q kodelesyonu ve IDH mutasyonu olmayan hastalar) ve tümöre bağlı semptomları olan hastalar postoperatif erken RT için değerlendirilirken,  $\geq$ 40 yaş olup komplet rezeksiyon uygulanan ve moleküler özellikleri itibarıyla daha iyi prognostik özellikler taşıyan hastalarda RT, gerektiğinde uygulanmak üzere ertelenebilir.

### DGG'lerde Radyoterapi Yanında Kemoterapi de Verilmeli midir?

Yukarıda bahsedilen RTOG 98-02 çalışmasında yüksek riskli hastaların randomize edildiği faz III bölümünün 6 yıllık medyan takipli ilk yayımında kollar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamış ancak RT+ KT kolunda daha iyi sağkalım trendi izlenmiştir.<sup>(5)</sup> 12 yıl takipli uzun dönem sonuçları ASCO 2014'de açıklanmış ve RT+ KT kolunda tek başına RT koluna göre sağkalım avantajı saptanmıştır (13.3 vs 7.8 yıl).<sup>(6)</sup> Bu çalışmanın alt grup ve moleküler analizi henüz bildirilmemiş olup, bu sağkalım avantajının bir subgroup için spesifik olup olmadığı belirsizdir. Faz II bir çalışma olan RTOG 0424'de RT ile eşzamanlı ve adjuvan temozolomide uygulanan yüksek risk faktörleri bulunan DGG tümör hastalarında 3 yıllık sağkalım %73 olarak bildirilmiş, EORTC çalışmasındaki %54 sağkalım gösteren historik kontrolle karşılaştırıldığında daha iyi çıkmıştır.<sup>(7)</sup>

### DGG'lerde Kemoterapi Verilerek Radyoterapinin Geciktirilmesi

Postoperatif kemoterapi, 1p19q kodelesyonu olan hastalarda RT ertelenerek uygulanabilir. Bu yaklaşımdaki amaç, özellikle büyük tümörlerde RT'yi mümkün olduğu kadar geciktirerek tedavinin yan etkilerini ertelemektir. Kemoterapi vs RT tedavilerini LGG tümörler için karşılaştıran EORTC 22033 çalışmasının sonuçları ASCO 2013 kongresinde bildirilmiştir.<sup>(8)</sup> Bu çalışmada 477 hasta postoperatif RT vs. 12 kür doz yoğun temozolomide kollarına randomize edilmiştir. Sonuç olarak, sağkalım farkı saptanmamıştır (40 vs 47 ay). Temozolomide vs RT kollarındaki hastalar arasında progresyonsuz sağkalım açısından 1p delesyonu gözlenen hastalarda fark gözlenmezken (55 vs 58 ay), 1p-intakt hastalarda KT ile daha kötü progresyonsuz sağkalıma (30 vs 41 ay) meyil gözlenmiştir. Bu hastalarda 1p19q kodelesyonunun prediktif değeri araştırılmaktadır.

### DGG'ler Konusunda Halen Devam Eden Çalışmalar

Semptomatik ve progrese olan DDG tümör hastalarında tek başına RT ile RT'ye eşzamanlı ve adjuvan temozolomid eklenmesinin yerini araştıran randomize RTOG 1072/ECOG E3F05 çalışmasına bu kategorilerden birini içeren hastalar dahil edilmiştir:  $\geq 40$ y, kontrol edilemeyen nöbet ve semptomları olan hastalar ve MR görüntülemelerinde progresyon saptanan hastalar.<sup>(9)</sup> Bu çalışma, RTOG 9802'nin açıklanmasından sonra tek başına RT kolu değiştirilmek üzere durdurulmuştur.

### WHO Grade III ve IV Malign Gliomlarda Radyoterapinin Rolü

Yüksek dereceli glial tümörlerin ilk tedavisi cerrahi olarak mümkün olduğunca fazla tümör dokusunun, nörolojik fonksiyonlar korunarak çıkarılmasıdır. Radyolojik olarak tümör tamamen çıkarılmış olarak görülse bile glial tümör hücreleri normal beyin dokusu içinde de yayılırlar ve cerrahi olarak hemen her zaman mikroskopik tümör hücreleri kalır. Hemisferektomilerden sonra bile kontralateral hemisferde yinelemelerin saptanması ve otopsi serilerinde primer lezyondan uzakta tümör hücrelerinin saptanması nedeniyle tüm beyin dokusuna yönelik RT uygulanması önerisi ortaya atılmıştır. Ancak, daha sonra yinelemelerin %78'inin tümörün 2cm civarında oluşması ve lokal tedavilerin de tüm beyine benzer lokal kontrol ve sağkalım sonuçları göstermesi nedeniyle günümüzde toksisitesi daha az olan lokal tedaviler tercih edilmektedir.<sup>(10)</sup>

### Anaplastik (WHO Grade III) Gliomlarda Radyoterapi ve Eşzamanlı Kemoterapi

Kemoradyoterapi ve tek başına RT'nin yerini araştıran RTOG 9402 ve EORTC 26053-22054 çalışmalarının uzun takip sonuçlarında 1p19q kodelesyonu saptanan hastalarda tedaviye PCV eklenmesinin anlamlı sağkalım avantajı gösterilmiştir.<sup>(11, 12)</sup> RTOG çalışmasında 11.3 yıllık medyan takip sonrası sağkalım sonuçları 1p19q kodelesyonu olan, tek başına RT uygulanan hastalarda 7.3 yıl iken, RT 'den önce 4 kür PCV uygulanan hastalarda 14.7 yıl olarak bildirilmiştir.<sup>(11)</sup> EORTC çalışmasında 140 aylık medyan takip sonrası 1p19q kodelesyonu olan hastalarda tek başına RT kolunda sağkalım 112 ay iken, RT+PCV uygulanan hastalarda medyan sağkalım süresine ulaşamamıştır.<sup>(12)</sup>

Bu iki çalışma bize özellikle şu iki soruyu sordurmaktadır: 1) Anaplastik glial tümörlerde, 1p19q kodelesyonu yoksa tedavi nedir? 2) 1p19q kodelesyonu olan hastalarda temozolomide PCV'nin yerini tutar mı?

Bu iki soruya cevap arayan iki tane Intergroup çalışması vardır. Faz III, randomize bir çalışma olan CAT-NON'da 1p19q kodelesyonu olmayan hastalarda RT ile beraber eşzamanlı ve adjuvan temozolomidin yeri araştırılırken,<sup>(13)</sup> 1p19q kodelesyonu olan hastaları RT vs. RT+ temozolomide vs tek başına temozolomide tedavi kollarına randomize eden CODEL çalışması RT'ye PCV eklenmesinin gösterdiği sağkalım avantajı nedeniyle tek başına RT kolu RT+PCV olarak değiştirilmek üzere durdurulmuştur.<sup>(14)</sup>

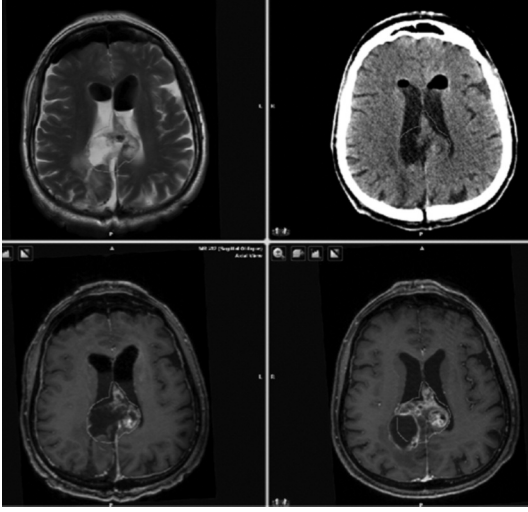
### Glioblastomlarda Radyoterapi ve Eşzamanlı Kemoterapi

Postoperatif RT'nin, destek tedavisi veya değişik kemoterapi rejimleri ile karşılaştırıldığı randomize çalışmalarda, RT'nin sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir.<sup>(15-18)</sup> Temozolomide öncesi dönemde BCNU ile beraber RT standart tedavi olarak kabul ediliyordu.<sup>(19)</sup> Stupp ve arkadaşlarının RT'ye eşzamanlı ve adjuvan temozolomide eklenmesiyle hem medyan sağkalım hem de 5 yıllık sağkalım avantajı saptanarak standart tedavi olmuştur.<sup>(20)</sup>

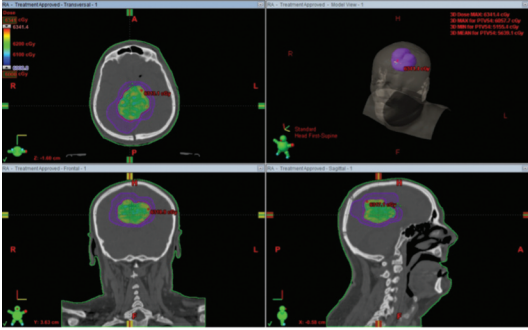
Randomize çalışmalarda MGMT metilasyonu uzun sağkalım yönünden prognostik önemi saptanmıştır, ancak kemoterapi cevabına prediktif önemi Stupp çalışmasında retrospektif olarak saptanmakla beraber bunu onaylayan prospektif bilgi yoktur.<sup>(21, 22)</sup> Temozolomide direncinin yenilmesi planlanarak tasarlanan RTOG 0525 çalışmasında adjuvan standart tedavi ile doz-yoğun temozolomide (21 gün süreli) tedavisi karşılaştırılmış, ancak herhangi bir sağkalım avantajı gözlenmemekle beraber sürekli temozolomide kolunda daha fazla toksite bildirilmiştir.<sup>(23)</sup> Bu çalışmada MGMT'nin prognostik önemi onaylanmakla beraber, MGMT metilasyonu olan grupta iki tedavi modalitesi arasında sağkalım farkı gözlenmemiştir. Radyoterapi ve temozolomide tedavisine, eşzamanlı bevacizumab eklenmesinin araştırıldığı iki randomize çalışma vardır. Bunlardan, RTOG 0825 çalışmasında tedaviye bevacizumab eklenmesi herhangi bir sağkalım avantajı sağlamamakla beraber, bevacizumab kolunda hayat kalitesi daha kötü saptanmıştır.<sup>(24)</sup> Bunun olası nedeni, RECIST kriterlerinin hastalık progresyonunu saptamadaki yetersizliği olabilir, hayat kalitesinin bozulmasına neden olan semptomlar ortaya çıkmış bile olsa progresyon farkedilmemiş olabilir, bu yüzden de RANO kriterlerinin özellikle bevacizumab kullanılan hastalarda progresyonun belirlenmesi daha uygundur. Diğer çalışma olan AVAglio'da ise yine sağkalım avantajı saptanmamakla beraber, bevacizumab kolunda progresyonsuz sağkalım ve hayat kalitesi daha iyi iken steroid kullanımında azalma saptanmıştır.<sup>(25)</sup>

Glioblastomalarda standart tedaviye diğer hedefe yönelik ajanlardan evorolimus ve cilengitide eklenmesi ile de herhangi bir sağkalım avantajı sağlanamamıştır.<sup>(26, 27)</sup>

*Şekil 1: Korpus kallozumda yerleşimli opere bir Glioblastom vakasında postoperatif radyoterapi planlaması için hedef hacim belirlenmesi.*



*Şekil 2: Aynı hastada radyoterapi doz dağılımı*



### Radyoterapi Alanı

Radyoterapi hedefini belirlerken Gross Tümör Hacmi (GTV), kontrastlı T1 MR görüntülerinde kontrast tutan rezidü ve ameliyat yatağını içerir. Buna mikroskopik yayılım riskini göz önüne alarak 1.5-2.5 cm emniyet payı verilerek Klinik Tümör Hacmi (CTV) oluşturulur. Erişkin malign glial tümörlerinin çoğu bir kapsül oluşturmaksızın invaziv olarak büyüyerek çevre dokuda kan beyin bariyerindeki değişikliklerle beraber vazojenik ödem oluşturur. Tedavi uygulanacak hacim belirlenirken MR'da T2 hiperintensitesi olarak gördüğümüz bu bölgede RT alanına dahil edilmelidir. CTV belirlenirken anatomik olarak devam etmeyen bölgeler (örn. kontralateral hemisfer, supratentoryal tümörler için posterior fossa, kemik yapı) dahil edilmezken, bazı infiltratif tü-

mörlerin korpus kallosumdan karşı hemisfere geçişleri olabilir, bu bölgeler de CTV'ye dahil edilmelidir. Radyolojideki gelişmelerle birlikte RT alan tanımlanmasında da gelişmeler olmaktadır.

### Radyoterapi Dozu

Yüksek gradeli glial tümörlerde çeşitli tekniklerle (brakiterapi, eksternal RT, radyocerrahi) yapılan doz artırma çalışmalarında >60 Gy olan dozlarda herhangi bir avantaj gösterilememiştir.<sup>(28-30)</sup> Aynı şekilde RT'nin hiperfraksiyone ya da akselere fraksiyonasyon ile uygulanması da herhangi bir avantaj sağlamamıştır.<sup>(31, 32)</sup> Standart olarak 6 haftada 60Gy RT uygulanmaktadır.

### Özel Klinik Durumlara Yaklaşım:

#### Psödoprogresyon

Yüksek dereceli glial tümör tanısıyla RT ve eşzamanlı KT uygulanan hastaların %25-30'unda psödoprogresyon denilen, tedavi etkilerine bağlı olarak kitle boyutlarında, aynı tümör progresyonunu taklit eden bir tablo gelişir. Tedavi sonrası gelişen psödoprogresyon ile tümör nüksünün ayırımı için diffüzyon, perfüzyon ve spektroskopik gibi MR sekansları ile birlikte PET görüntülerinden de yararlanılabilir. Bu ayırımın yapılması tedavinin devamının planlanması açısından önemlidir.

### İleri Yaşta Glioblastom Hastalarına Yaklaşım

Yaşlı hasta tanımı değişiklik göstermekle beraber (≥60, 65, 70 y) bu hastalarda RT'nin yerini araştıran çalışmalardan elde ettiğimiz bilgiye göre RT, tek başına destek tedavisi ile karşılaştırıldığında sağkalım avantajı (29.1 hafta vs 16.9 hafta) sağlamaktadır.<sup>(33)</sup> Standart 60Gy/30 frk ile 40Gy/15 frk RT şemalarının karşılaştırıldığı Roa ve arkadaşlarının çalışmasında uzun tedavilerde herhangi bir sağkalım avantajı saptanmamıştır.<sup>(34)</sup> Standart RT ile tek başına temozolomide (bir hafta var, bir hafta yok) uygulanmasını karşılaştıran NOA-08 çalışmasında, MGMT geninde metilasyon saptanan hastalarda daha iyi sağkalım saptanmıştır, ve sonuç olarak da MGMT gen metilasyonu saptanan hastaların tek başına temozolomide tedavisinden fayda görebileceği bildirilmiştir.<sup>(35)</sup> Malmström ve arkadaşlarının standart RT vs hipofraksiyone RT (34Gy/10frk) vs temozolomide tedavisini karşılaştırdıkları çalışmada temozolomide veya hipofraksiyone RT, standart RT'ye göre sağkalım yönünden daha üstün çıkmıştır.<sup>(36)</sup> Bu fark özellikle 70 yaşın üzerinde daha belirgindir. Yine bu çalışmada da MGMT metilasyon durumunun tedavi seçiminde prediktif rolü olabileceği gösterilmiştir. İleri yaş hastalarda (≥70y) hipofraksiyone RT (40Gy/15 frk) ile eşzamanlı temozolomidin yeri yürüten çalışmalarda araştırılmaktadır.

### Tekrarlayan Tümörlerde Radyoterapi

Özellikle radyocerrahi seçilmiş hasta serilerinde fayda gösterebilmekle beraber, sağkalıma katkısı kısıtlıdır ve radyonekroz görülme ihtimali yüksektir.<sup>(37)</sup> Yürüyen RTOG 1205 çalışmasında ikinci seri fraksiyone SRT ile beraber eşzamanlı bevacizumab, tek başına bevacizumab ile karşılaştırılmaktadır.<sup>(38)</sup>

### Radyoterapinin Yan Etkileri

Radyoterapi genel olarak iyi tolere edilmekle beraber yan etkiler gözlenebilir. Erken yan etkiler olarak halsizlik, lokal alopesi, cilt reaksiyonları gözlenebilir. Kafa içi

basınç artışına bağlı olarak baş ağrısı, bulantı, kusma ve operasyon öncesinde bulunan şikayetlerde yineleme gözlenebilir. Genellikle tedavisinde kortikosteroidler ile antiödem tedavi düzenlenir.

Geç yan etkiler olarak kranyal sinir hasarı, beyin ve beyin sapı nekrozu, ensefalomalazi, ikincil maligniteler görülebilir. Mental fonksiyonları ve kompleks durumları düşünme ve becerme kapasitesinde, yani kognitif kapasitede azalma gözlenebilir. Radyasyon uygulanan bölgenin genişliğine ve doza bağlı olarak bu durum daha ciddileşebilir.

### Referanslar

- 1) van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, et al. 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.
- 2) Karim AB, Maat B, Hatlevoll R, et al. A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36:549.
- 3) Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, et al. Prospective randomized trial of low- versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2002; 20:2267.
- 4) Shaw EG, Berkey B, Coons SW, et al: Recurrence following neurosurgeon determined gross-total resection of adult supratentorial low-grade glioma. Results of a prospective clinical trial, *J Neurosurg* 109(5):835-841, 2008.
- 5) Shaw EG, Wang M, Coons SW, et al. Randomized trial of radiation therapy plus procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy for supratentorial adult low-grade glioma: initial results of RTOG 9802. *J Clin Oncol* 2012; 30:3065.
- 6) Buckner JC, Pugh SL, Shaw EG, et al. Phase III study of radiation therapy (RT) with or without procarbazine, CCNU, and vincristine (PCV) in low-grade glioma: RTOG 9802 with Alliance, ECOG, and SWOG (abstract). *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 2000).
- 7) Fisher BJ, Lui J, Macdonald DR, et al. A phase II study of a temozolomide-based chemoradiotherapy regimen for high-risk low-grade gliomas: Preliminary results of RTOG 0424 (abstract). *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 2008).
- 8) Baumert BG, Mason WP, Ryan G, et al. 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). *J Clin Oncol* 2013; 31:suppl.
- 9) <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00978458>
- 10) Wallner KE, Galicich JH, Krol G, et al. Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989;16:1405-1409.
- 11) Cairncross G, Wang M, Shaw E, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol* 2013; 31:337.
- 12) van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *J Clin Oncol* 2013; 31:344.
- 13) <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00626990>
- 14) <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00887146?term=1p19q+co-deleted&rank=2>
- 15) Shapiro WR, Young DF: Treatment of malignant glioma. A controlled study of chemotherapy and irradiation, *Arch Neurol* 33:494-450, 1976.
- 16) Walker MD, Alexander E Jr, Hunt WE, et al: Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial, *J Neurosurg* 49:333-343, 1978.

- 17) Walker MD, Green SB, Byar DP, et al: Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med* 303:1323-1329, 1980.
- 18) Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systemic review. *Radiother Oncol.* 2002;64:259–273. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Eng J Med.* 2005;352:987–996.
- 19) Curran W, Scott C, Yung W et al. (1996) No survival benefit of hyperfractionated radiotherapy (RT) to 72.0 Gy and carmustine versus standard RT and carmustine for malignant glioma patients: preliminary results of RTOG 90-06. *J Clin Oncol* 15[Suppl]:154, 280.
- 20) Stupp R, Hegi M, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 2009;10:459–466.
- 21) Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352:997.
- 22) Wick W, Meisner C, Platten M, et al. MGMT promoter methylation as a predictive biomarker for response to radiotherapy versus chemotherapy in malignant astrocytomas in the elderly: The NOA-08 trial. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 2000).
- 23) Gilbert MR, Wang M, Aldape KD, et al. Dose-dense temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol* 2013; 31:4085-4091.
- 24) Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 2014; 370:699.
- 25) Chinot O, Wick W, Mason W, et al. Phase III trial of bevacizumab added to standard radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: final progression-free survival and interim overall survival results in AVAGLIO. *Neuro Oncol.* 2012;14(Suppl. 6):vi101–vi105.
- 26) Ma D, Galanis E, Schiff D, NCCTG N057K phase II trial of everolimus, temozolomide, and radiotherapy in patients with newly diagnosed glioblastoma: A North Central Cancer Treatment Group trial. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 2031)
- 27) Stupp R, Hegi M, Gorlia T et al. Cilengitide combined with standard treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CENTRIC EORTC 26071-22072 study): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, Volume 15, Issue 10, Pages 1100 - 1108, September 2014
- 28) Souhami L, Seiferheld W, Brachman D, et al. Randomized comparison of stereotactic radiosurgery followed by conventional radiotherapy with carmustine to conventional radiotherapy with carmustine for patients with glioblastoma multiforme: report of Radiation Therapy Oncology Group 93-05 protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(3):853-860.
- 29) Selker RG, Shapiro WR, Burger P, et al. The Brain Tumor Cooperative Group NIH Trial 87-01: a randomized comparison of surgery, external radiotherapy, and carmustine versus surgery, interstitial radiotherapy boost, external radiation therapy, and carmustine. *Neurosurgery* 2002;51(2):343-355.
- 30) Nelson DF, Diener-West M, Horton J, et al. Combined modality approach to treatment of malignant gliomas, re-evaluation of RTOG 7401/ECOG 1374 with long-term follow-up: a joint study of the Radiation Therapy Oncology Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. *NCI Monogr* 1988;(6):279-284.
- 31) Scott CB, Curran WJ, Yung WKA, et al. Long-term results of RTOG 9006: a randomized study of hyperfractionated radiotherapy (RT) to 72.0 Gy & carmustine vs. standard RT & carmustine for malignant glioma patients with emphasis on anaplastic astrocytoma patients [abstract] *Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol.* 1998;17:401a.
- 32) Prados MD, Wara WM, Sneed PK, et al. Phase III trial of accelerated hyperfractionation with or without difluoromethylornithine (DFMO) versus standard fractionated radiotherapy with or without DFMO for newly diagnosed patients with glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;49:71–77.
- 33) Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, et al. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Eng J Med.* 2007;356:1527–1535
- 34) Roa W, Brasher PMA, Bauman G, et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol.* 2004;22:1583–1588.

- 35) Wick W, Platten M, Meisner C, et al. *Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol* 2012; 13:707.
- 36) Malmström A, Grønberg BH, Marosi C, et al. *Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol* 2012; 13:916.
- 37) Tsao MN, Mehta MP, Whelan TJ, et al. *The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for malignant glioma. Int J Radiat Oncol Boil Phys.* 2005;63:47–55.
- 38) <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/search/view?cdrid=743277&version=Patient>



# GLİOM TEDAVİSİNDE RADYOCERRAHİ

Med. Fiz. Meltem Yılmaz, Dr. Selçuk Peker

*Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı*

1951 yılında İsveçli Nöroşirürji uzmanı Prof Lars Leksell, ortovoltaj X-ışını tüpü ile kendi imal ettiği ilk jenerasyon stereotaktik cihazı kombine ederek tarihte ilk olarak odaklanmış radyasyon tedavisini kullanmıştır.<sup>(1)</sup> Leksell bu işleme radyocerrahi ismini vermiştir. İlerleyen dönemde Leksell bu amaçla protonların ve lineer akseleratörden elde edilen X ışınlarının kullanılabilceğini fark etmiştir.<sup>(2,3)</sup> Leksell ve fizikçi Larsson 1960'ların sonunda radyasyon kaynağı olarak Kobalt 60 kullanımının daha kolay olduğunu saptamışlardır. Böylece gamma knife cihazının ilk prototipi 1967 yılında imal edilmiştir.<sup>(1,3)</sup>

İlk başlarda radyocerrahiyi fonksiyonel hastalıklarda (Tremor, Parkinson hastalığı, trigeminal nevralji gibi) kullanmayı amaçlayan Leksell, bu işlemin farklı patolojilerde de uygulanabileceğini görmüştür. İlerleyen yıllarda vestibuler schwannom, hipofiz adenomu, arteriovenöz malformasyon gibi hastalıklar tedavi edilmeye başlanmıştır. Gamma knife dışında başka sistemlerde radyocerrahi amacıyla kullanılmaktadır.<sup>(4-7)</sup>

## GAMMA KNIFE SİSTEMİ

Gamma knife sistemi 5 ayrı üniteden oluşmaktadır.<sup>(8)</sup>

**Işınlama ünitesi:** Işınlama ünitesinde 192 adet Co60 kaynağı bulunmaktadır. Bunlar dairesel tarzda dizilmişlerdir. Bunlardan çıkan gamma ışınları tam bu dairenin ortasında bir araya gelmektedirler. Bu kaynaklar yaklaşık 30 cm kalınlığında bir koruyucu çelik duvarın içinde bulunmaktadır. Co60'ın yarılanma ömrü 5.23 yıldır. Tüm cihaz 18 ton ağırlığındadır.

**Kollimatör sistemi:** Gamma knife'da halen 3 ayrı çapta kollimatör kullanılmaktadır (4, 8 ve 16 mm). Bu kollimatörler dokuya verilen ışının oluşturacağı hacmi ayarlamaktadır. Lezyonun büyüklüğü, yeri ve şekline

[www.kanservakfi.com](http://www.kanservakfi.com)

göre değişik kollimatörler kullanılarak tedavi yapılmaktadır.

**Hasta taşıyıcısı:** Hastanın üzerine yatırıldığı ve tedavi sırasında hastayı otomatik olarak tedavi kısmına taşıyan bir yataktır.

**Stereotaktik çerçeve:** Gamma knife işlemi için Leksell çerçeve kullanılmaktadır. Hastanın başına lezyonu olabildiğince merkeze (x:100, y:100, z:100) yakın olacak şekilde yerleştirilir. Tedavi süresince hastanın başında kalır. Hastanın başının yani lezyonun koordinatlarının belirlenmesi ve tedavi süresince hareketsiz kalması için gerekli bir apareydir.

**Doz planlama sistemi:** Hastanın MR, CT ve anjiyografi gibi radyolojik tetkiklerinin işlenerek, tedavi edilecek hedefin ve uygulanacak ışın miktarının belirlenmesine yarar. Bu bilgisayar tedavi konsolünden ayrı bir ünitedir.

## GAMMA KNIFE TEDAVİSİNİN AŞAMALARI

**Stereotaktik çerçevenin takılması:** Tedavinin en başında Leksell stereotaktik çerçevenin hastanın başına takılması gerekir. Bu işlem lokal anestezi altında yapılır. Lokal anestetik olarak Xylocain ile Bupivacain karışımı kullanılır. 12 yaşından küçük hastalarda işlem sedasyon altında yapılmaktadır.

**Nöroradyolojik inceleme:** Çerçeve takıldıktan sonra hastanın patolojisine uygun görüntüleme yöntemi uygulanır. Günümüzde hastaların tümüne MR yapılmaktadır. Genellikle kontrastlı T1-axial kesitler yeterli olmaktadır. Ancak kontrastsız T1-axial, T2 ve coronal sekanslar bazen ek olarak kullanılmaktadır. Kesit kalınlığı 1 veya 1.5 mm olmalıdır.

**Doz planlaması:** Özel bilgisayar programları sayesinde tedavi edilecek hedef doku keskin bir hassaslıkta



sınırlanarak uygulanacak olan radyasyon dozu tespit edilir. Bu işlem sırasında hedef üç boyutlu yapı çeşitli boydaki kollimatörler kullanılarak genellikle %50'lik izodoz eğrisi ile sardırılır. Planlama sırasında radyasyona hassas bölgeler özellikle korunur. Lezyonun boyutları, yeri ve cinsi uygulanacak olan radyasyon dozunu belirlemede özellikle önemlidir. Örneğin aynı hacimde frontal lob içindeki bir lezyona uygulanacak ışın miktarı ile optik sinire komşu bir lezyona uygulanacak olan ışın miktarı çok farklı olabilmektedir. Benzer şekilde daha önceden radyoterapi görmüş olması doz konusunda sınırlayıcı olmaya neden olabilmektedir. Hassas yapılara komşu tümörlerde “plugging” uygulaması ile ışınların bazı yönlerden tümöre ulaşması engellenebilmektedir.

**Işının uygulanması:** Bilgisayarda tedavi planı yapıldıktan sonra ayrı bir kısım olan tedavi ünitesinde tedavi uygulanır. Bunun süresi 30 dk ile 1-2 saat arasında değişir. Belirleyici olan lezyonun hacmi ve uygulanacak olan radyasyon dozunun miktarıdır.

### YÜKSEK GRADELİ GLİOMALAR

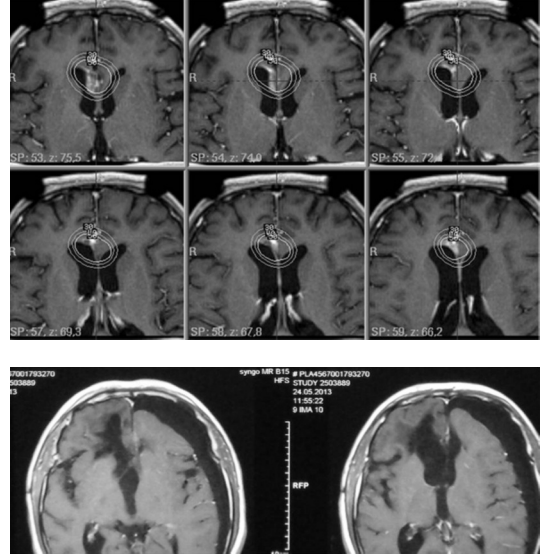
Yüksek dereceli gliomlar normal beyin parankimi çevresine infiltre eden agresif hüylü tümörlerdir. Grade III ve IV tümörün çevresindeki mikro invaziv tümör hücrelerinin cerrahi esnasında görülememesi, boyutu ve lokasyonu gibi sebeplerden dolayı cerrahi total rezeksiyonu mümkün değildir. Cerrahi sonrası, genellikle operasyon lojunun çevresinde, reziduel dokudan kaynaklanan nüks tümör oluşur. Bu durum Grade IV gliomlarda Grade III'lere göre daha hızlı gelişir. Stereotaktik Radyocerrahi (SRS); hassas, hızlı ve noninvasiv bir şekilde yüksek radyasyon dozu vererek bu tip tümörlerde alternatif bir tedavi tekniğidir. Ancak, SRS ile etraftaki invaziv doku tedavi edilmemiş olur.<sup>(9)</sup>

Bir çok çalışmada SRS'in radyoterapi öncesi veya boost tedavisi olarak verilmesinin genel sağ kalıma katkı sağlamadığı gösterilmiştir.<sup>(9-10)</sup> Başka çalışmalarda, SRS'in radyoterapi sonrası veya progresyon gözlemlenmesinde verilmesinin sağ kalım avantajı sağlayabileceği gösterilmiştir.<sup>(11-14)</sup> Ancak, progresyon göslenen hastalarda SRS'in genel sağ kalımı artırmasının sebebinin; bu hasta grubunun zaten ek bir tedaviyi gerektirecek kadar uzun yaşamış oldukları, bunun ise terapötik avantajı değil yalnızca seçim kriterlerinin yanlış olduğunu gösterdiği konusunda tartışmalar vardır.<sup>(15)</sup> SRS için tercih edilen prognostik faktörler; genç hastalar, 10,1 cc hacimden küçük tümörler ve KPS'si (Karnofsky performance scale) 70'den büyük olan hastalardır.<sup>(12, 16)</sup>

Sonuç olarak SRS, yüksek dereceli gliomlarda öncelikli tedavi olarak avantaj sağlamadığı ancak nüks olduğunda, özellikle radyoterapi sonrası kullanıldığında genel sağ kalımı uzattığı görülmektedir.<sup>(11, 12)</sup> SRS özellikle yüksek KPS'ye sahip genç hastalarda ve küçük tümörlerde ümit vaatmektedir.<sup>(12, 16, 17)</sup>

Diğer taraftan, tümörün yakın periferinde, düşük radyasyon dozu bazı durumlarda, tedavi merkezi dışındaki bölgede nüks kontrolünün sağlanamamasına sebep olur.<sup>(16)</sup>

**ŞEKİL-1:** Glioblastom nedeniyle opere edilmiş, radyoterapi ve kemoterapi almış olan olguda nüks tümör nedeniyle gamma knife radyocerrahisi planlama (a) ve tedavi sonrası 12. Ay takip MR görüntüsü (b)



### DÜŞÜK GRADELİ GLİOMLAR

#### WHO GRADE I: Piloitik astrositomalar:

Guidelines and Outcomes Committee of the American Association of Neurological Surgeons tarafından yayınlanan rapora göre pilositik astrositomalarda gross total rezeksiyon ile genellikle kür elde edilir.<sup>(18)</sup> Ancak tümör lokasyonunun buna izin vermediği durumlarda alternatif tedavi teknikleri göz önünde bulundurulur.

Karolinska grubu histolojik tanısı, biyopsi veya parsiyel rezeksiyon yapılarak onaylanmış 19 hastayı rapor etmişlerdir.<sup>(19)</sup> İki hasta konvansiyonel radyoterapi bir hasta ise brakiterapi almıştır. Median radyolojik takip süresi 4.7 yıl olarak bildirilmiştir. Ondokuz hastadan 18'inde kontrol sağlanırken, 1 hastada 2. GKRC ile başarı sağlanmıştır. Öncesinde radyoterapi alan bir hasta radyasyon nekrozu gelişmesi sebebiyle opere edilirken, bir hastada radyasyona bağlı hemiparezi gelişmiştir. Kist gelişen iki hastanın biri için multiple drenaj işlemi uy-

gulanması gerektiği, diğer hastanın asemptomatik olduğu ve sonrasında küçüldüğü bildirilmiştir.

2009 yılında Pittsburgh grubu tarafından, çocuklarda<sup>(20)</sup> ve yetişkinlerde<sup>(21)</sup> pilositik astrositomaların incelendiği iki rapor yayınlanmıştır. 50 çocuk hastada median takip süresi 55 ay olarak bildirilmiştir. Bu seride 10 yıllık sağ kalım süresi %97.4 olarak bildirilmiştir. Gözlenen tek ölüm Down Sendromu olan bir hastada pnömoniye bağlı olduğu raporlanmıştır. İki hastada tümör kontrolünde başarısız olunurken tekrar GKRC yapılarak kontrol edilebilmiştir. 10 hastada kist büyümesi gözlenmiştir. Tümöre bağlı olmayan tek bir ölüm gözlenirken, belirli faktörlere bağlı radyolojik progresyonlar gözlenmiştir. Bu faktörler, beyin sapının dahil olması, tümör hacmi, kistin varlığı ve tedavi zamanlamasıdır. Tedavinin zamanlaması ile ilgili olarak; tümör kontrolü, cerrahi sonrası erken dönemdeki rezidüel tümörün tedavisinde, cerrahi veya radyoterapi gibi önceki tedavilerin takip sürelerinde gözlenen nüks tümörlere göre daha iyi sağlandığı bulunmuştur. Beyin sapı tümörlerinin neden progresyon süresinin hızlı olmasıyla ilgili bir bilgi verilmemekten, verilen dozun düşük olmasından kaynaklandığı düşünülebilir.

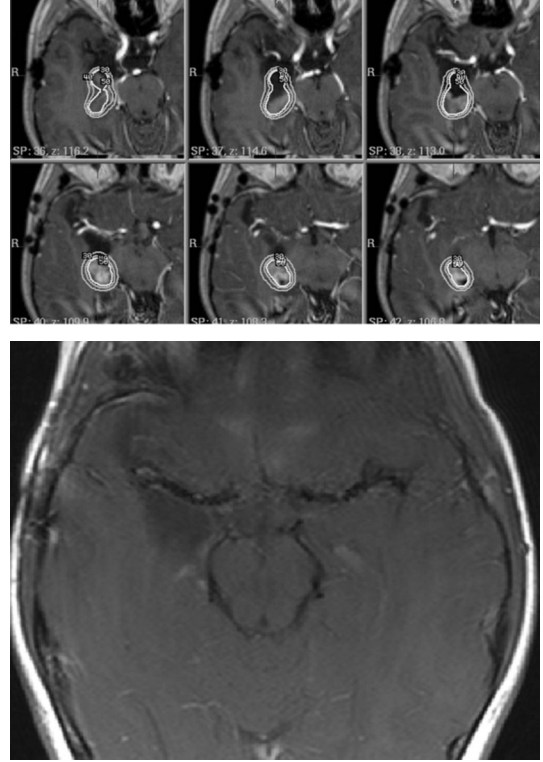
Yetişkinler için yayınlanan ikinci raporda 9 solid ve 5 kistik olmak üzere 14 hasta raporlanmıştır.<sup>(21)</sup> İki tümör progresyonundan, bir subaraknoid boşluğa tümör yayılımından kaynaklanan ölüm bildirilmiştir. Tüm tümörler biyopsi ile pilositik astrositoma olarak onaylandığından bu çalışma, tümörün yetişkinlerde ve çocuklarda farklı davrandığının güçlü bir göstergesidir.

Pilositik astrositomalar için temel tedavi tekniği olarak mümkün olduğu durumlarda mikrocerrahi olduğu görülmektedir. Mümkün olmadığı durumlarda GKRC önerilebilir. Yukarıda belirtildiği gibi, çocuklarda erken parsiyel tedavi olarak GKRC nin verilmesi, nüks tümörler için geç verilmesine göre tercih edilmelidir. Aynı zamanda bu durum, gelişmekte olan beyinin daha az radyasyona maruz kalmasına sebebiyet vermektedir. Radyasyonun yan etkileri minimaldir.

#### WHO GRADE II: Diffüz Astrositomalar:

Bu grupta kabul edilen tümörler diffüz fibriller yapıdaki astrositomalardır. Bu tümörlerle ilgili ilk çalışma ortalama 6 yıl (2-15 yıl) takip süresiyle 1994 yılında Stockholm'den geldi. Bu grup ilk başlarda yüksek dozlar kullanırken sonrasında dozlarını 12-14 Gy'e düşürdüler. Altı hastanın tamamında çalışma süresi boyunca tümör kontrolü sağlanmıştır. Hastaların yarısı çocuk, diğer yarısı erişkin olarak raporlanmıştır.

ŞEKİL-2: Pilositik astrositom nedeniyle opere edilmiş olan olguda gamma knife radyocerrahisi planlama (a) ve tedavi sonrası 42.ay takip MR görüntüsü (b)



Bir sonraki çalışma 2000 yılında Kida ve ark. tarafından 51 hasta ve ortalama 27.6 ay olarak raporlandı.<sup>(22)</sup> Bu hastaların 12 tanesi pilositik astrositoma ve ortalama yaş 9.7 geri kalan 39 hasta Grade II astrositoma ve ortalama yaş 30.9 olarak bildirilmiştir. Ortalama 12.5 Gy marjinal doz tanımlanan Grade I için tümör kontrol oranı %91 iken, ortalama 15.7 Gy marjinal doz tanımlanan Grade II tümörlerde kontrol oranı %87,2 bulunmuştur. Yüksek marjinal dozu, görel olarak yüksek kontrol oranları göstermiş olabilir. Ancak Grade II tümörlerde %41 oranında radyasyona bağlı ödem ve bunların yarısında klinik semptom ve defisit gözlenmiştir.

Pittsburgh grubu 1987-2000 yılları arasında 4 çocuk ve 8 yetişkinden oluşan 12 hastayı takip etmişlerdir.<sup>(23)</sup> Hastalar; cerrahi, biyopsi, kist drenajı, ventrikuloperitoneal shunt ve radyoterapi gibi GKRC öncesi çeşitli işlemler görmüşlerdir. Biyopsi ile histopatolojik tanıları kesinleştirilmiştir. Ortalama marjinal doz 16 Gy, ortalama takip süresi 52 aydır (12-159 ay). Ölen hasta olmadığı bildirilirken 8 hastada tümör kontrol altına alınmış. 3 hastada kist büyümesi, 1 hastada ise tümörün progresse olduğu gözlenmiştir. Sonrasında cerrahi uygulanan bu hastada anaplazi gözlenmiştir.

Sonuç olarak Grade II tümörlerde, pilositik astrositomalara göre sonuçlar beklenenden daha kötü olduğu bu çalışmalarda gösterilmiştir. Önceki tedaviler avantaj sağlayabilir ancak hala belirsizlik vardır. Bu tümörlerde GKRC'nin büyümeye başlayan küçük reziduel tümörlerde veya düzgün şekilli nodüllerde kullanılması savunulabilir. Ancak düzgün şekilli nodüllerin varlığı, tümörün daha agresif olmaya başladığının bir göstergesi olabilir. Diğer yandan GKRC sonrası kontrast tutulumunun gözlenmesi yalnızca radyasyona cevabın göstergesi olabileceği, büyümenin kötüye gittiği anlamına gelmediği göz önünde bulundurulmalıdır.<sup>(24, 25)</sup> Bu tip tümörlerin tedavi yönetimi hakkında daha çok şey söyleyebilmek için, yaş ve tümör derecesine göre gruplanmış daha çok hasta sayısı olan çalışmalara ihtiyaç vardır.

### WHO GRADE II: Oligodendrogliomalar

GKRC ve bu tümör grubu için daha az bilgi mevcuttur. 1985 yılında Bergen Üniversitesi tarafından yayınlanan 200 oligodendroglioma hastasında; mümkün olana radikal cerrahi ve sonrasında radyoterapi ile kombine

edilen tedavi yönetiminin optimal olduğu ve büyük oranda uzun median sağ kalım süresi verdiği belirtilmiştir.<sup>(26)</sup> Mayo Clinic 18 hastada 21 tümör tanımlamıştır. Tümörlerin 10 tanesi Grade II olarak bildirilmiştir. Bunların hepsi cerrahi veya radyoterapi sonrası nüks tümörlerdir ve median sağ kalım süreleri 28 aydır. 2 hastada cerrahi tekrarlanmış ve 1 hastaya kemoterapi verilmiştir.

Pittsburgh tarafından yakın dönemde 30 oligodendroglioma hastasının bildirildiği çalışmada ortalama takip süresi 39.2 ay (12-133 ay) bildirilmiştir. 12 tümör Grade II, 18 tümör Grade III'tür. Tümörlerin hepsi cerrahi veya radyoterapi ve bazılarında kemoterapi sonrası nüks olduğu rapor edilmiş. Grade II tümörlerde, 5 yıllık sağ kalımda %81.5 oranında gelişim sağlanmıştır. Bu verilere bakarak tümör derecesi ve tümör völümünün, sağ kalım süresinin uzatılmasıyla bağlantılı iki parametre olduğu söylenebilir.

Bu nedenle, nüks Grade II oligodendroglioma hastalarında, nüks zamanında uygulanan GKRC'nin avantaj sağladığı söylenebilir.

### Referanslar

1. Lunsford LD: Lars Leksell. Notes at the side of a raconteur. *Stereotact Funct Neurosurg* 1996;67:153-168
2. Leksell L: Stereotaxic radiosurgery in trigeminal neuralgia. *Acta Chirurgica Scandinavica* 1971;137:311-314
3. Ammar A: Lars Leksell's vision-radiosurgery. *Acta Neurochir Suppl* 1994;62:1-4
4. Fabrikant JI, Lyman JT, Frankel KA: Heavy charged-particle Bragg peak radiosurgery for intracranial vascular disorders. *Radiat Res Suppl* 1985;8:S244-S258
5. Lyman JT, Kanstein L, Yeater F, Fabrikant JI, Frankel KA: A helium-ion beam for stereotactic radiosurgery of central nervous system disorders. *Med Phys* 1986;13:695-699
6. Colombo F: Linear accelerator radiosurgery. A clinical experience. *J Neurosurg Sci* 1989;33:123-125
7. Patil AA: Radiosurgery with the linear accelerator. *Neurosurgery* 1989;25:143
8. Peker S: Radyocerrahi. In: Aksoy K ed. *Temel Nöroşirürji*. 1st ed. Ankara Türk Nöroşirürji Derneği Yayınları: 2005. p 836-844
9. Hsieh PC, Chandler JP, Bhangoo S, et. al. Adjuvant gamma knife stereotactic radiosurgery at the time of tumor progression potentially improves survival for patient with glioblastoma multiforme. *Neurosurgery*. 2005;57 (4) 2.684-692; discussion 684-692
10. Souhami L, Seiferheld W, Brachman D, et al. Randomized comparison of stereotactic radiosurgery followed by conventional radiotherapy with carmustine to conventional radiotherapy with carmustine for patients with glioblastoma multiform: report of Radiation Therapy Oncology Group 93-05 protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004; 60(3):853-860.
11. Pouratian N, Crowley RW, Sherman JH, et. al. Gamma Knife radiosurgery after radiation therapy as an adjunctive treatment for glioblastoma. *J Neurooncol*. 2009;94(3):409-418.
12. Romanelli P, Conti A, Pontoriero A, et. al. Role of stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy for the treatment of recurrent glioblastoma multiform. *Neurosurg Focus*. 2009;27(6):E8
13. Combs SE, Widmer V, Thilmann C, et al. Stereotactic radiosurgery (SRS) : treatment option for recurrent glioblastoma multiforme (GBM). *Cancer*. 2005;104(10):2168-2173.
14. Hall WA, Djalilian HR, Sperduto PW, et al. Stereotactic radiosurgery for recurrent malignant gliomas. *J clin Oncol*. 1995;13(7):1642-1648

15. Kondziolka D, Flickinger JC, Bissonnette DJ, et al. Survival benefit of stereotactic radiosurgery for patients with malignant glial neoplasm. *Neurosurgery*. 1997;41(4):776-783 discussion 783-775
16. Mascopinto JE, Levin AB, Mehta MP, et al. Stereotactic radiosurgery for glioblastoma: a final report 31 patients. *J Neurosurg*. 1995;82(4):530-535.
17. Lederman G, Wronski M, Arbit E, et al. Treatment of recurrent glioblastoma multiforme using fractionated stereotactic radiosurgery and concurrent paclitaxel. *Am J Clin Oncol*. 2000;23(2):155-159.
18. Low-Grade Glioma Guidelines Team in Association of Neurological Surgens. Practice parameters in adults with suspected or known supratentorial non optic pathway low-grade glioma. *Neurosurgical focus* 1998;4(6):e10
19. Boethius J, Ulfarsson E, Rahn T, Lippittz B. Gamma knife radiosurgery for pilocytic astrocytomas. *J Neurosurg* 2002;97 (5 Suppl):677-680
20. Kano H, Niranjana A, Kondziolka D, et al. Stereotactic radiosurgery for pilocytic astrocytomas part 2: outcomes in pediatric patients. *J Neurooncol* 2009;95(2): 219-229
21. Kano H, Kondziolka, Niranjana A, et al. Stereotactic radiosurgery for pilocytic astrocytomas part 1: outcomes in adult patients. *J Neurooncol* 2009;95(2): 211-218
22. Kida Y, Kobayashi T, Mori Y. Gamma knife radiosurgery for low-grade astrocytomas: results of long-term follow up. *J Neurosurg* 2000;93 (Suppl 3): 42-46
23. Hadjipanayis CG, Niranjana A, Tyler-Kabara E, et al. Stereotactic radiosurgery for well-circumscribed fibrillary grade II astrocytomas: an initial experience. *Stereotact Funct Neurosurg* 2002;79(1): 13-24
24. Kondziolka D, Comment on Heppner PA, Sheehan JP, Steiner LE. Gamma knife radiosurgery for low grade gliomas. *Neurosurgery* 2005;57(6): 1138
25. Pollock BE, Comment on Heppner PA, Sheehan JP, Steiner LE. Gamma knife surgery for low-grade gliomas. *Neurosurgery* 2005;57 (6): 1138
26. Mork Sj, Lindegaard KF, Halvorsen TB, et al. Oligodendroglioma: incidence and biological behavior in a defined population. *J Neurosurg* 1985;63(6): 881-889



## GLİOM TEDAVİSİNDE KEMOTERAPİ

Dr. Meltem Ekenel<sup>(1)</sup>, Dr. Mehmet Teomete<sup>(2)</sup>, Dr. Koray Özduman<sup>(3)</sup>

<sup>(1)</sup> İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü

<sup>(2)</sup> Acıbadem Kozyatağı Hastanesi, Medikal Onkoloji Bölümü

<sup>(3)</sup> Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı

Gliyal tümörlerin tedavisinde kemoterapötiklerin kullanımını diğer birçok kanserdeki kadar yüz güldürücü değildir. Fakat anaplastik oligodendrogliomlarda radyoterapi ve kemoterapi kombinasyonunun başarısı gibi özel durumların varlığı kemoterapi konusundaki başarısızlığımızın hastalık biyolojisini yeterince anlamamış olduğumuzdan kaynaklandığını düşündürmektedir. Ekte iki bölümde düşük ve yüksek gradeli gliomların tedavisinde kemoterapinin yeri özetlenmiştir.

### Yüksek Gradeli Gliomlarda Kemoterapi

Yüksek gradeli gliomların tedavisi, bu konuya aktarılan büyük miktarda para, emek ve araştırma eforuna rağmen diğer solid tümörlerde sağlanana benzer bir başarı hikayesi yazamamıştır. Hastalığın halen küratif bir tedavisi yoktur ve kullanılan ilaçların çoğu da sağkalım üzerine ancak kısıtlı katkılarda bulunabilmektedir. Günümüzde kemoterapi alanında kullanımda ya da deneysel basamakta olan ilaçlar üç grupta incelenebilir: Konvansiyonel kemoterapötikler, monoklonal antikorlar ve küçük molekül inhibitörleri.

### Konvansiyonel Kemoterapötikler

Glioblastomlarda kemoterapide standart ilaç temozolamidir. Temozolamid bir alkilleyici ajandır ve DNA hasarı yaratarak sonunda programlı hücre ölümüne yol açar. CCNU ya da BCNU gibi daha eski alkilleyici ajanlara göre bioyararlanımı ve beyne geçiş profili çok daha iyidir, dolayısı ile daha önceki jenerasyon alkilleyici ajanlardan daha az toksisite ile daha etkin bir tedavi sağlar. Temozolamidin radyoterapi ile eşzamanlı kullanımı, ilk olarak 2005 'de Stupp ve arkadaşlarının çalışmasında gösterildiği şekilde, radyoterapi ile sağlanabilen %10.4'lük 2 yıl sağkalımı %26.5'e çıkarmıştır.<sup>(7)</sup> Bu te-

davi yaklaşımında temozolamid cerrahi rezeksiyon ya da biyopsi ile tanının kesinleştirilmesi sonrasında radyoterapi ile eşzamanlı başlanır ve bunun ardından aylık kemoterapi kürleri şeklinde devam ettirilir. Avrupa ekolünde 6 kür, Amerikan ekolünde de 12 kür devam ettirilen tedavi, bazı yaklaşımlarda da rezistans gelişene ya da bir yan etki görülene dek kesilmeden devam ettirilir. Herhangi bir nedenle kesildiğinde temozolamidin uzun bir period sonrasında tekrar başlanması da söz konusu olabilir. Birçok çalışmanın gösterdiği şekilde glioblastomların genetik yapıları alkilleyici ajanlara olan cevabı belirgin şekilde etkiler. Hegi ve arkadaşları DNA hasar tamir enzimlerinden biri olan MGMT'nin tümör dokusunda "promoter metilasyonu" ile susturulmuş olmasının alkilleyici bir ajan olan temozolamide cevabı arttırdığını ve enzim susuturulması olmayan hastalarda 15.3 aylık ortalama sağkalıma karşılık metilasyonu olan hastalarda ortalama sağkalımın 21.5 ay olduğunu göstermişlerdir.<sup>(6)</sup> Hatta bu marker özellikle Avrupa bazı gruplarda tek bir tedavi verilmesi planlanan yaşlı hastalarda tedavi seçimini yapmak için bile kullanılabilir. MGMT metilasyonu konusundaki en önemli engel bu testin kolay ve tekrarlanabilir şekilde yapılabilmesinin mümkün olmamasıdır. Test ancak çok nadir referans laboratuvarlarında merkezi bir strateji ile moleküler biyolojik yöntemle ölçülmektedir. Diğer yöntemlerin (örn immunohistokimya) kullanılması güvenilir sonuçlar üretmemektedir ve bu yöntemler tedavi planlaması için kullanılmazlar. Hasta bazlı ilk cevapta olan bu değişiklik haricinde neredeyse tüm hastalarda belli bir süre sonra gelişen ilaç rezistansı da önemli bir problemdir. Tüm alkilleyici ajanlar konusunda oratya çıkan önemli bir sorun da DNA'ya nonspesifik olarak hasar veren bu ajanlar nedeniyle normal hücrelerden gelişebilecek sekonder malinitelerdir.

### Monoklonal Antikorlar

Bu gruptaki ilaçlar tıpta kullanıma girmeleri ile büyük bir çığır açmışlardır. Monoklonal antikorlar hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak bu reseptörler üzerinden çalışan hücresel sinyal yollarını baskırlar. Bu grup ilaçlar arasında glioblastom tedavisinde en ön planda kullanılan Bevacuzimab isimli VEGF antikordur. VEGF inhibisyonu ile anjiogenezi baskılayarak etki gösterdiği öne sürülen Bevacuzimab hastalarda özellikle peritümöral ödemin ve buna bağlı semptomların gerilmesi konusunda çoğu zaman gözle görülür bir etki oluşturur.<sup>(4)</sup> Glioblastomlarda, diğer birçok kanserde görüldüğü gibi tirozin kinaz reseptör aktivasyon bağımlılığı gözlenen bir bulgu değildir. Yani bevacuzimab gibi bir tirozin kinaz reseptörü üzerinden RAS-RAF-MAPK yolağının baskılanması ile tümör hücrelerinin büyümesinin engellenmesi mümkün olmaz, yani bevacuzimab onkostatik bir etki gösterir. Bevacuzimab'ın da diğer monoklonal antikorlarla da görüldüğü gibi derin ven trombozu, kanama eğilimi, proteinüri gibi yan etkileri, yorgunluk, burun kanması, hipertansiyon ya da diyare gibi bulgular görülebilir ve bunlar tedaviyi engelleyebilir. Bevacuzimab'ın bu gün için en önemli endikasyonu standart temozolamid tedavisi sonrasında tekrarlayan glioblastomlarda kullanımdır. Reküran glioblastomlarda bevacuzimab'ın sağkalım üzerine etkisinin gösterilmesinin ardından primer tedavide kullanımı konusunda da çalışmalar yapılmıştır.

İki bağımsız prospektif randomize çalışmada bevacuzimab'ın primer tedavide etkisinin olmadığı gösterilmiştir. İlginç bir şekilde bu çalışmalardan birinde hasta yaşam kalitesi kontrol grubuna göre kötüleşmiş, diğerinde ise iyileşmiştir.<sup>(3,5)</sup> Her ne kadar çelişkili sonuçlar bildirilmiş olsa ve etkisi konusunda şüpheler devam etsede, minimal yan etki profili ile Bevacuzimab glioblastom tedavisinde en sık kullanılan ikinci ajan olarak genel kabul görmüştür.

Bevacuzimab konusunda (parsiyel bile olsa) klinik bir fayda görülmüş olmasına rağmen benzer bir başarı onlarca klinik çalışmada ikinci bir monoklonal antikor için gösterilememiştir ve tekli kullanımda etefet başka Glioblastomlarda en sık görülen tirozin kinaz aktivasyonu EGFR reseptörü üzerinden olsa da bu reseptöre yönelik farklı monoclonal antikorlar ya da küçük molekül inhibitörleri belirgin bir antitümöral etki göstermemişlerdir. Genel olarak reseptör blokajı üzerinden etkiyen monoklonal antikorların başka bir kullanım stratejisi de hedeflenmiş toksinlerin uygulanmasıdır. Bu aslında yeni bir yaklaşım değildir. Daha önce benzer şekilde toksinlerin tümör dokusuna ulaştırılması için IL13-psödomonas toksin konjugatları gibi stratejiler denenmiş, fakat

bunlardan yüzgüldürücü yanıt alınmamıştır. Glioblastomların kabaca %10'ünde rastlanan rastlanan mutant EGFRvIII reseptörlerini hedefleyen ve hedefe monoklonal antikora konjüge edilmiş mertansin isimli sitotoksik ilacı ileten tedavi yaklaşımları konusunda klinik çalışmalar yürümetedir.

### Anaplastik Oligodendrogliomlarda Kemoterapi

Gliomlarda kemoterapi konusunda en yüzgüldürücü başarı anaplastik oligodendrogliomlarda olmuştur. Oligodendrogliomların 1p/19q kodelesyonlarını taşıdıklarının gösterilmesi sonrasında Cairncross ve arkadaşları bu tümör grubunun kemoterapiden büyük yarar gördüğünü rapor etmiştir. Bunun üzerine Avrupa ve Amerikada iki paralel çalışma (EORTC 26951 and RTOG 9402) başlatılmış ve kodelesyonun varlığı ve yokluğu, sadece radyoterapi ya da radyoterapi-kemoterapi kombinasyonunun etkinliği konusunda karşılaştırmalar yapılmaya çalışılmıştır. 25 sene öncesine ait bir kemoterapi rejimi (PCV) ile yapılan bu çalışmaların erken sonuçlarında radyoterapi ya da kombinasyon arasında belirgin bir fark bulunmamış olsa da uzun dönem sonuçları kodelesyon varlığında kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonunun sağkalımı çok belirgin şekilde uzatabildiği gösterilmiştir.<sup>(1, 2, 9, 10)</sup> Kodelesyonsuz grupta radyoterapi ve kombinasyon arasında fark yokken, kodelesyon varlığında hastaların radyoterapi ile sağkalımları uzamakta ama kombinasyonla 6 kattan daha uzun, 18 seneyi aşan bir ortalama sağ kalım sağlanabilmiştir.

### Düşük Gradeli Gliomların Tedavisinde Kemoterapinin yeri:

İki tedavi yaklaşımı ne olursa olsun düşük gradeli gliomların tümü nüks ederler ve cerrahi sonrasında adjuvan tedavilere ihtiyaç duyulur. Bu noktada çok önemli sorular önümüze çıkar: tedavi cerrahiden hemen sonra mı, reküransta mı başlamalıdır; radyoterapi mi yoksa kemoterapi mi yoksa kombinasyon mu uygundur. Bu soruların cevabı büyük ihtimalle hangi tümöre odaklanıyor olduğunuzla ilintilidir. Tüm düşük gradeli tümörler aynı biyolojik davranışa sahip değildir. Klinik tekrarlamaya kadar geçen süre bazı tümörlerde on yıllar olmasına rağmen bazı tümörler çok daha hızlı tekrarlar. Her ne kadar klasik kabul edilen düşük gradeli gliomların yavaş büyüyen bir grup olduğu olsa da bu grubun içinde de agresif seyirli ve tüm tedavi yaklaşımlarının kullanılmasına rağmen iki yıldan kısa bir sürede hastanın kaybedilmesi ile sonuçlanan tümörlere sık olarak rastlanır. Bunun nedeni büyük olasılıkla düşük gradeli gliom denilen tümörlerin aslında heterojen bir grup olmalarıdır. Bu spektrumun iki ucunu (1p/19q kodeles-

yonları, IDH mutasyonları, CIC mutasyonları ile karakterize ve çok yavaş klinik seyir gösteren) oligodendrogliomlar, diğer ucunu da (low grade glial tümör görünümünde olup glioblastomlara ait genetik özellikleri taşıyan ve çok hızlı klinik seyir gösteren) diffüz glial tümörler oluşturur. 2005 yılında sonuçları yayınlanan bir çalışmada düşük gradeli gliomların geniş biyopsi sonrasında hemen ya da gecikmiş şekilde radyoterapi almaları karşılaştırılmış ve bu çalışmada her ne kadar erken radyoterapi alan grupta semptomların

tekrarlamasına kadar olan süre uzasa da iki grup arasında toplam sağkalım açısından fark bulunamamıştır.<sup>(8)</sup> Son on yıllar içindeki bilgi birikimi özellikle 1p/19q kodelasyonu taşıyan tümörlere yönelik olarak kemoterapinin daha efektif olabileceği, buna karşılık 1p delesyonu taşımayan hastaların ilk olarak radyoterapi almalarının daha uygun olacağına işaret etmiştir. Dünyada bu iki grubu karşılaştıran birden çok prospektif randomize çalışma yürümektedir.

### Referanslar

1. Cairncross G et al.: Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol* 31: 337, 2013
2. Cairncross JG et al.: Benefit from procarbazine, lomustine, and vincristine in oligodendroglial tumors is associated with mutation of IDH. *J Clin Oncol* 32: 783, 2014
3. Chinot OL et al.: AVAglio: Phase 3 trial of bevacizumab plus temozolomide and radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Adv Ther* 28: 334, 2011
4. Ferrara N: VEGF as a therapeutic target in cancer. *Oncology* 69 Suppl 3: 11, 2005
5. Gilbert MR, Sulman EP and Mehta MP: Bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 370: 2048, 2014
6. Hegi ME et al.: MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 352: 997, 2005
7. Stupp R et al.: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352: 987, 2005
8. van den Bent MJ et al.: Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet* 366: 985, 2005
9. van den Bent MJ et al.: Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *J Clin Oncol* 31: 344, 2013
10. Wang M et al.: Cognition and quality of life after chemotherapy plus radiotherapy (RT) vs. RT for pure and mixed anaplastic oligodendrogliomas: radiation therapy oncology group trial 9402. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 77: 662, 2010



# GLİOM TEDAVİSİNDE BİYOLOJİK TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Dr. Koray Özdoğan<sup>(1)</sup>, Dr. Ercüment Ovalı<sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı

<sup>(2)</sup> Acıbadem Labcell Hücre Laboratuvarı

## Biyolojik tedavilerin tanımı

Yüksek gradeli glial tümörlerin tedavisi konusunda on yıllar içinde olan tüm gelişmelere, kullanılan tüm teknolojik, teknik ve bilimsel yeniliklere rağmen kür sağlanamaz ya da uzun dönem sağkalım hastaların ancak çok küçük bir kısmında sağlanabilir. Bu nedenden dolayı yeni tedavi arayışları bütün hızıyla devam etmektedir. Standart tedaviyi oluşturan cerrahi, kemoterapi, hedefli ilaçlar ve radyoterapi yöntemleri dışında hastalık ya da hasta biyolojisi üzerine direkt ya da dolaylı yolla etkiyerek antitümöral etki gösteren bir grup ilaç da giderek artan şekilde kullanıma girmekte ya da klinik çalışmalarda denenmektedir. Bu biyolojik tedavi yöntemleri arasında en ön planda olanlar immünoterapi yaklaşımları ve onkolitik virüslerdir.

## İmmünoterapötikler

Bağışıklık sistemin tümöre karşı kullanılması için geliştirilmiş sistemlerin bu gün için iki araştırma ve uygulama alanı vardır: immünizasyon yani aşılama çalışmaları ve immün sistemin modülasyonu üzerinden etkiyen stratejiler. Bağışıklık sistemin tümöre karşı kullanılmasına yönelik ilk akla gelecek yöntem aşılama. Aşılama, immün yanıt oluşturulması, güçsüz olarak var olan ya da baskılanmış bağışık yanıtın su yüzüne çıkması ve tümöre karşı kullanılması prensibi üzerine çalışır. Bağışıklık sisteminin birçok komponenti vardır. Solid tümörlere doğal olarak gelişen ve efektif olabilen mekanizmalar sitotoksik t lenfositleri üzerinden çalışır. Bu nedenle de halen glioblastomlar konusunda ön plana çıkan tedaviler dendritik hücre aşılı ve adoptif t hücre tedavileridir. Adoptif t hücre aşılı bir pasif aşılama stratejisidir.

Dendritik hücre aşılı, antijen sunucu hücreler olan makrofajların laboratuvar ortamında, çeşitli sitokinlerin

varlığında tümör antijenleri ile tanıştırılması ve aktive olmuş antijen sunucu hücrelerin tekrar vücuda verilmesi temeline dayanır.<sup>(5)</sup> Şu ana kadar sonuçlanmış ya da halen devam eden 15 tane glioblastom aşılama klinik çalışması vardır.<sup>(7)</sup> Aşılama için farklı tümör antijenleri kullanılır. Hedef molekül olarak tümör hücresi lizatları ya da tek peptid (ya da kısıtlı sayıda peptid kombinasyonları) kullanılabilir. Peptid aşılara örnek Rindopepimut'dur (diğer ismi ile CDX-110) ve bu tedavi mutant EGFRvIII reseptörünün antijenik kısmına yönelik olarak geliştirilmiştir<sup>4</sup>. EGFRvIII aşılması konusunda şu ana kadar 4 klinik çalışma sonuçlanmış, 3 tanesi de devam etmektedir. Benzer yapıda ve özellikle ümit vadeden bir peptid aşısında da hedef olarak, sekonder glioblastomlarda çok önemli bir onkojenik değişiklik olan, IDH1 mutasyonları kullanılmaktadır.<sup>(3)</sup> Aşılara bağlı dramatik bir yanıt izlenmemesine rağmen lenfositlerde interferon gamma üretiminde artış, tümör spesifik CD4+ ve CD8+ T hücrelerinde artış gibi aşılamanın vücutta bir yanıt oluşturduğunu kanıtlayan bulgular izlenmiştir. Ototolog tümör hücre lizatı ile yüklenmiş dendritik hücre aşılmasının denendiği bir klinik faz II çalışmasında 6 aylık progresyonsuz sağ kalım %70 olarak bildirilmiştir. DCVax (North-west Biotherapeutics), olarak isimlendirilen bir aşı da faz II çalışmalarda denenmektedir.<sup>(2)</sup> Aşılama protokollerinin önündeki önemli engellerden biri de temozolamid kullanımına bağlı oluşan kemik iliği toksisitesi ve sonucu olan lenfopenidir. Aynı zamanda steroid kullanımının da antitümör bağışık yanıtını belirgin şekilde baskıladığı bilinmektedir.

Bağışıklık sisteminin modülasyonu konusundaki stratejiler özellikle 2013 yılında anti-CTLA-4 (ipilimumab) ve anti-PD-1 (nivolumab) antikörlerinin malin melanomlarda büyük başarı ile kullanım sonrasında hız kazanmıştır. Glioblastomlara yönelik immün tedavi gi-



rişimlerinin hiçbiri bu güne dek anlamlı bir sonuca ulaşmamıştır. Bu konuda tedavinin önündeki en büyük engelin sistemik ve lokal ortaya çıkan glioblastomların aktif olarak indüklediği bağışıklık sistemi baskılanması olduğu düşünülmektedir. CTLA-4 reseptörleri anerjide önemli bir rol oynarlar; bu reseptörler immün sistemin önemli efektörlerinden olan sitotoksik t lenfositlerinin etkisini baskılar. Aynı şekilde programmed cell death (PD-1) reseptörleri de bağışık yanıt için ortaya çıkmış sitotoksik T lenfositlerinin apoptozla ortadan kalkmalarından sorumludur. Her iki reseptörün aktivasyonu bağışık yanıtı baskılar. Fakat her ne kadar rasyonal bir tedavi yaklaşımı olsa da bu mekanizmanın glioblastomlarda da aktif olduğunun kanıtlanması ve bu iki ilacın etkinliklerinin gösterilmesi gereklidir. Reküran glioblastomlar konusundaki klinik çalışmalar yurtdışında halen yürümektedir.

### Onkolitik Virüsler

Virüslerin kanser tedavisi konusunda kullanılması ilk olarak geçtiğimiz yüzyılın ilk yarısında sporadik ve çoğu zaman şans eseri karşılaşılan vakalar şeklinde olmuştur. 1960'larda farklı virüs türlerinin kansere karşı etkinliklerini araştırmak konusunda çalışmalar yapılmış olmasına rağmen bu deneysel tedavi yaklaşımları ön plana çıkmamıştır. Virüslerin kanser tedavisinde kullanılması, moleküler biyolojik yöntemlerin gelişmesi sonrasında "gen tedavisi" yaklaşımları ile tekrar gündeme gelmiştir. Kanserli hücelere ya da organizmanın kendisine farklı nükleik asitlerin ulaştırılmasında bir araç olarak kullanılması planlanmış olan virüslerin bu tedavi edici yaklaşımların yanında kanser hücrelerinin öldürülmesi konusunda son derece etkin olabildikleri gözlenmiş ve böylelikle "onkolitik virüs" tanımı doğmuştur. Yapılan ilk büyük çalışmalar laboratuvarında genetik değişikliklerden geçirilmiş herpes simpleks ve adenovirüsler üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu virüsler selektif olarak kanser hücrelerinde çoğalmak ve onları öldürmek ya da selektif olarak bu hücreleri öldürecek genetik kurguların (construct) hücelere aktarmak için kullanılmıştır. İlerleyen yıllarda bazı virüslerin selektif olarak kanser hücrelerinde çoğalma yeteneklerinin olduğu ortaya konmuş

ve çalışmalar rekombinant teknoloji ile üretilmiş virüsler yerine bu virüsler üzerine yoğunlaşmıştır.

Hangi virüslerin kanser tedavisinde etkin olacakları konusundaki bilgimiz bu gün son derece sınırlıdır. Bu gün için en ön planda araştırılan virüsler Adenovirüs ailesi, Herpes simpleks tip-1 (HSV-1), Adeno Associated Virus (AAV), Retrovirüsler ve Lentivirüsler, Poxvirüsler (çiçek ve vaksinya, Ankara serotipi ön planda olmak üzere), Newcastle Disease Virus (NDV), Vesicular Stomatitis Virus (VSV) ve Measles virus (Kızamık virüsüdür) (McCormick F ve ark, Parato KA ve ark). Bu virüslerin bir kısmı gliomlara karşı da denenmiştir (Pulkkannen ve Yla-Herttuala). Laboratuvarında güvenli bir şekilde üretilebilen bir çok farklı virüs tipinin de onkolitik etkinliklerinin olduğu gösterilmiş fakat birçokları şu ana kadar denenmemiştir.

Viral bir tedavi yöntemi, aynen kemoterapi ilaçlarında olduğu gibi, ancak büyük çalışmalar ve büyük bir emniyet kontrolünden sonra insan kullanımına ulaşır ve dolayısı ile her viral tedavi aracının geliştirilmesi büyük bir yatırım gerektirir. Dolayısı ile çoğu zaman bu tedavi araçları kullanıma girdiklerinde markalaşır ve bu ilaçları pazarlayan şirketler tarafından büyük karlarla satılırlar. Gelecekte kanser tedavisinde rol almak konusunda büyük bir potansiyel taşıyan viral tedavi yöntemleri dolayısı ile birçok farklı ülke tarafından, hatta çoğu zaman benzer viral suşlar üzerinde paralel şekilde geliştirilmektedir. Ülkemizde halen benzer bir inisiyatif bulunmamaktadır ve onkolitik virüsler konusunda çalışan bir mikrobiyoloji laboratuvarı yoktur.

Yurtdışında klinik çalışmalarda denemekte olan onkolitik virüsler arasında recombinant herpes simplex tip 1 virüsleri ve adenovirüsler en ön sırada gelir. HSV1 çok iyi bilinen bir insan patojenidir ve patojenik genlerin rekombinan tekniklerle silinmesi ve virüsün tümör içinde daha efektif bir şekilde çoğalmasını sağlayacak modifikasyonlarla üretilen HSV-1 M032 ile faz-I çalışmaları başlamıştır. Adenovirüsler arasında en ön plana çıkan Delta-24- RGD-4C'ün klinikte glioblastomlara yönelik aktivitesi.<sup>(1)</sup>

**Referanslar**

1. Pol JG, Marguerie M, Arulanandam R, Bell JC and Lichty BD: *Panorama from the oncolytic virotherapy summit. Mol Ther* 21: 1814, 2013
2. Polyzoidis S and Keyoumars A: *DCVax(R)-L-developed by Northwest Biotherapeutics. Hum Vaccin Immunother* 10(11): 2014
3. Schumacher T et al.: *A vaccine targeting mutant IDH1 induces antitumour immunity. Nature* 512: 324, 2014
4. Swartz AM, Li QJ and Sampson JH: *Rindopepimut: a promising immunotherapeutic for the treatment of glioblastoma multiforme. Immunotherapy* 6: 679, 2014
5. Wang X, Zhao HY, Zhang FC, Sun Y, Xiong ZY and Jiang XB: *Dendritic cell-based vaccine for the treatment of malignant glioma: a systematic review. Cancer Invest* 32: 451, 2014
6. Wollmann G, Ozduman K and van den Pol AN: *Oncolytic virus therapy for glioblastoma multiforme: concepts and candidates. Cancer J* 18: 69, 2012
7. Xu LW, Chow KK, Lim M and Li G: *Current vaccine trials in glioblastoma: a review. J Immunol Res* 2014: 796856, 2014



## PEDİATRİK GLİOMLAR

Dr. M. Memet Özek

*Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Pediatrik Nöroşirürji Bölümü*

### Pediatrik Gliomlara Bakış

Gliomlar pediatrik yaş grubundaki tümörlerin %50'sini oluşturur.<sup>(3)</sup> Pediatrik gliomlar son derece heterojen bir gruptur ve farklı biyolojik özelliklerde tümörleri içerir. Pediatrik yaş grubundaki gliomlar da, erişkinlerdeki karşılıkları gibi, histopatolojik olarak sınıflanır ve düşük gradeli- ve yüksek gradeli- gliomlar olarak iki grupta incelenirler.<sup>(5)</sup> Fakat pediatrik yaş grubundaki gliomlar hastalık biyolojisi açısından erişkinlerdeki karşılıklarından çok farklıdır. Pediatrik yaş grubundaki gliomların en sık görülen tipi ekspanzil büyüyen ve cerrahi ile kür sağlanabilen WHO grade I pilositik astrositomlar olmasına karşın erişkinlerde en sık rastlanan tümör malin davranışlı WHO grade IV glioblastomlardır.<sup>(3,5)</sup> Bunun haricinde, pediatrik ve erişkinlerde aynı histolojik özellikleri gösteren ve WHO sınıflamasına göre aynı şekilde isimlendirilen tümörler farklı klinik davranış gösterirler ve çoğu zaman aynı histolojik özellikleri gösteren tümörler erişkinlerdekinden çok daha iyi bir prognoza sahiptirler.<sup>(1,8)</sup> En önemli bağımsız prognostik faktörler cerrahi rezeksiyon oranı, yaş ve histolojik alt tiptir.<sup>(8)</sup>

### Pediatrik Düşük Gradeli Gliomlar:

Pediatrik yaş grubundaki düşük gradeli gliomlar çok farklı tümörlerden oluşan son derece heterojen bir gruptur. Genel olarak bakıldığında bu tümörlerin büyük bir kısmı benign bir klinik gidiş sergiler. Bu grupta 10 yıllık sağkalım beklentisi %80'in üzerinde rapor edilmektedir. En sık görülen tipler posterior fossa astrositomları, serebral hemisferik astrositomlar ve hipotalamik-optik gliomlardır. Orta hat yapılarından (talamus, korpus kallozum, hipotalamus ve ventriküller) ve beyin sapından kaynaklanan düşük gradeli gliomlara da sık rastlanır. Pediatrik yaş grubundaki medulla spinalis tümörlerinin de %70'i düşük gradeli astrositomlardır. Histolojik olarak görülme sıklıklarına göre pilositik as-

trostitomlar, difüz fibriler astrositomlar en ön sırada gelirler.

### Pilositik Astrositomlar (WHO grade I)

Pilositik astrositomlar pediatrik yaş grubundaki en sık beyin tümörüdür.<sup>(2)</sup> Pilositik astrositomların 2/3'ü posterior fossa yerleşimlidir. Yavaş büyüyen tümörlerdir. Genellikle 4 yaş civarında görülür ve uzun süre bulgu verdikten sonra kliniğe başvururlar. Klinik bulgular lokalizasyona bağlıdır. Pilositik astrositomlar Nörofibromatosis tip I ile birlikte görülür. Histolojik olarak mukoid bir matrix içinde mikrokistler ve Rosenthal lifleri içeren uzun bipolar astrositlerle karakterizedir. Bu tümör tipi WHO grade I olarak sınıflandırılır ve ekspanzil, invazyon yapmayan bir biyolojik davranışa sahiptir. Radyolojik özellikleri de karakteristiktir: İyi sınırlı, yoğun kontrast tutulumu gösteren, kistleşme görülebilen, ödem alanı izlenmeyen tümörlerdir. Pilositik astrositomlar çoğu zaman çevre dokudan ayrıldıkları gliotik planda total olarak eksize edilebilirler. Dolayısı ile cerrahi olarak ulaşılması mümkün olan pilositik astrositomlarda tedavinin bel kemiğini cerrahi eksizeyon oluşturur. Rekürrens durumunda yeniden cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi, radyocerrahi olanaklarının her birinin yeri vardır. Pilositik astrositomlarda nadir olarak santral sinir sistemi boyunca yayılım görülebilir. Ayrıca pilomikzoid astrositom olarak tanımlanan histolojideki tümörler pilositik astrositomlardan daha agresif, daha hızlı bir seyir sahiptirler ve en sık hipotalamik-optik gliomlar olarak görülürler.

### Fibriler/Difüz Astrositomlar (WHO grade II)

Pediatrik yaş grubunda difüz astrositomlara pilositik astrositomlardan 6 kat daha nadir rastlanır. Fibriler astrositom farklı genetik-klinik-radyolojik özelliklere sahip, farklı biyolojide bir tümör tipidir. Sıklıkla 10 yaş civarında ortaya çıkarlar. En sık olarak serebral hemis-

ferler ve beyin sapında görülür. Radyolojik olarak çevre beyin dokusunu infiltre ederler ve dolayısı ile sınırları belirsizdir ve kontrast tutulumu göstermezler. Fibriler astrositomlarda da tedavinin temelini cerrahi eksizyon oluşturur. Yavaş büyüyen tümörler oldukları için cerrahi eksizyondan büyük yarar görürler. İnfiltratif özellikleri nedeniyle de gros total rezeksiyon çoğu zaman mümkün olmaz. Adjuvan tedavilerin yeri net değildir. Tedavi ile ortalama 10 yıllık sağkalım %80'in üzerindedir.

### Pediatric Yüksek Gradeli Gliomlar

#### Anaplastik Astrositomlar (WHO Grade III)

Diffüz/fibriler astrositomlarla aynı sıklıkla ve benzer bir anatomik dağılımda görülürler.<sup>(4)</sup> Grade II astrositomlardan klinik bulguların daha hızlı seyretmesi ve MR tetkiklerinde kontrast tutulumu ile ayrılırlar.

#### Pediatric Glioblastomlar ( WHO Grade IV)

Glioblastom pediatrik yaş grubunda erişkinlerdekinden çok daha nadir görülür. Buna karşılık pediatrik yaş grubunda anaplastik astrositomlardan daha siktir. Beyin sapında ve frontal lobda en sık olarak tanılır. Genetik olarak da erişkin glioblastomlarından farklı özellikler gösterirler.<sup>(9)</sup> Tedavi radikal cerrahi eksizyon, radyoterapi ve kemoterapi üzerine kurulur.

#### Ependimomlar ( WHO Grade II)

Ventriküller ve spinal kanalı örten ependim tabakasından kaynaklanırlar. En sık olarak 4 yaş civarında görülürler. Pediatrik yaş grubunda en sık olarak 4. Ventrikül yerleşimlidirler. Spinal tip nörofibromatozis vakaları haricinde pediatrik yaş grubunda çok nadirdir. Anaplastik özellikler gösteren WHO grade III tümörler intrakraniyal yerleşimde spinale göre çok daha siktir.

Pediatric gliomların WHO sınıflaması	
Astrositik tümörler	WHO grade
Subependimal giant cell astrocytoma	I
Pilositik astrositom	I
Piomikzoid astrositom	II
Diffüz/fibriler astrositom	II
Pleomorfik ksantostrositom	II
Anaplastik astrositom	III
Glioblastom	III
Gliosarkom	III
Oligodendroglial tümörler	
Oligodendrogliom	II
Anaplastik oligodendrogliom	III
Oligoastroitik tümörler	
Oligoastroitom	II
Anaplastik oligoastroitom	III
Ependimal tümörler	
Subependimom	I
Mikropapiller ependimom	I
Ependimom	II
Anaplastik ependimom	III
Koroid pleksus tümörleri	
Koroid pleksus papillomu	I
Koroid pleksus karsinomu	III

### Tedavisi Özellik Gösteren Anatomik Lokalizasyonlarda Gliomlar:

Pediatric gliomların klinik davranışları özellikle anatomik lokalizasyona göre büyük farklılıklar gösterir. Pe-

diatrik gliomlar, serebral hemisferler, orta hat yapıları, beyin sapı, posterior fossa ve medulla spinalis dahil olmak üzere santral sinir sisteminin hemen her kompartımanından kaynaklanabilirler ve farklı yerleşimlerde klinik davranışları ve prognozları da birbirinden farklıdır. Klinikte huzursuzluk, iritabilite, büyüme-gelişme geriliği ve makrosefali haricinde lokalizasyonlarına bağlı spesifik bulgularla prezante olurlar.

### Hipotalamik-Optik Gliomlar

Bu gliom grubu görme yolları içinden çıkar ve bazı vakalarda hipotalamusu da invaze eder. Pediatric çağ tümörlerinin %3-6'sını oluştururlar ve tedavi stratejileri özellik gösterdiği için klinik olarak önemliler. Dolayısı ile cerrahi tedavi ancak hastaların küçük bir kısmında mümkündür. İnsidans ortalama yüz binde birdir. Vakaların önemli bir kısmı 10 yaş altında görülür, ortalama yaş 8.8 yıldır ve hastaların %10'dan azı 19 yaş üzerindedir. Hipotalamik-optik gliomlar özellikle Nörofibromatozis tip I'de (NF1) çok sık gözlenir. Hipotalamik-optik gliom hastalarının %20-40'ında NF1'le birliktelik görülür. NF1 vakalarında da benzer bir oranda hipotalamik-optik gliom görülür. Bu gruptaki tümörlerinin seyrinin daha ılımlı olduğu konusunda raporlar vardır. Hipotalamik-optik gliomların patolojisi hastaların %60'ında pilositik astrositom, kalanında ise fibriler astrositomdur. Nadir olarak pilomikzoid variant görülebilir ve bu agresif seyirlidir. Hastalığın doğal seyri belirgin şekilde farklılık gösterir; aynı hastada zaman içinde aktif büyüme ve sabit kalma dönemleri olabilir ve bu dönemlerin öngörülmesi zordur. Diğer düşük gradeli gliomlarla karşılaştırıldığında santral sinir sistemi boyunca disseminasyon ihtimali 20 kat fazladır. Düşük gradeli gliomların kabaca %5'i distal yayılım gösterir ve bu vakaların yarısı optik gliomlarda gözlenir.

Hipotalamik-optik gliomların 4 tane stereotipik klinik tablosu vardır. Bunlar: 1- Görme bulguları: Tek optik sinirde lokalize olduğunda strabismus, nistagmus, proptosis görülebilir; 2- Hidrosefaliye sekonder kafa içi basınç artışı sendromu görülebilir; 3- Hormonal bozukluklar hastaların %50'inde vardır. 2-5 yaşlar arası kliniğe başvuranlarda bulgular sıklıkla hormonal bozukluk şeklinde (puberte precoks ya da boy kısalığı), daha ileri yaşlardakilerde sıklıkla görme bulguları ya da hipopituitarizm şeklindedir. 4-Hastaların %20'inde diensefalik sendrom gözlenir ve bu durum hipotalamik invazyona bağlıdır. Süt çocuklarında sık olarak izlenen diensefalik sendrom bulguları kaşeksi, makrosefali, nistagmus ve diğer görme bulgularıdır. Hastaların lökomotor hiperaktivite, öforileri vardır. Hastanın malnütrisyonu ve ameliyat sonrası çok fırtınalı endokrin değişiklikler

nedeniyle cerrahi sonrası mortalite ve morbidite yüksektir. Semptomlara genel olarak bakıldığında 4 yaşın altındakilerin görme bulguları (strabismus, nistagmus) ve 4 yaştan büyüklerin hormonal bulgularla başlaması daha sıktır.

Hipotalamik-optik gliomlar için Dodge, Sugita-Kayegama, Yaşargil ve Ahn farklı sınıflandırma şemaları önermişlerdir. Bu tümör grubunu sistematik olarak on olarak anatomik ve görme için evreyeleyen McCullough-Epstein sınıflaması bu gün için en yaygın kabul görendir.

Hipotalamik-optik gliomlarda McCullough-Epstein sınıflaması	
Tümör yerleşimine göre evreleme	Görme bulgularına göre evreleme
T1 Unilateral optik (%10)	V1 Unilateral görme azalması
T2 Bilateral optik (%30)	V2 Bilateral görme azalması
T3 Kiazmatik	V3 Unilateral kör, diğer tarafta az
T4 Kiazmatik-Hipotalamik (%50-85)	V4 Bilateral kör

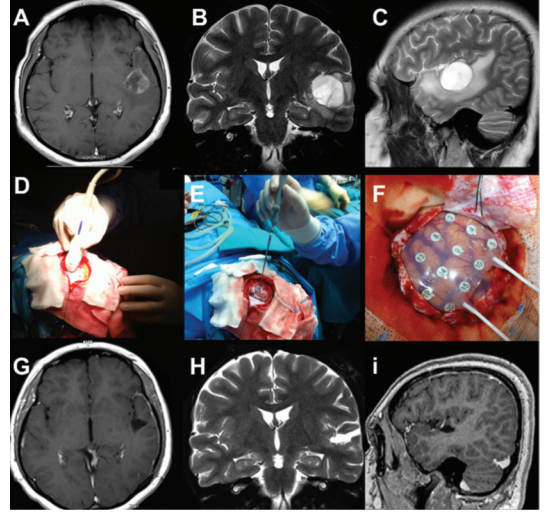
Hastaların büyük çoğunluğu primer cerrahi tedavi için uygun değildir. İzole tek optik sinirde total körlüğe giden vakalar haricinde cerrahi radikal amaçlı değildir. Cerrahide amaç kitle etkisini azaltacak ve sitoredüksiyon sağlayacak şekilde tümörün küçültülmesidir. 5 yaşın altındaki hastalarda kemoterapi ilk seçenektir. İlerleyen yaşlarda gerektiğinde radyoterapi de eklenebilir. Genel olarak bakıldığında tedavi sonrası uzun yaşam beklentisi yüksektir. Tek optik sinirde lokalize vakalarda sağkalım oranları %100', Kiazma veya hipotalamik tutulumu olan vakalarda ise %90'a kadar yükselir.

### Pediatric Lobar Gliomlar

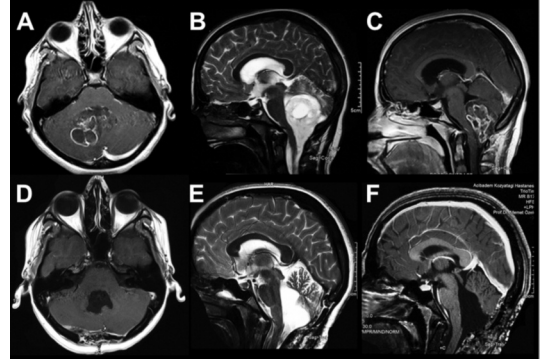
Pediatric gliomların dörtte birine yakın bir kısmı hemisferik yerleşimlidirler. En sık görülen tümörler pilositik ve fibriler astrositomlar olsa da gangliogliom ve gangliositomlar, ksantoastrositomlar, astroblastomlar, ependimomlar ve oligodendrogliomlara da sık rastlanır. Risk faktörleri arasında geçirilmiş radyoterapi, annede nitrozamin içeren besinlerle beslenme ve hematopoetik kanser hikayesi vardır. Ayrıca nörofibromatozis ve tuberöz skleroz da risk faktörleridir. Pediatric yaş grubundaki tümörlerde en önemli prognostik değişkenlerden biri cerrahi rezeksiyon oranıdır; bundan dolayı cerrahide, mümkün olan her yardımcı cerrahi teknolojiye yardım olarak tümörün tam olarak çıkarılması hedeflenmiştir. Bu teknikler arasında intraoperatif ultrasonografi, intraoperatif MR, nöronavigasyon, nörofizyolojik sinirizlem (nöromonitörizasyon), elektrokortikografi sayılabilir.<sup>(6, 7)</sup>

*Şekil 1: Yedi yaşında bir erkek çocuğu kliniğe epileptik ataklar nedeniyle başvurmuş ve yapılan tetkiklerinde sol temporal yerleşimli iyi sınırlı bir kitle lezyonu izlenmiştir (A,B,C). Lezyon intraoperatif ultrasonografi(D), nöronavigasyon(E) ve rezek-*

*siyon öncesi ve sonrasında yapılan elektrokortikografi(F) ile opere edilmiş ve total rezeksiyon sağlanmıştır (G,H,i). Patoloji disembyoplastik nöroepitelial tümör (DNET) olarak bildirilmiştir.*



*Şekil 2: Serebellar vermisten dördüncü ventrikül içine doğru büyümüş ve ventrikülü tamamen doldurmuş bir pilositik astrositomun preoperative görüntülerde heterojen kontrastlandığı (A), kistik ve solid alanlar içerdiği (B) ve posterior fossa içi yapılarına belirgin baskı yaptığı (C) izlenmektedir. Kitlenin cerrahi eksizyondan 2 yıl sonraki filmlerinde total rezeksiyon sonrası rezidüel ya da rekürren tümör dokusu izlenmemektedir.*



### Derin Yerleşimli Pediatric Gliomlar

#### Talamik Gliomlar

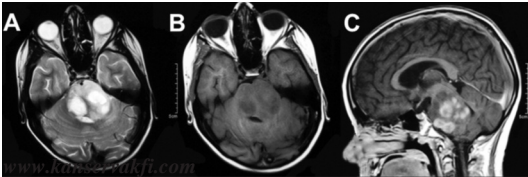
Talamik gliomlar pediatric beyin tümörlerinin küçük bir bölümünü oluştururlar. (%1-5) Her yaş grubunda görülebilmelerine rağmen en sık okul çocukları ve adolesanlarda görüldüklerine dair raporlar vardır. En sık olarak artmış intrakraniyal basınç bulguları, focal motor bulgular, nöropsikiyatrik bulgular ve nadiren nöbetlerle prezante olurlar. Cerrahi tekniklerin ve tecrübenin gelişmesi öncesi talamik gliomlar konservatif bir şekilde ele alınmıştır ve prognoz da tedavi edilemedikleri için kötü olarak bildirilmiştir. Talamik gliomlara yönelik

cerrahi tedavi büyük bir tecrübe, ileri bir anatomi bilgisi ve cerrahi teknik ve teknoloji gerektirir fakat bu konuda tecrübesi olan kliniklerce %1'in altında mortalite oranları bildirilmektedir. Tümörün prognozunu belirleyecek olan tümör biyolojisidir ve ameliyat sırasında elde edilen dokunun histopatolojik değerlendirmesi tedavinin şekillendirilmesi konusunda büyük değer taşır.

### Beyin Sapı Gliomları

Çocukluk çağında çok sık tümörlerdir ve tüm çocukluk çağı beyin tümörlerinin %20'ini oluştururlar. Beyin sapı gliomlarında bir tümör klivajı yoktur. Bu tümörler cerrahi olarak çıkarılamazlar, sadece subtotal rezeksiyonlar mümkündür. Operasyon planlanan hastalarda hedeflere yönelik bir cerrahi sınır belirlenir.<sup>(10)</sup> Beyin sapı gliomlarının tarihçesi beyin cerrahisindeki teknolojik gelişmelere paralel bir gidiş gösterir. 1939'da Bailey-Bucy ve Buchanan analizleri sonucunda cerrahinin tedavide yerinin olmadığını söylediler. 1980 Hoffmann beyin sapı yerleşimli, iyi davranışlı ekzofitik tümörlerde cerrahi tanımladı. Bunun ardından tekrar ilgi odağı olan beyin sapı gliomları konusunda 1985'de Epstein 5'li sınıflamayı yaptı (diffüz-fokal-kistik-ekzofitik-servikomedüller) ve bunu 1986 Stroink'in bilgisayarlı tomografi temelli sınıflaması izledi. 1993 Albright'ın yayınladığı Childrens Cancer Group konsensus raporu her ne kadar bu tümörlerde MR ile tanı konabileceğini ve biyopsiye gerek olmadığını söylese de bundan sonraki 20 yıl içinde sistematik olarak yapılan biyopsilerden elde edilen materyaller sonucunda bu tümörlerin oluşum mekanizmaları tanımlanabildi. Epstein'in sınıflamasındaki anatomik-klinik gruplar bu hasalığın biyolojisi konusunda da önemli ipuçları taşırlar ve bu nedenle bu gruplara da değinilecektir:

*Şekil 3: Pediatrik beyin sapı gliomlarının büyük kısmını oluşturan difüz beyin sapı gliomları en sık olarak pontin yerleşimlidirler. Bu gruptaki tümörlerin büyük kısmı malin özellikler gösterir ve klasik olarak kısa bir süre zarfında ortaya çıkan muhtelif kranial sinir defisitleri ile karakterizedirler. (A) Aksiyal kesitli T2 ağırlıklı MR tetkikinde pons yerleşiminde, ekspansil, baziller arteri kuşatan, 4. Ventrikülü iten heterojen görünümde bir kitle izlenmemiş; (B) Aynı lezyon T1 ağırlıklı aksiyal kesitlerde heterojen dansitededir. (C) Sagittal T1 ağırlıklı incelemelerde lezyonun heterojen bir kontrast tutulum paterni olduğu görülmektedir.*



### Diffüz Beyin Sapı Gliomları:

Beyin sapı gliomlarının tipik örneğidir. Tüm beyin sapı gliomlarının 2/3'ü bu gruptadır. Diffüz beyin sapı gliomları malin tümörlerdir; büyük çoğunluğu anaplastik astrositomlar, kalanını da glioblastomlar oluşturur. Yüksek gradeli gliomlar genelde beyin sapının alt kısımlarında yerleşirler ve multipl kranial sinir tutulumları ile klinik bulgu verirler. Oysa daha düşük gradeli gliomlar beyin sapının üst bölümlerinde yerleşirler, hidrosefali ya da serebellar bulgularla prezante olurlar. Diffüz beyin sapı gliomları günler ve haftalar içinde hızlı progresyon gösterirler. MR görüntülemelerinde baziller arterin çevresini sararlar, farklı miktarlarda kontrastlanma gösterirler. Diffüz beyin sapı gliomlarının tedavisinde biyopsi haricinde cerrahinin yeri yoktur. Paliyatif amaçla radyoterapi ve kemoterapi uygulanır.

### Fokal Tümörler

Fokal tümörler beyin sapında mezensefalon, pons ve bulbusta yerleşebilen tümörlerdir. Egzofitik parçaları olabilir ama tümörün büyük kısmı intraaksiyaldir. Özel bir klinikopatolojik antite olan tektal gliomlar bunların bir alt tipidir. MR görüntülemesinde kontrastlanabilirler ya da klasik olarak tektal gliomlarda olduğu gibi kontrastlanmay T2 hiperintens tümörler olarak görünürler. Hastaların kliniğe başvurmadan önceki hikayeleri uzundur: Bulantı kusma, büyüme gelişme geriliği gibi nedenlerle başvururlar. Cerrahi olarak çıkarılabilirler ama morbidite fazladır.

### Ekzofitik Tümörler

Subependimal büyüyen tümörlerdir ve prezentasyon anında tümör kütesinin %90'ından fazlası dördüncü ventrikül içindedir. Bu gruptaki tümörler de fokal tümörler gibi uzun bir klinik hikaye ile başvururlar. Cerrahide amaç 4. ventrikül tabanındaki ekzofitik parçanın eksizilmesidir.

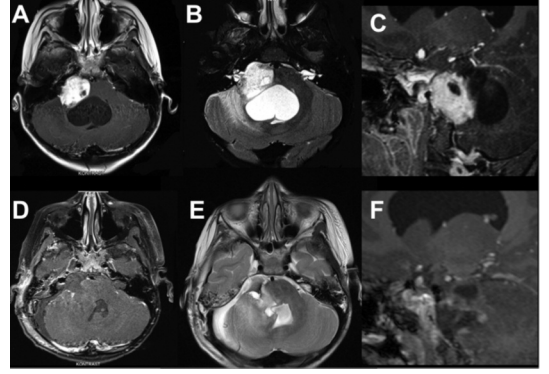
### Servikomedüller Tümörler

Omurilik içinde başlayıp rostral büyüme gösterirken bulgustaki decussatio pyramidarum sınırını aşmayıp sisterna magna içine doğru büyüyen spinal intramedüller tümörlerdir. Decussationdaki blok 1993 yılında Epstein tarafından gösterilmiştir. Uzun süren boyun ağrısı, tortikollis gibi nedenlerle başvurur, kranial sinir tutulumu nadirdir. Cerrahisi sırasında tümörle serebellum arasında sıkışmış olan PICA'ya dikkat edilmelidir. Ayrıca solunum merkezinin peritümöral ödemden etkilenmesi nedeniyle ameliyat sonrasında ilk 48 saatte karbondiyoksit retansiyonu ve solunum kollapsı olabilir.

## Sonuç

Sonuç olarak pediatrik gliomlar erişkinlerle karşılaştırıldığında histolojik, klinik, anatomik ve prognostik olarak oldukça farklıdır ve tedavileri de özellik gösterir. Cerrahi tedavi pediatrik gliomların büyük çoğunluğunda ilk tedavi seçimidir.

Şekil 4: Sağ serebellopontin köşe içinde doğru büyümüş ve geniş bir kistik komponenti olan eksofistik bir pons gliomunun preoperative görüntülerde heterojen görünümde olduğu ve heterojen kontrast tuttuğu izlenmektedir (A, B, C). Cerrahi eksizyon sonrasında lezyonun kontrastlanan komponentininin total olarak eksize edildiği gözlenmektedir (D, E, F).



## Referanslar

1. Bandopadhyay P et al.: Long-term outcome of 4,040 children diagnosed with pediatric low-grade gliomas: an analysis of the Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) database. *Pediatr Blood Cancer* 61: 1173, 2014
2. Belirgen M, Berrak SG, Ozdag H, Bozkurt SU, Eksioglu-Demiralp E and Ozek MM: Biologic tumor behavior in pilocytic astrocytomas. *Childs Nerv Syst* 28: 375, 2012
3. Kaderali Z, Lamberti-Pasculli M and Rutka JT: The changing epidemiology of paediatric brain tumours: a review from the Hospital for Sick Children. *Childs Nerv Syst* 25: 787, 2009
4. Killela PJ et al.: The genetic landscape of anaplastic astrocytoma. *Oncotarget* 5: 1452, 2014
5. Louis DN et al.: The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 114: 97, 2007
6. Pamir MN and Ozduman K: 3-T ultrahigh-field intraoperative MRI for low-grade glioma resection. *Expert Rev Anticancer Ther* 9: 1537, 2009
7. Pamir MN, Ozduman K, Yildiz E, Sav A and Dincer A: Intraoperative magnetic resonance spectroscopy for identification of residual tumor during low-grade glioma surgery: clinical article. *J Neurosurg* 118: 1191, 2013
8. Qaddoumi I, Sultan I and Gajjar A: Outcome and prognostic features in pediatric gliomas: a review of 6212 cases from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Cancer* 115: 5761, 2009
9. Sturm D et al.: Paediatric and adult glioblastoma: multiform (epi)genomic culprits emerge. *Nat Rev Cancer* 14: 92, 2014
10. Walker DA et al.: A multi-disciplinary consensus statement concerning surgical approaches to low-grade, high-grade astrocytomas and diffuse intrinsic pontine gliomas in childhood (CPN Paris 2011) using the Delphi method. *Neuro Oncol* 15: 462, 2013



## Yazım Kuralları

Kanser Gündemi Türkiye Kanserle Savaş Vakfı'nın yayın organı olup, 3 ayda bir, yılda 4 kez (Ocak, Nisan, Temmuz, Ekim) yayınlanır.

Sayılar tematiktir ve konu ile ilgili derlemelerden oluşur. TKSVM Bilim Kurulu tarafından her sayı için bir konu ve sayı editörü saptanır.

Sayı editörü, sayının bölüm başlıkları ve yazarlarını belirler ve Bilim Kurulu'na sunar.

Derginin yayın dili Türkçe'dir. Yazıların Türk Dil Kurumunun Türkçe Sözlüğü'ne ve Yeni Yazım Kılavuzu'na uygun olması gerekir. Teknik terimler Türk Tıp Terminolojisi'nde kullanılan şekli, metinde adı geçen ilaçlar ise farmakolojik adlarıyla Türkçe olarak yazılmalıdır.

Yazılar, 100 kelimeyi aşmayacak birer Türkçe ve İngilizce özet içermelidir.

Dergide, sayı editörlerinin belirledikleri dışında sunulacak makaleler, Bilimsel Kurul ve sayı editörü tarafından uygun görülürse, değerlendirmeye alınır.

Gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayımlanmamış olması gerekir. Daha önce kongrelerde sunulmuş ve özeti yayımlanmış çalışmalar, bu husus belirtilmek üzere kabul edilir.

Yazılar 4.000 kelimeyi aşmamalı; sayfanın sağ ve sol yanlarından üçer santimetre boşluk bırakarak, 11 punto, "Times New Roman" yazı karakterinde, iki satır

aralıkla, ve her bir sayfa 200 kelimeyi aşmadan yazılmalıdır.

Şekil, tablo, fotoğraf ve grafikler, metin içinde ilgili yerlere yerleştirilmeli; metin içinde atıfları yapılmalı; ve gerekiyorsa, alt yazıları altlarında bulunmalıdır. Başka herhangi bir yayının içinde kullanılmış bulunan şekil, tablo, fotoğraf ve grafiklerde kaynak belirtilmeli, gerekli telif izinleri yazarlar tarafından alınmış olmalıdır.

Kaynaklar, makale içinde yapılan atıf sırasına göre dizilmelidir.

Kaynak sayısı 60'ı aşmamalıdır.

Türkçe yayınların da kaynak gösterilmesi önerilir.

Referanslar (kaynaklar) aşağıda gösterilen şekilde belirtilmelidir:

### KİTAP

**Konu yazarı:** konu başlığı, In .....(Eds), kitap ismi, baskı, şehir, basımevi, yıl, sayfa

### ÇEVİRİ KİTAP

**Konu yazarı:** konu başlığı (TR), çeviri ed, kitap ismi (TR), şehir (TR), Basımevi (TR), yıl, sayfa

### MAKALE

**Konu yazarı:** makale başlığı, Dergi adı, yıl, volume: sayfa





## T.K.S.V. Yurtiçi /Yurtdışı Eğitim Burslarının Esasları

Vakfın, amacını gerçekleştirmek için yapacağı faaliyetler arasında; yurtiçi /yurtdışı eleman eğitimi için burslar verilmesi yer almaktadır. Bu amaçla Vakıf, her yıl belirleyeceği sayıda adaya kanserle savaşta ülkemizdeki sağlık merkezlerinin bilgi seviyelerini yükseltmeye yönelik yurtiçi / yurtdışı karşılıksız eğitim bursu verir.

### **Bursun Kapsamı**

Burslar; onkoloji alanında gerçekleştirilecek çalışmalara yönelik olacaktır.

### **Burs Duyurusu**

Burslar, her yıl Mart ayında T.K.S.V.'nin web sitesinde ilan edilir ve ilgili Dernek, Vakıf, Kamu Kurumu v.b. ile duyurulur.

### **Bursun Süresi**

Bursun süresi ve miktarını Yönetim Kurulu belirler. Aday, başvurusunda ne kadar süreye ihtiyacı olduğunu belirtir. Burs süresi azami, sunulmuş araştırma projesi varsa bir yıl, yoksa altı aydır.

### **Adaylarda Başvuru İçin Aranacak Nitelikler**

- T.C. vatandaşı olmak ve 40 yaşından gün almamış bulunmak,
- Onkoloji ile ilgili bir branşta (radyasyon onkolojisi, radyasyon fiziyi, medikal onkoloji, onkoloji ile ilgili cerrahi branşlar ve temel bilim dalları) uzman veya uzmanlık öğrencisi olmak.
- İyi derecede yabancı dil bilmek.

### **Adaylardan İstenecek Belgeler**

- Ayrıntılı özgeçmiş (C.V.)
- Resimli Nüfus Cüzdanı örneği (Muhtarlıktan)
- İkametgah (Muhtarlıktan)
- Noter tasdikli lisans ve/veya lisansüstü diploma sureti.

- Yabancı dil seviyesini gösterir belge (KPDS, ÜDS, YDS, TOEFL, v.s.)
- Çalıştığı kurum amirinden (Bölüm Başkanı, Anabilim Dalı Başkanı, Enstitü Müdürü, Eğitim Sorumlusu gibi) ve bölümdışı iki uzmandan uygunluk yazısı.
- Yurtiçi / yurtdışı gideceği kurumdan kabul yazısı
- Yapmış olduğu çalışmaların listesi.
- Araştırma projesi kapsamında gidiliyor ise, dahil olunacak çalışma projesinin ayrıntılı dosyası.
- Banka Hesap (TL) Cüzdan aslı ve fotokopisi.

### **Projelerin Değerlendirilmesi**

Araştırma projeleri, Vakıf yönetiminin tayin edeceği, ilgili uzmanlık alanlarından 3 kişiden oluşan jüri tarafından değerlendirilir. Söz konusu jürinin kararlarına hukuki itiraz olamaz.

### **Bursiyerlerin Yükümlülükleri**

Bursiyer, yapmış olduğu çalışmalarını burs süresince Türkiye Kanserle Savaş Vakfı'nın tespit etmiş olduğu danışmana 3 aylık raporlar halinde bildirir. Çalışmanın yapıldığı kurum yetkilisi de, 3 ayda bir T.K.S.V.'na gelişme raporu gönderir.

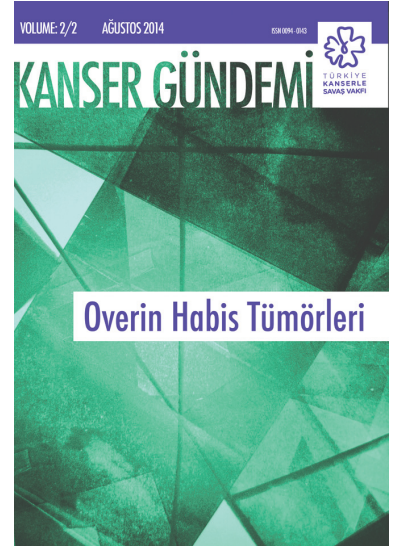
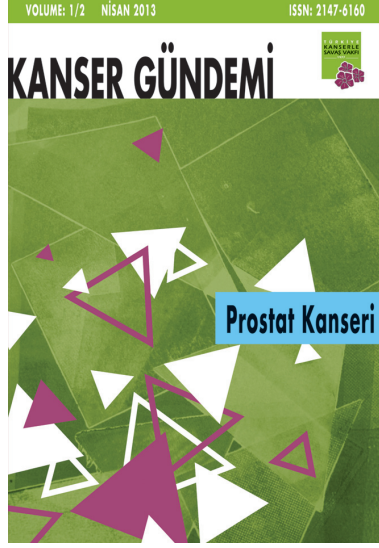
Bursiyer, burs dönemi sonunda çalışmayı tamamladığı kurum yetkilisinden alacağı belgeyi T.K.S.V.'na teslim eder ve 2 ay içinde çalışma sonuçlarını ayrıntılı bir rapor halinde danışmanına ve Vakıf'a bildirir. Söz konusu koşulları yerine getirmeyen veya belirlenen sürede çalışmayı bitirmeyen bursiyer, kendisiyle yapılan sözleşmede belirlenen yaptırımlara tabi olur.

Bursiyer, çalışmanın bilimsel ortamlarda her sunumunda (makale, konferans, tebliğ, kitap v.b.)

T.K.S.V.'ni destekleyici (sponsor) olarak belirtmekle yükümlüdür.



[www.kanservakfi.com](http://www.kanservakfi.com)



*Dergileri dernek adresinden temin edebilirsiniz.  
ayrıca [www.kanservakfi.com](http://www.kanservakfi.com) adresinden  
pdf formatında okuyabilirsiniz.*

[www.kanservakfi.com](http://www.kanservakfi.com)



TÜRKİYE  
KANSERLE  
SAVAŞ VAKFI