

T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ - CERRAHPAŞA

CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI



**Ga-68 PSMA PET/MR'ın Glial Beyin Tümörlerinin
Gradelemesindeki Doğruluğu**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. ELİFE AKGÜN

TEZ DANIŞMANI:

PROF. DR. HALUK B. SAYMAN

İSTANBUL-2019

**“Bu alışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma
Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiřtir.”**

Proje numarası: 27531

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bir öğretmen gibi tüm bilgi ve deneyimini, bir baba gibi sevgi ve koruyuculuğunu hissettiğim, fakültemizin zor zamanlarında bile daha iyi şartlarda eğitim alabilmemiz için ellerinden gelen tüm çabayı gösteren başta tez danışmanım Prof. Dr. Haluk B. Sayman'a ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Kerim Sönmezoğlu'na; hocalarım Prof. Dr. İlhami Uslu'ya, Prof. Dr. Levent Kabasakal'a, Prof. Dr. Mustafa Demir'e, Doç. Dr. Sait Sağer'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca deneyimlerinden yararlandığım Dr. Öğr. Üyesi R. Lebriz Uslu Beşli'ye, Dr. Öğr. Üyesi Sertaç Asa'ya, Uzm. Dr. Baresh Razavi Khosroshahi'ye ve birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Bölümümüzün çalışan ekibi Radyofarmasi ve Fizik birimlerimize,

Tüm eğitimim boyunca bana aile olan tüm teknisyenlerimiz, hemşirelerimiz ve çalışanlarımıza,

Tezimde yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Mustafa Uzan'a ve Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'nda görev yapan tüm asistan arkadaşlarıma,

En büyük destekçim olan eşim Dr. Mehmet Yiğit Akgün'e ve canım oğlum Yiğit Altay Akgün'e sonsuz teşekkürler.

ELİFE AKGÜN

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No.</u>
TEŞEKKÜR	iii
KISALTMALAR	viii
TABLO LİSTESİ	xii
ŞEKİL LİSTESİ	xiii
ÖZET	xv
ABSTRACT	xvii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Beyin Tümörlerine Giriş	2
2.2 GLİAL TÜMÖR EPİDEMİYOLOJİSİ	2
2.3 GENETİK PARAMETRELER	3
2.4 GLİAL TÜMÖR SINIFLAMASI	6
2.4.1 Diffüz Astrositik ve Oligodendrioglial Tümörler (Diffüz Glioma)	12
2.4.1.1 Diffüz Astrositom-Anaplastik Astrositom	13
2.4.1.2 Pediatrik Diffüz Gliom	15
2.4.1.3 Oligodendriogliom	15

2.4.1.4 Oligoastrostom NOS.....	16
2.4.1.5 Glioblastom.....	16
2.4.2 Diğer Astrostitik Tümörler.....	19
2.4.3 Ependimom	20
2.4.4 Nöronal-Mikst Nöronal Glial Tümörler.....	22
2.4.5 Medulloblastom.....	22
2.4.6 Diğer Embriyonel Tümörler.....	22
2.4.7 Sinir Kılıfı Tümörleri.....	23
2.4.8 Menengiom	23
2.4.9 Soliter Fibröz Tümör/Hemanjioperisitoma	23
2.4.10 Lenfoma/Histiositik Tümörler.....	23
2.5 Gliom Klinik Prezantasyonu.....	24
2.6 Gliom Tanısı.....	25
2.6.1 Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	26
2.6.1.1 MR Spektroskopisi.....	28
2.6.1.2 Difüzyon Tension Görüntüleme.....	33
2.6.1.3 Perfüzyon Ağırlıklı İmaj.....	34
2.6.1.4 Difüzyon Ağırlıklı İmaj.....	35
2.6.1.5 Susceptibilite Ağırlıklı İmaj.....	36
2.6.1.6 Fonksiyonel MR.....	36

2.6.2. Nükleer Tıp Görüntüleme Yöntemleri	37
2.7 Glial Tümörlerde Prognostik Faktörler	39
2.8 Glial Tümör Tedavisi	41
2.9 Glial Tümörlerde Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi	43
2.10 Glial Tümörlerin Takibi	47
2.11 Geç Dönem Sekelleri	47
2.12 Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)	47
2.13 PET/MR	49
2.14 Prostat Spesifik Membran Antijen (PSMA)	51
3. YÖNTEM ve GEREÇLER	54
3.1 Çalışma Evreni, Dahil Edilme ve Dışlanma Ölçütleri	54
3.1.1 Çalışma Evreni	54
3.1.2 Dahil Edilme Ve Dışlanma Ölçütleri	54
3.2 Çalışma Aşamaları	55
3.2.1 Çalışmaya Dahil Edilecek Hastaların Seçimi	55
3.2.2 PET Görüntülerinin Değerlendirilmesi	55
3.2.3 Patoloji Raporlarının Değerlendirilmesi	55
3.3 Çalışmada Kullanılan Cihazlar ve Görüntüleme Protokolü	56
3.3.1 ⁶⁸ Ga PSMA İşaretleme Proktokolü	56
3.3.2 ⁶⁸ Ga PSMA PET MR Görüntüleme	56

3.4 İstatistik Yöntemler	57
4. BULGULAR	58
4.1 Genel Veriler ve Patoloji Sonuçlarının Değerlendirilmesi	58
4.2 ⁶⁸ Ga PSMA PET/MR Görüntülerinin Sonuçları	59
4.3 Örnek Görüntüler	68
5. TARTIŞMA	73
6. SONUÇ	77
7. KAYNAKLAR	79
8. EKLER	115
8.1 Ek-1: Etik Kurul Onayı	115

KISALTMALAR

AC	: Atenüasyon koreksiyon
ADC	: Apperent diffusion coefficient
APD	: Avalanche photon detektör
ATRX	: Alfa-Talasemi/Mental Retardasyon Sendrom X'e Bağlı
AV	: Arterio-venöz
BOLD	: Kan oksijen seviyesi bağımlı
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CBV	: Serebral kan volümü
Cho	: Kolin
Cre	: Kreatinin
CRPC	: Kastrasyon dirençli prostat kanseri
DCE	: Dinamik kontrast enhanced
DSC	: Dinamik susceptibility kontrast
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DTI	: Difüzyon tension imaj
DWI	: Difüzyon ağırlıklı imaj
EORTC	: European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FA	: Fraksiyonel anisotropi
FAZA	: Floroazomisin arabinozid
FDG	: Florodeoksiglukoz
FDOPA	: Floro-3,4-dihidroksifenilalanin
FET	: Floro-etil-tirozin
FLAIR	: Fluid-attenuated inversiyon recovery

FLT	: F-18 timidin
FMISO	: Floromisonidazol
fMR	: Fonksiyonel manyetik rezonans
FOV	: Field of view
⁶⁸Ga	: Galyum 68
GCPII	: Glutamat karboksi peptidaz 2
GFAP	: Glial fibriler asidik protein
GE	: Gradient eko
Gln	: Glutamin
Glu	: Glutamat
Glx	: Glutamat ve glutamin
Gly	: Glisin
GPC	: Gliserofosfokolin
GPE	: Gliserofosfoetanolamin
GSH	: Glutasyon
HGG	: Yüksek grade glial tümör
2-HG	: 2-Hidroksiglutarat
IDH	: İzositrat dehidrogenaz
KBB	: Kan beyin bariyeri
KT	: Kemoterapi
KY	: Kısmen yanıt
Lac	: Laktat
LAC	: Lineer atenüasyon katsayısı
LGG	: Düşük grade glial tümör
Lip	: Lipid

¹⁷⁷Lu	: ¹⁷⁷ Lutesyum
MET	: Metiyonin
MGMT	: O(6)-Metilguanin-DNA metiltransferaz
MIns	: Myoinositol
MIP	: Maximum intensity projection
MR	: Manyetik rezonans
MRS	: Magnetik rezonans spektroskopi
NAA	: N-asetilaspartat
NEC	: Not Elsewhere Classified
NOS	: Not Otherwise Specified
OS	: Genel sağkalım
PCho	: Gliserofosfoklin
PET	: Pozitron emisyon tomografi
PFS	: Progresyonsuz sağkalım
PH	: Progresif hastalık
PMT	: Foton çoğaltıcı tüp
PNET	: Primitif nöroektodermal tümör
ppm	:Parts per million
PSMA	: Prostat spesifik membran antijen
PWI	: Perfüzyon ağırlıklı imajlar
RANO	: Response Assessment in Neuro-Oncology
RF	: Radyofrekans
RT	: Radyoterapi
RTOG	: Radyasyon Tedavisi Onkoloji Grubu
SH	: Stabil hastalık

SİPM	: Silicon photo multiplier
SSS	: Santral sinir sistemi
SUVmax	: En yüksek standart uptake değeri
SUVmean	: Ortalama standart uptake değeri
SUVpeak	: 1 cm ³ sirküler volümdeki ortalama standart uptake değeri
SWI	: Susceptibility ağırlıklı imaj
TE	: Eko zamanı
TERT	: Telomeraz Reverse Transkriptaz
TY	: Tam yanıt



TABLO LİSTESİ

Sayfa No:

TABLO 1: 2016 DSÖ SSS tümör sınıflaması.....	8
TABLO 2: 2007 ve 2016 DSÖ SSS tümör sınıflaması arasındaki farklar.....	10
TABLO 3: 2016 DSÖ SSS tümör sınıflamasındaki major değişiklikler.....	11
TABLO 4: Grade II ve II diffüz gliomların karakteristik mutasyonları ve ortalama sağkalımları.....	18
TABLO 5: 2016 DSÖ SSS tümör sınıflamasına göre tümörlerin gradeleri.....	24
TABLO 6: Karşılaştırma 1 ve 2 için <i>cutoff</i> SUV değerleri	61
TABLO 7: PSMA PET ile MR'ın HGG saptamada sensitivite ve spesifisite değerleri.....	61
TABLO 8: Lezyonların Grade'i ve SUV değerleri.....	66
TABLO 9: SUV değerleri ile karşılaştırılan patoloji parametrelerinin korelasyon katsayıları(r).....	74

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No :

ŞEKİL 1: Diffüz gliom sınıflamasında histolojik ve moleküler parametrelere dayanan algoritim.....	18
ŞEKİL 2: Grade II oligoastrocitom MR görüntüsü.....	27
ŞEKİL 3: Sağlıklı beyinde 1H MRS.....	32
ŞEKİL 4: GBM vakasında 1H MRS spektrumu.....	33
ŞEKİL 5: RANO kriterlerine göre ölçülebilen ve hedef lezyon tanımlama algoritmi.....	45
ŞEKİL 6: (⁶⁸ Ga)-PSMA-HBED-CC'nin kimyasal yapısı.....	52
ŞEKİL 7: GE SIGNA™ PET/MR.....	57
ŞEKİL 8: Tümör grade'i ile SUVmax/mean/peak dağılım ilişkisi.....	60
ŞEKİL 9: PSMA PET ile MR'ın HGG saptamada sensitivite ve spesifisite karşılaştırılması.....	62
ŞEKİL 10: HGG'lerde endotel proliferasyon durumu ile SUVmax/mean/peak dağılım ilişkisi.....	63
ŞEKİL 11: HGG'lerde nekroz durumu ile SUVmax/mean/peak dağılım ilişkisi.....	64
ŞEKİL 12: Astrocitomlarda ATRX mutasyon durumu ile SUVmax/mean/peak dağılım ilişkisi.....	65
ŞEKİL 13: Sol frontal Grade II diffüz astrocitom.....	69
ŞEKİL 14: Sol frontobazal yerleşimli Grade III anaplastik astrocitom.....	69

ŞEKİL 15: Sağ frontoinsüler yerleşimli Grade IV glioblastom.....	70
ŞEKİL 16: Sol motor alan yerleşimli Grade II diffüz oligodendriogliom.....	70
ŞEKİL 17: Sağ frontoparietal yerleşimli Grade III anaplastik oligodendrioglom ...	71
ŞEKİL 18: Sağ temporal yerleşimli Grade II oligoastrostitom.....	71
ŞEKİL 19: Sol talamohipokampotemporal yerleşimli Grade IV diffüz orta hat gliomu.....	72
ŞEKİL 20: SUV değerleri ile karşılaştırılan patoloji parametrelerinin korelasyon katsayıları(r).....	74

ÖZET

Amaç: Prostat spesifik membran antijenin tümörlerdeki neovaskülariteye bağlı olarak artan ekspresyonu, ⁶⁸Ga PSMA'nın beyin tümörlerindeki tutulumunu sağlarken normal parenkimal vasküler alanlarda tutulmaması background - lezyon oranını arttırmaktadır. Ayrıca eş zamanlı manyetik rezonans görüntülemesindeki tümör periferindeki ödemde de aktivite tutulumu olmayacağından, hipotezimize göre, tümör sınırları daha net belirlenip, operasyon sırasında gereksiz fazla doku çıkarılması engellenebilir. Çalışmamız sonucunda SUV ölçümleri ile tümör grade'i arasında bir ilişki tespit edilirse preoperatif dönemde tümör grade'i hakkında da bilgi verilebileceği, upgrade şüphesi taşıyan tümörlerde takipte elde edilen bulgular inisiyal çalışmayla karşılaştırıldığında artmış SUV değerleri tespit edilip klinisyene daha doğru sonuçlar sağlanabileceği ve biyopsi planlanan hastalarda hedef olarak en yüksek gradeli alan seçilebileceği hedeflenmiştir. Bu amaçla glial tümör öntanlı hastalarda ⁶⁸Ga PSMA PET/MR ile elde edilen görüntüler semikantitatif olarak değerlendirilmiş ve elde edilen verilerin grade'lemede ne derece yararlı olabileceği araştırılmıştır.

Yöntem: Çalışma için 2017-2018 yılları arasında MR görüntülerine göre glial tümör ön tanısı mevcut olup İ.Ü.-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'nda operasyon/biyopsi planlanan 38 hastaya bölümümüzde ⁶⁸Ga PSMA PET/MR çekimi yapıldı. Otuzsekiz hastadan patolojisi glial tümörle uyumlu gelen 35 hasta görüntülerindeki ayrı anatomik lokalizasyonlardan elde edilen 42 lezyon alanı incelendi. PET imajlarından elde edilen SUV değerleri ile grade ilişkisi lezyon bazında; mitoz, Ki-67 ilişkisi tüm vakalarda, endotel proliferasyonu, nekroz sadece HGG'lerde, ATRX mutasyon ilişkisi sadece astrositomlarda olmak üzere hasta bazında karşılaştırılarak değerlendirildi.

Bulgular: Grade, Ki-67, mitoz ve nekroz ile SUV_{max/mean/peak} ile istatistiksel olarak anlamlı orta/yüksek düzeyde korelasyon saptanmış olup korelasyon katsayısı en yüksek parametre mitozdu (SUV_{max} için r=0,64, p=0). HGG'lerde endotel proliferasyonunda saptanan zayıf-orta düzeydeki korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildi. Astrositomlarda iyi prognostik faktör olan ATRX mutasyonu incelendiğinde mutant ve nonmutant vakaların SUV değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Grade II ve III birinci grup, IV ikinci

grup olarak kabul edildiğinde SUVmax için cutoff 2,3, SUVmean için 0,21, SUVpeak için 0,63 bulunurken lezyonlar LGG ve HGG olarak gruplandığında SUVmax için cutoff 1,15, SUVmean için 0,06 SUVpeak için ise 0,21 olarak hesaplandı. PET HGG tanısında MR'la karşılaştırıldığında daha sensitif olmasına rağmen spesifisite arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (PET sensitivite %85,7 spesifisite %85,7; MR sensitivite %71,4 spesifisite %85,4).

Sonuç: ⁶⁸Ga PSMA PET görüntüleme özellikle Grade IV glial tümörlerin daha düşük diğer grade'lilerden ayırımında faydalı bulunmuş olup bu bulgunun takipte önemli bir problem olan postoperatif değişiklik ile rezidü/nüks kararında önemli olacağı, ¹⁷⁷Lu PSMA tedavisinin surveyi oldukça kısa olan bu vakalarda bir seçenek olabileceği düşünülmüştür. PET MR teknolojisi sayesinde halen en önemli görüntüleme modalitesi olan MR ile tek seansta hastaların PET çekimleri de yapılabilmektedir.

Anahtar sözcükler: Glial tümör, Grade, ⁶⁸Ga PSMA, PET/MR

İletişim:

elifekaymak@hotmail.com

ABSTRACT

Aim: While the increased expression of prostate specific membrane antigen on the neovasculature of tumors enables the uptake of ^{68}Ga PSMA on brain tumors, being absent in normal parenchymal vascular sites helps to increase its lesion to background ratios. Moreover, having no uptake on the peritumoral edema around the tumor in simultaneously acquired MR images, according to our hypothesis, this agent marks tumor margins more accurately to prevent unnecessary tissue excisions. As a result of our study, if there is a relationship between SUV measurements and tumor grade, it could give information about the tumor grade preoperatively, the results obtained in the follow-up scan can be compared with the initial scan and through elevated SUV values more accurate results can be provided to the clinician in those cases with a suspicion of upgrade and the highest grade area can be determined as a biopsy target. For this purpose, images obtained with ^{68}Ga PSMA PET/MR were evaluated semiquantitatively in patients pre-diagnosed as glial tumor and then the usefulness of this data in grading was investigated.

Method: In our study, ^{68}Ga PSMA PET/MR was performed in 38 patients who were considered as glial tumor according to MR images and planned for operation/biopsy in I.U.-Cerrahpasa, Cerrahpasa Medical Faculty Department of Neurosurgery between 2017-2018. Thirty-five out of 38 patients' images whose pathology was consistent with glial tumor, 42 lesions from separate anatomic localizations were evaluated. SUV values measured on PET images and grade relationship were evaluated based on each lesion while mitosis, Ki-67 were evaluated for each patient. Endothelial proliferation, necrosis was only evaluated in HGGs, ATRX mutation was evaluated in astrocytomas.

Results: Grade, Ki-67, mitosis and necrosis and SUVmax/mean/peak were found statistically significant with moderate/high correlation. The parameter with the highest correlation coefficient was mitosis. (For SUVmax $r = 0.64$, $p = 0$). The weak-to-moderate correlation of endothelial proliferation in HGGs was not statistically significant. When the ATRX mutation, which is a good prognostic factor in astrocytomas, was considered, there was no significant difference between the SUV values of mutant and nonmutant cases. When Grade II and III were considered as the

first group and IV as the second group, the cutoff values were found to be for SUVmax 2,3, for SUVmean 0,21 and for SUVpeak 0,63. When lesions were grouped as LGG and HGG, the cutoff values were 1.15 for SUVmax, 0.06 for SUVmean and 0.21 for SUVpeak. In the diagnosis of HGG, PET's sensitivity is higher than MRI but specificity is not statistically different (PET sensitivity 85.7% specificity 85,7%; MR sensitivity 71.4% specificity 85.4%).

Conclusion: ⁶⁸Ga PSMA PET imaging is found to be particularly useful in differentiating Grade IV glial tumors from other lower grades. This finding is thought to be important in the differentiation of relapse with postoperative tissue changes, which is an important problem in the follow-up and ¹⁷⁷Lu PSMA treatment, which may be an option in these cases with relatively short surveillance. Thanks to the PET/MRI technique, that patients can undergo PET and MRI in one session, which is still the most important imaging modality.

**“This study was funded by Scientific Research Projects Coordination Unit
of Istanbul University”**

Project number: 27531

Keywords: Glial brain tumor, Grade, ⁶⁸Ga PSMA, PET/MR

Contact:

elifekaymak@hotmail.com

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Glial beyin tümörleri beyinin en sık görülen primer malign tümörü olup vakaların yaklaşık %40'ını oluşturur. Grade I tümörler benign iken grade II-IV tümörler maligndir. Erişkinde en sık grade IV glial tümör olan glioblastome multiforme (GBM) görülürken düşük gradeli olanlar da seyirleri sırasında upgrade olabilirler. Çoğu vaka agresif seyir gösterip genel sağkalım kısadır. Primer tedavisi cerrahi olan glial beyin tümörlerinde operasyona uygun olmayan, nüks ve rezidü vakalarda radyoterapi (RT), kemoterapi (KT) diğer tedavi seçenekleridir.

Bilgisayarlı tomografi (BT) tanı ve takipte çok yararlı olmayıp en önemli görüntüleme yöntemi manyetik rezonans (MR) görüntülemedir. Ancak MR'da RT nekrozu-nüks ayırımını her zaman net olarak yapamamakta, tümör sınırını net olarak çizememektedir.

Tümöral dokuda gelişen neovaskülarizasyonda artmış ekspresyonu gösterilmiş olan prostat spesifik membran antijene (PSMA) karşı geliştirilen üre bazlı antikörlerin Galyum 68 (Ga-68) adlı radyonüklid ile işaretlenmesi sayesinde pozitron emisyon tomografi (PET) ajanı olarak kullanılmaya başlanmış olup prostat kanseri evrelemesinde, tedaviye yanıtı değerlendirmesinde kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda bu ajanın birçok tümöral dokuda da artmış ekspresyonu gösterilmiştir.

Çalışmamızın amacı; yeni bir teknoloji olan PET/BT'ye göre simultane çekim, rezolüsyon gücü, daha az radyasyona maruziyet gibi avantajları olan PET/MR cihazıyla ⁶⁸Ga -PSMA görüntüleme yapılan hastaların postoperatif patoloji sonucu tespit edilen grade'i ile PET görüntülerinde ölçülen semikantitatif bir değer olan standart uptake değeri (SUV) arasındaki korelasyonu ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Beyin Tümörlerine Giriş

Beyin tümörleri santral sinir sistemindeki (SSS) farklı birçok hücreden köken alabilen veya vücudun diğer bölgelerindeki primer tümörün metastazıyla (örn: akciğer kanseri, malign melanom, meme kanseri, v.s.) meydana gelebilen geniş bir tümör ailesidir. Erişkinde en sık görülen beyin tümörü metastazlar olup vakaların yarısından fazlasını oluşturur.

Glioma histolojik olarak normal glial hücrelere (astrozit, oligodentriosit, ependimal hücre) benzeyen tümörlere verilen addır. Grade I tümörler benign iken grade II-IV tümörler maligndir. Grade I 'de mitotik aktivite, II'de proliferatif potansiyel düşük olmakla birlikte II parankimi infiltre edebilir, upgrade yapabilir. III yüksek mitotik aktiviteli tipik hücre ve nükleus içerir. IV yüksek proliferatif aktivite, atipi, nekrotik alanlar, mikrovasküler proliferasyon ve vasküler trombozlar içerir. Önceden yavaş büyüyen grade I, II tümörler düşük grade'li gliomalar olarak tanımlanırken artık bu grubun oldukça heterojen olup değişik biyolojik özellikleri, prognozları, tedavileri olduğundan DSÖ tarafından bu tanımlama artık önerilmemektedir (1).

2.2 Glial Tümör Epidemiyolojisi

Erişkinde primer beyin ve sinir sistemi tümörlerinin ABD'deki sıklığı 100000 de 29 (2) olup her yıl 89000 primer beyin tümörü tanısı konulmaktadır. Gliomalar SSS'nin tanı alan primer tümörlerinin %40'ını oluşturur. Tümörlerin tipi ve grade'i yaşa göre değişkenlik gösterip adölesan ve genç yaş grubunda özellikle düşük grade'li primer beyin tümörü metastazlardan daha sık görülür. 30-40 yaş üzerinde metastazların sıklığı artıp vakaların yarısını oluşturur. Glioblastoma erişkinlerde en sık görülen primer malign beyin tümörüdür.

Çoğu primer beyin tümörü sporadik olsa da Nörofibromatozis, Li-Fraumeni gibi nadir sendromik vakalarda sıklığı artabilir. Tanımlanan tek risk faktörü iyonizan radyasyona maruziyettir.

2.3 Genetik Parametreler

İzositrat dehidrogenaz (IDH) 1-2: IDH sitrik asit siklusunda isositrattan alfa-ketoglutarat ve NADP'den NADPH dönüşümünü yapan enzim olup hücrenin oksidatif stresten korunmasında önemli rol oynar (3). IDH1 (kodon R132) sitozolik, IDH2 (kodon R172) mitokondrialdir (4). Mutasyonların çoğu 132. pozisyondaki arginin yerine histidin (R132H) veya 172. pozisyondaki arginin yerine lisin (R172K) gelmesiyle olur. Tüm mutasyonlar enzimin substrat tanıma bölgesinde olup enzimin aktif kısmında önemli değişime neden olur. Mutasyon sonucunda alfa-ketoglutarat'tan 2-hidroksiglutarat (2-HG)'a oluşur (5).

Tüm diffüz glial tümörlerde tanı amacıyla bakılmalıdır. Ayrıca infiltre astrositomları reaktif gliozisten ayırmaya yarar. Mutasyon olmayan vakalar wildtype olarak isimlendirilir.

Mutasyon grade II, III diffüz astrositik ve oligodendriogial tümörlerin çoğunda olup iyi prognoz göstergesidir (4,6). IDH-wildtype tümörler düşük grade (LGG) bile olsa glioblastom gibi seyir gösterir. TP53 mutasyonu ile birlikte astrositomalarda, 1p19q mutasyonu ile oligodendriogliomalarda bulunur (3,6). Çoğu glioblastomalarda bu mutasyon görülmez.

Mutant grade II ve III vakalar tek lobda lokalize olup (7), LGG'ler frontal lobda özellikle lateral ventrikülün rostral ucunda yerleşim gösterir (6). MR'da kontrastlanmayan, büyük, keskin sınırlı, homojen intensitede lezyon olarak görülürler.

IDH mutasyonu MR spektroskopide tespit edilebilen bir onkometabolit olarak değerlendirilen, tümör progresyonu ve tedaviye yanıt biyomarkeri olan R(-)-2-HG birikimine neden olur. Normalde tespit edilemeyecek kadar düşük miktarda bulunan 2-HG mutant vakalarda tespit edilecek seviyeye çıkar (8).

Florodeoksiglukoz (FDG) uptake'inde mutasyonu olan ve olmayan vakalar arasında fark bulunamamıştır (9).

1p/19q Kodelesyonu: Kromozom 1'in kısa kolu, 19'un uzun kolu tümör supressör genler taşırlar. Mutant vakaların %60-90'ında bulunan 19q delesyonu ile beraber veya

tek başına 1p delesyonu oligodendriogliomalar için temel belirteçtir (10). Oligodendrioglial tümörlerin tanımlayıcı özelliği olup sağkalım ve tedaviye yanıtın iyi olacağının göstergesidir. Oligodendroglial diferansiyasyon gösteren tüm tümörlerde bu kodelesyon araştırılmalı ancak TP53 veya ATRX mutasyonu gösteren IDH-mutant astrositik tümörlerde çalışılması gerekmez.

Bu kodelesyonu olan anaplastik oligodendriogliomalarda RT'ye ek vinkristin, prokarbazin ve lomustin artık standart tedavi olarak kabul edilmektedir. Bu kombinasyonun LGG'lerde de etkili olduğu gösterilmiştir (11,12).

IDH1/IDH2 mutant, DNA hipermetile, 1p19q kodelesyonlu vakalar (yani oligodendriogliomalar) iyi prognozlu olup ortalama sağkalım 7 yıldır. IDH1/IDH2 mutant, DNA hipermetile, 1p19q kodelesyonu yerine ATRX ve TP53 mutant vakalar (yani astrositomalar) GBM ve oligodendriogliomalar arasında orta bir prognoza sahip olup ortalama sağkalımları 5 yıldır. IDH1/IDH2-wildtype, sağlam 1p/19q kromozomlu vakalar ise grade'den bağımsız olarak kötü prognoza sahiptirler; bunların bazıları LGG bile olsa 'per-GBM' gibi davranıp ortalama sağkalımları 1,7 yıldır (13). Sadece 1. veya 19. kromozomda delesyonu olan vakalarda prognoz 1p19q kodelesyonlu vakalar gibi iyi değildir (14).

Alfa-Talasemi/Mental Retardasyon Sendrom X'e Bağlı (ATRX) Mutasyon: Kromatin regülatör gen mutasyonu olup ATRX için nükleer boyanmanın olmaması mutasyonun olduğunu gösterir. IDH1/2 ve TP53 mutasyonu ile yakın bağlantı gösterir. Diffüz astrositomların çoğunda bulunur.

TP53 Mutasyonu: IDH-mutant astroitomların çoğunda bulunan TP53 genindeki anlamsız mutasyondur.

H3 K27M Mutasyonu: H3F3A veya HIST1H3B/C genleri tarafından kodlanan histon 3.1 ve histon 3.3'teki mutasyonlar pons, talamus, spinal kord yerleşimli çoğu diffüz gliomalarda özellikle çocuklarda bulunur. Daha sık görülen H3F3A çocuk glioblastom vakalarında da bulunup kötü prognoz göstergesidir. H3F3A mutasyonu intrinsik pontin gliomalarda %78, beyin sapı dışı GBM'de ise %22 vakada tespit edilmiş (15).

BRAF Alterasyonu: Piloitik astrositom, pilositik ksantoastrositom, gangliogliom vakalarında görülür.

RELA Füzyonu: Çocukluk çağı supratentorial ependimomların % 70'inde bulunur.

O(6)-Metilguanin-DNA metiltransferaz (MGMT) Mutasyonu: Kromozom 10q26'da bulunan DNA tamir enzimidir (16). Kanserli hücrede fazla olursa alkilleyici kemoterapinin etkisini azaltır. Promoter metilasyonu MGMT ekspresyonunu azaltıp (epigenetik sessizlik) DNA hasarına ve tamirde azalmaya neden olup hücre ölümü ile sonuçlanır. Bu da mutasyonlu tümörün alkilleyici ajanlara duyarlılığı artırır.

Kural olarak IDH-mutant tümörlerde MGMT promoter metilasyonu olur (17-19) ve glioblastom vakalarının yaklaşık %50'sinde tespit edilir; temozolomide yanıtın iyi olacağını gösterir (16).

Tam bir fikirbirliği olmasada mutant vakaların sol hemisferde, temporal lobda daha sık yerleşim gösterdiğini ortaya koyan çalışmalar vardır (20). Konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile fark olmadığını gösteren çalışmalar olsa da metilasyon olan vakalarda mikst noduler kontrastlanmanın, olmayanlarda ise rim kontraslanmanın daha fazla olduğunu tespit eden çalışmalar da vardır (21-23). Metilasyonlu vakalarda apperent diffusion coefficient (ADC) değeri ve serebral kan volümü (rCBV) daha düşük; 11C metiyonin (MET) uptake'i daha yüksektir (24).

Telomeraz Reverse Transkriptaz (TERT): Proliferatif potansiyel devamlılığını sağlayan telomerazın ekspresyonundan sorumlu olan telomeraz reverse transkriptazı kodlayan genidir. IDH wild-type, 1p/19q kodelesyonu olmayan çoğu GBM, GBM-benzeri LGG'lerde tespit edilmiş (25). En kötü prognozlu LGG'ler sadece TERT mutasyonu pozitif olan vakalar olup prognozun grade IV tümörlere benzeyeceğini gösteren bir belirteçtir (25). TERT'in MGMT metilasyonlu vakalarda temozolomide iyi yanıt ve uzamış sağkalımı gösterdiği ancak MGMT metilasyonu olmayan vakalarda prognozu kötü olacağını gösterdiğini ortaya koyan çalışmalar vardır (26).

Not Otherwise Specified (NOS): 2016 DSÖ sınıflamasında yeni olarak tanımlanmıştır. Tam entegre histopatolojik ve moleküler testlerin yapılamadığı veya

yetersiz olduğu durumlarda kullanılır. Kullanımı genellikle önerilmemekle birlikte tümörün daha ileri incelemesi gerekebileceğini belirten bir uyarı olarak eklenebilir. Bu lezyonların tam patolojik, genetik, klinik tanımlaması yapılmamış olup sınıflamanın yapılabilmesi için daha ileri testlere ihtiyaç vardır. 2016 DSÖ sınıflama revizyonu testin uygulandığı ancak sonucun tanısal olmadığı durumlarda Not Elsewhere Classified (NEC) kullanımını önermiştir.

Grade II, III, IV gliomlar 5 moleküler gruba ayrılmıştır:

1. Triple pozitif (TERT, IDH, 1p/19q kodelesyon)
2. TERT ve IDH mutant
3. IDH mutant
4. Triple negatif
5. TERT mutant

Bu moleküler belirteçler tümör grade'i, yaş ve klinik seyirle ilişkili olup grade II ve III tümörlerde en sık tek başına IDH mutasyonu (%45 vaka) görülürken %74 glioblastomda sadece TERT mutasyonu olur. Sadece TERT mutant vakalar en kötü klinik seyirli olanlardır.

2.4 Glial Tümör Sınıflaması

Modern glioma sınıflaması Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından ilk kez 1979 yılında tanımlanmış olup en sonuncusu 2016 yılında olmak üzere 4 kez revize edilmiştir (**TABLO 1**). Son 20 yılda yapılan çalışmalar tümörögenезisin genetik temelini tümör sınıflamasıyla ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur (27). Bazı gen mutasyonlu vakaların daha iyi prognoza sahip olup bazılarının ise adjuvan KT'ye iyi yanıtın olduğunun ortaya konmasıyla moleküler markerların histopatolojiden daha fazla prognostik önemi olduğu ortaya çıkmıştır (28-40).

Histolojik-moleküler sınıflamanın yalnızca histolojik olarak yapılan sınıflamaya göre daha üstün olduğuna dair giderek artan bilgiler ışığında santral sinir sistemi tümör

sınıflamasında bazı değişikler yapıp 2007 yılında yayımlanan 4. edition'a bir update olan 2016 yılında 4. edition DSÖ SSS Tümör Sınıflaması yayınlandı. Yeni sınıflamada ilk kez tümör tanımlamada histolojiye ek olarak moleküler parametreleri tanımlamıştır (**TABLO 2, 3**). Bu genetik değişikliklerden bazıları 2007 sınıflamasında da bilinmesine rağmen o zamanki bilgiler sınıflamada kullanmaya yeterli değildi. 2014'de Haarlem'de yapılan Uluslararası Nöropatoloji Grubu'nun toplantısında moleküler bulguların tümör tanısında nasıl kullanılacağı kılavuzu yayınlanmış olup 2016 sınıflamasındaki büyük değişim için zemin hazırlamıştır (41).

Moleküler parametrelerin eklenmesi özellikle diffüz astrositom olarak gruplanan astrositik ve oligodendrioglial tümör sınıflamasını etkilemiştir (**ŞEKİL 1**). 2007 sınıflaması astrositik tümörlerinin klinik gidişlerinin aynı veya farklı olduğunu dikkate almadan tüm tümörleri astrositik ve oligodendrioglial fenotip olarak ayırmıştır (1).

Fenotipik ve genotipik özelliklerin sınıflamada beraber kullanımı tanıya objektivite kazandırmış olup bu sayede prognoz ve tedavi yanıtını daha iyi öngörüp hasta yönetimini iyileştireceği düşünülmektedir. Gliomalar çok farklı gruplardan oluşan primer SSS tümörlerini kapsayıp geleneksel sınıflama köken aldıkları glial hücrelere tümör hücrelerinin mikroskobik benzerliklerine göre yapılmaktadır. Ana gruplar infiltratif ve diffüz olmayan gliomalardır.

Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumours			
Diffuse astrocytoma, IDH-mutant	9400/3		
Gemistocytic astrocytoma, IDH-mutant	9411/3		
Diffuse astrocytoma, IDH-wildtype	9400/3		
Diffuse astrocytoma, NOS	9400/3		
Anaplastic astrocytoma, IDH-mutant	9401/3		
Anaplastic astrocytoma, IDH-wildtype	9401/3		
Anaplastic astrocytoma, NOS	9401/3		
Glioblastoma, IDH-wildtype	9440/3		
Giant cell glioblastoma	9441/3		
Gliosarcoma	9442/3		
Epithelioid glioblastoma	9443/3		
Glioblastoma, IDH-mutant	9445/3*		
Glioblastoma, NOS	9440/3		
Diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant	9385/3*		
Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	9450/3		
Oligodendroglioma, NOS	9450/3		
Anaplastic oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	9451/3		
Anaplastic oligodendroglioma, NOS	9451/3		
Oligoastrocytoma, NOS	9382/3		
Anaplastic oligoastrocytoma, NOS	9382/3		
Other astrocytic tumours			
Pilocytic astrocytoma	9421/1		
Piloxyoid astrocytoma	9425/3		
Subependymal giant cell astrocytoma	9384/1		
Pleomorphic xanthoastrocytoma	9424/3		
Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma	9424/3		
Ependymal tumours			
Subependymoma	9383/1		
Myxopapillary ependymoma	9394/1		
Ependymoma	9391/3		
Papillary ependymoma	9393/3		
Clear cell ependymoma	9391/3		
Tanycytic ependymoma	9391/3		
Ependymoma, RELN fusion-positive	9396/3*		
Anaplastic ependymoma	9392/3		
Other gliomas			
Chordoid glioma of the third ventricle	9444/1		
Angiocentric glioma	9431/1		
Astroblastoma	9430/3		
Choroid plexus tumours			
Choroid plexus papilloma	9390/0		
Atypical choroid plexus papilloma	9390/1		
Choroid plexus carcinoma	9390/3		
Neuronal and mixed neuronal-glia tumours			
Dysembryoplastic neuroepithelial tumour	9413/0		
Gangliocytoma	9492/0		
Ganglioglioma	9505/1		
Anaplastic ganglioglioma	9505/3		
Dysplastic cerebellar gangliocytoma (Lhermitte-Duclos disease)	9493/0		
Desmoplastic infantile astrocytoma and ganglioglioma	9412/1		
Papillary glioneuronal tumour	9509/1		
Rosette-forming glioneuronal tumour	9509/1		
Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumour			
Central neurocytoma	9506/1		
Extraventricular neurocytoma	9506/1		
Cerebellar liponeurocytoma	9506/1		
Paraganglioma	8693/1		
Tumours of the pineal region			
Pineocytoma	9361/1		
Pineal parenchymal tumour of intermediate differentiation	9362/3		
Pineoblastoma	9362/3		
Papillary tumour of the pineal region	9395/3		
Embryonal tumours			
Medulloblastomas, genetically defined			
Medulloblastoma, WNT-activated	9475/3*		
Medulloblastoma, SHH-activated and TP53-mutant	9476/3*		
Medulloblastoma, SHH-activated and TP53-wildtype	9471/3		
Medulloblastoma, non-WNT/non-SHH	9477/3*		
Medulloblastoma, group 3			
Medulloblastoma, group 4			
Medulloblastomas, histologically defined			
Medulloblastoma, classic	9470/3		
Medulloblastoma, desmoplastic/nodular	9471/3		
Medulloblastoma with extensive nodularity	9471/3		
Medulloblastoma, large cell / anaplastic	9474/3		
Medulloblastoma, NOS	9470/3		
Embryonal tumour with multilayered rosettes, C15MC-altered	9478/3*		
Embryonal tumour with multilayered rosettes, NOS	9478/3		
Medulloepithelioma	9501/3		
CNS neuroblastoma	9500/3		
CNS ganglioneuroblastoma	9490/3		
CNS embryonal tumour, NOS	9473/3		
Atypical teratoid/rhabdoid tumour	9508/3		
CNS embryonal tumour with rhabdoid features	9508/3		
Tumours of the cranial and paraspinal nerves			
Schwannoma	9560/0		
Cellular schwannoma	9560/0		
Plexiform schwannoma	9560/0		

Melanotic schwannoma	9560/1	Osteochondroma	9210/0
Neurofibroma	9540/0	Osteosarcoma	9180/3
Atypical neurofibroma	9540/0		
Plexiform neurofibroma	9550/0	Melanocytic tumours	
Perineurioma	9571/0	Meningeal melanocytosis	8728/0
Hybrid nerve sheath tumours		Meningeal melanocytoma	8728/1
Malignant peripheral nerve sheath tumour	9540/3	Meningeal melanoma	8720/3
Epithelioid MPNST	9540/3	Meningeal melanomatosis	8728/3
MPNST with perineurial differentiation	9540/3		
		Lymphomas	
Meningiomas		Diffuse large B-cell lymphoma of the CNS	9680/3
Meningioma	9530/0	Immunodeficiency-associated CNS lymphomas	
Meningothelial meningioma	9531/0	AIDS-related diffuse large B-cell lymphoma	
Fibrous meningioma	9532/0	EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma, NOS	
Transitional meningioma	9537/0	Lymphomatoid granulomatosis	9766/1
Psammomatous meningioma	9533/0	Intravascular large B-cell lymphoma	9712/3
Angiomatous meningioma	9534/0	Low-grade B-cell lymphomas of the CNS	
Microcystic meningioma	9530/0	T-cell and NK/T-cell lymphomas of the CNS	
Secretory meningioma	9530/0	Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive	9714/3
Lymphoplasmacyte-rich meningioma	9530/0	Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative	9702/3
Metaplastic meningioma	9530/0	MALT lymphoma of the dura	9699/3
Chordoid meningioma	9538/1		
Clear cell meningioma	9538/1	Histiocytic tumours	
Atypical meningioma	9539/1	Langerhans cell histiocytosis	9751/3
Papillary meningioma	9538/3	Erdheim-Chester disease	9750/1
Rhabdoid meningioma	9538/3	Rosai-Dorfman disease	
Anaplastic (malignant) meningioma	9530/3	Juvenile xanthogranuloma	
		Histiocytic sarcoma	9755/3
Mesenchymal, non-meningothelial tumours		Germ cell tumours	
Solitary fibrous tumour / haemangiopericytoma**		Germinoma	9064/3
Grade 1	8815/0	Embryonal carcinoma	9070/3
Grade 2	8815/1	Yolk sac tumour	9071/3
Grade 3	8815/3	Choriocarcinoma	9100/3
Haemangioblastoma	9161/1	Teratoma	9080/1
Haemangioma	9120/0	Mature teratoma	9080/0
Epithelioid haemangiopericytoma	9133/3	Immature teratoma	9080/3
Angiosarcoma	9120/3	Teratoma with malignant transformation	9084/3
Kaposi sarcoma	9140/3	Mixed germ cell tumour	9085/3
Ewing sarcoma / PNET	9064/3		
Lipoma	8850/0	Tumours of the sellar region	
Angiolipoma	8861/0	Craniopharyngioma	9350/1
Hibernoma	8890/0	Adamantinomatous craniopharyngioma	9351/1
Liposarcoma	8850/3	Papillary craniopharyngioma	9352/1
Desmoid-type fibromatosis	8821/1	Granular cell tumour of the sellar region	9582/0
Myofibroblastoma	8825/0	Pituicytoma	9432/1
Inflammatory myofibroblastic tumour	8825/1	Spindle cell oncocytoma	8290/0
Benign fibrous histiocytoma	8830/0		
Fibrosarcoma	8810/3	Metastatic tumours	
Undifferentiated pleomorphic sarcoma / malignant fibrous histiocytoma	8802/3		
Leiomyoma	8890/0		
Leiomyosarcoma	8890/3		
Rhabdomyoma	8900/0		
Rhabdomyosarcoma	8900/3		
Chondroma	9220/0		
Chondrosarcoma	9220/3		
Osteoma	9180/0		

TABLO 1: 2016 DSÖ SSS Tümör Sınıflaması

<i>Diffuse astrocytic and oligodendroglioma tumors</i>	<i>Other astrocytic tumors</i>
Diffuse astrocytoma, <i>IDH</i> mutant	Pilocytic astrocytoma
Gemistocytic astrocytoma, <i>IDH</i> mutant	Pilomyxoid astrocytoma
Fibrillary astrocytoma	Subependymal giant cell astrocytoma
Protoplasmic astrocytoma	Pleomorphic xanthoastrocytoma
Diffuse astrocytoma, <i>IDH</i> wild-type	Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma
Diffuse astrocytoma, NOS	
	<i>Ependymal tumors</i>
Anaplastic astrocytoma, <i>IDH</i> mutant	Subependymoma
Anaplastic astrocytoma, <i>IDH</i> wild-type	Myxopapillary ependymoma
Anaplastic astrocytoma, NOS	Ependymoma
	Cellular ependymoma
Glioblastoma, <i>IDH</i> wild-type	Papillary ependymoma
Giant cell glioblastoma	Clear cell ependymoma
Gliosarcoma	Tanyctic ependymoma
Epithelioid glioblastoma	Ependymoma, <i>RELA</i> fusion positive
Glioblastoma, <i>IDH</i> mutant	Anaplastic ependymoma
Glioblastoma, NOS	
Gliomatosis cerebri	<i>Other gliomas</i>
Diffuse midline glioma, H3-K27M mutant	Chordoid glioma of the third ventricle
Oligodendroglioma <i>IDH</i> mutant and 1p/19q codeleted	Angiocentric glioma
Oligodendroglioma, NOS	Astroblastoma
Anaplastic oligodendroglioma, <i>IDH</i> mutant and 1p/19q codeleted	
Anaplastic oligodendroglioma, NOS	<i>Mixed neuronal-glial tumors</i>
	Ganglioglioma
Oligoastrocytoma, NOS	Anaplastic ganglioglioma
Anaplastic oligoastrocytoma, NOS	Desmoplastic infantile astrocytoma and ganglioglioma
	Papillary glioneuronal tumor
	Rosette-forming glioneuronal tumor
	Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor

TABLO 2: 2007 ve 2016 DSÖ SSS tümör sınıflaması arasındaki farklar

Formulating concept of how CNS tumor diagnoses are structured in the molecular era
Major restructuring of diffuse gliomas, with incorporation of genetically defined entities
Major restructuring of medulloblastomas, with incorporation of genetically defined entities
Major restructuring of other embryonal tumors, with incorporation of genetically defined entities and removal of the term “primitive neuroectodermal tumor”
Incorporation of a genetically defined ependymoma variant
Novel approach distinguishing pediatric look-alikes, including designation of novel, genetically defined entity
Addition of newly recognized entities, variants and patterns
IDH-wildtype and IDH-mutant glioblastoma (entities)
Diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant (entity)
Embryonal tumour with multilayered rosettes, C19MC-altered (entity)
Ependymoma, RELN fusion-positive (entity)
Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor (entity)
Anaplastic PXA (entity)
Epithelioid glioblastoma (variant)
Glioblastoma with primitive neuronal component (pattern)
Multinodular and vacuolated pattern of ganglion cell tumor (pattern)
Deletion of former entities, variants and terms
Gliomatosis cerebri
Protoplasmic and fibrillary astrocytoma variants
Cellular ependymoma variant
“Primitive neuroectodermal tumour” terminology
Addition of brain invasion as a criterion for atypical meningioma
Restructuring of solitary fibrous tumor and hemangiopericytoma (SFT/HPC) as one entity and adapting a grading system to accommodate this change
Expansion and clarification of entities included in nerve sheath tumors, with addition of hybrid nerve sheath tumors and separation of melanotic schwannoma from other schwannomas
Expansion of entities included in hematopoietic/lymphoid tumors of the CNS (lymphomas and histiocytic tumors)

TABLO 3: 2016 DSÖ SSS tümör sınıflamasındaki major değişiklikler

2.4.1 Diffüz Astrositik ve Oligodendriogial Tümörler (Diffüz Glioma)

Önceden astrositom, oligodendriogliom, oligoastrostitom olarak ayrı ayrı sınıflandırılan bu tümörler 2016 DSÖ sınıflamasında diffüz infiltratif glial tümörleri büyüme patenlerine, davranışlarına ve IDH 1-2 mutasyonlarına dayanarak diffüz infiltre tümörler olarak tek başlık altında sınıflandırılmıştır. Daha belirgin sınırlı büyüme paternine sahip olup IDH mutasyonu yerine BRAF (pilositik astrositom, pleomorfik ksantoastrostitom) veya TSC1/TSC2 mutasyonu (subependimal dev hücreli astrositom) olanlar bu grupta sınıflandırılmamaktadır.

Özellikle erişkinde en sık primer SSS neoplazmidir. Avrupa’da her yıl 27000 malign glial tümör, 1000 malign ependimal tümör tanı almakta olup en sık rastlanan glial tümörler glioblastome multiforme (vakaların %50’si) ve anaplastik gliomdur (vakaların %10’u) (RARECAREnet,2017). Erkeklerde daha sık görülür. Yaşla sıklığı artıp pik yaşı 65-79’dur (42). En yüksek insidans Kuzey Avrupa, İngiltere ve İrlanda’da olup en düşük insidans Güney ve Batı Avrupa’dadır.

Prognoz genelde kötü olup ilk tedavi seçeneği tüm histotiplerde cerrahidir. 5 yıllık sağkalım astrositik tümörlerde %14,5 oligodendriogiallerde %54,5’tir.

Medikal iyonizan radyasyonun glial tümör gelişimi üzerine pozitif etkisi olmadığı sonucuna varan epidemiyolojik çalışmalar olsa da daha yakın tarihli ve daha geniş kohortla yapılan çalışmalar çocukluk ve adölesan çağda yapılan BT dozu ile orantılı bir şekilde beyin tümörü riskinin ikiye katlandığını göstermiştir (43, 44). Elektronik işle çalışanlarda, petrol ile ilgili organik kimyasallara maruz kalanlarda, pasif sigara içicilerinde risk artışı gösteren çalışmalar da mevcuttur (45, 46). 10 yıldan, 897 saatten daha uzun süre cep telefonu kullanımının glioma ve temporal tümör riskini arttırdığı gösterilip (47, 48) 2011’de DSÖ’nün cep telefonundan yayılan eletromanyetik radyasyonu “olası insan karsinojeni” olan Grup 2B olarak sınıflamasına rağmen bu konu halen tartışmalıdır. Ailesel geçiş %5 vakada bildirilmiştir (49).

Mitotik aktivite, mikrovasküler proliferasyon ve nekroz olup olmamasına göre grade belirlenir (WHO Grade II, III, IV) (1, 50).

Yapılan çalışmalarda IDH1/IDH2 rekürrent nokta mutasyonlarının grade II ve III diffüz astrositom, oligodendriogliom, oligoastrositom ve sekonder glioblastomalarda sıklığının yüksek olduğunu göstermiş olup (51-53)bu mutasyonun klinik seyri de etkilediği ortaya konmuştur (**TABLO 4**) (54, 55). Daha sonra yapılan çalışmalarda IDH1/IDH2 mutasyonları ile 1p/19q kodelesyonu arasında yakın ilişki tespit edilip IDH mutasyonu olan grupta da moleküler analizlerle alt gruplama yapılmıştır (Örn: 1p/19q kodelesyon ve TERT promoter mutasyonu olanlar, ATRX ve TP53 mutasyonu olanlar) (42). Tümör histolojik olarak astrositom görüntüsünde olsa bile 1p/19q delesyonunun olması tanının oligodendriogliom olarak değişmesine neden olup bunun tersi durum da mümkündür.

2.4.1.1 Diffüz Astrositom-Anaplastik Astrositom

Astrositik tümörler; uzun, irregüler, hiperkromatik çekirdekli, glial fibriler asidik proteini (GFAP) boyaması pozitif, eozinofilik sitoplazmalı hücrelerden oluşur.

Grade II tümörlerde mitoz, nekroz, nükleer atipi ve mikrovasküler proliferasyon görülmezken grade III tümörlerde nükleer atipi ve artmış mitotik aktivite görülür (1). Anaplastik astrositomlar genelde daha düşük grade'li tümörlerden gelişip glioblastoma transforme olabilirler.

Protoplazmik ve fibriler astrositom varyantları artık kullanılmamakta olup sadece gemisitositik astrositom diffüz astrositom, IDH-mutant varyantı olarak kalmıştır. Önceden bazı gliomlarda bir büyüme pateni olarak kabul edilen gliomatozis serebri de yeni sınıflamada kullanılmamaktadır.

Grade II ve III tümörlerin olup herbiri IDH-mutant, IDH-wildtype ve NOS olarak alt gruplara ayrılır. IDH1/2 NADP-bağımlı isositrat dehidrogenaz'ı kodlayan gen olup grade II çoğu (%70-80) glial tümörlerde (diffüz astrositom, oligodendriogliom, oligoastrositom) bu mutasyonlar bulunup gliozis ve diffüz glioma ayırırında önemli rol oynarlar (56). Gliomatogenezisin erken bir bulgusu olup düşük grade gliomalarda

tespit edilen IDH1 mutasyonu %75 sıklıkla astrositom ve oligoastroitomlardaki en sık tek gen değişikliğidir (57). %55-80 grade III oligodendriogliom ve astrositom vakasında IDH1 mutasyonu görülür (58). Glial tümörlerde IDH2 mutasyonu daha az sıklıkta bulunur. Yüksek grade'li tümörlerde bu mutasyonların tespit edilmesi bu tümörlerin daha düşük grade'li prekürsörlerden geliştiğinin bir göstergesidir (59, 60). Nadir görülen IDH-wildtype'ların (R132H IDH1 protein mutant ancak IDH1 kodon 132 ve/veya IDH kodon 172 negatif) mutlaka gangliogliom gibi düşük grade tümörlerden ve IDH-wildtype glioblastomlardan ayırımı yapılmalıdır.

Prognostik olarak ATRX ekspresyonu olmayan intermediate, IDH-mutant 1p/19 kodelasyonlu iyi ve IDH-wildtype kötü prognozlu olmak üzere 3'e ayrılır. Eski çalışmalar grade II diffüz astrositom ile grade III anaplastik astrositom arasında anlamlı prognoz farkı olduğunu göstermiş olsa da (61) bazı yeni çalışmalar IDH-mutant olan bu iki grup arasında belirgin prognostik farklılık tespit edilmemiştir (62, 63).

IDH-mutant diffüz astrositom; en sık serebral hemisferlerde olup selülaritesi, atipisi artmış tümörler olup nekroz, endotelyal proliferasyon ve mitoz olmaz. 30'lu yaşlarda pik yapar. Ortalama yaşam süresi 11 yıl olup upgrade gösterebilir (64). Gemistositik astrositomlar bu grubun histopatolojik varyantı olup diğer grade II astrositomlarla karşılaştırıldığında daha kötü prognaza sahiptir.

IDH-wildtype diffüz astrositom; nadir olup 2016 sınıflamasındaki geçici bir başlık olarak sınıflandırılır. Bazıları gliomatozis serebri pateni gösterir.

IDH-mutant anaplastik astrositom; daha belirgin artmış selülarite, atipi, hiperkromazi göstermelerinin yanında mitoz da görülür. Bazılar gemistositik hücreler içerirken diğerleri daha fibrilerdir. Ortalama sağ kalım 10 yıla yakındır (64).

IDH-wildtype anaplastik astrositom; anaplastik astrositomların %20 'sini oluşturur. IDH-wildtype glioblastom veya H3 K27M-mutant gliomalarla benzer moleküler özellikler gösterip daha agresif davranış sergileyebilirler.

2.4.1.2 Pediatrik Diffüz Gliom

Eskiden seyir farklılıkları olmasına rağmen pediatrik ve erişkin diffüz gliomalar benzer histolojik özellikleri nedeniyle beraber gruplanırdı. Ancak farklı genetik anomalilerin keşfedilmesiyle bunlar ayrılmaya başlandı (65-67). Eskiden diffüz intrinsik pontin glioma olarak bilinen tümör diffüz midline glioma, H3 K27M-mutant olarak adlandırılmaktadır. Astrositik morfolojide diffüz tümörlerdir. Pons, talamus ve spinal kordda yerleşir. Çoğu vaka mitoz, nekroz ve mikrovasküler proliferasyon içerdiğinden grade IV olarak sınıflandırılır. Genelde genç yaşta görülür.

2.4.1.3 Oligodendriogliom

Perinükleer halosu olan yuvarlak çekirdekli, dallı, kalifiye damarlı tümörlerdir.

Genelde frontal, temporal, parietal loblarda subkortikal alanda yerleşip diffüz, infiltratif büyüme gösterirler (68). Astrositomun aksine çevre parankimle arasında fark edilebilir keskin bir sınır genelde olur.

Oligodendrioglioma ve anaplastik oligodendriogliom tanısı için IDH mutasyonu ile beraber 1p ve 19q tam kol delesyonu olmalıdır. 1p/19q kodelesyonu radyoterapi ve kemoterapiye artmış duyarlılığın bir göstergesidir (69). IDH mutant, 1p/19q-kodelesyonlu oligodendrogliomlar astrositomlardan daha iyi prognoza sahipler.

Oligodendroglioma grade II; perinükleer halolu yuvarlak nukleuslu hücreler ve dallanan kapiller patern içerirler. Çoğunlukla frontal ve temporal loblarda yerleşip beyaz cevheri infiltre eder.

Anaplastik oligodendrogliom grade III; genelde oligodendrogliyal hücrelere benzeyen hücrelerden oluşup fokal veya diffüz olarak malignite kriterleri taşıyan alanlar içerir. Artmış selülarite, pleomorfizm, yüksek mitotik indeks ve mikrovasküler proliferasyon içerirler.

Grade II ve III arasındaki prognoz farkı henüz çok net anlaşılmamıştır.

2.4.1.4 Oligoastrozitom NOS

2016 sınıflamasındaki genetik testler sayesinde önceden histolojik olarak mikst olarak tanımlanan bu tümörlerin neredeyse tamamı astrozitom veya oligodendriogliom olarak sınıflandırılıp oligoastrozitom tanısı kullanımı artık önerilmemektedir. Genetik testlerin uygulanmadığı veya sonuçsuz olduğu durumlarda kullanılan geçici bir başlık olsa da literatürde fenotip ve genotip olarak gerçek oligoastrozitom vakaları da tanımlanmıştır (70-73).

Tümörün aynı bölgesinde oligodendrioglial ve gemisitositik astroitik komponent bulunur. Oligodendriogliomlardan farklı olarak GFAP boyaması pozitif alanlar içerir.

2.4.1.5 Glioblastom

Erişkinde en sık görülen primer malign beyin tümörü olup gliomaların %46'sını oluşturur (74).

Hüresel polimorfizm, nükleer atipi, belirgin mitotik aktivite, vasküler tromboz ve asıl bulgu olarak mikrovasküler proliferasyon ve nekroze alanlar içerirler. Bölgesel heterojenite ve oldukça invaziv büyüme tipiktir.

VEGF gibi proanjiojenik sitokinlerin artması nedeniyle permeabilitesi, çapı, artmış damarlar, heterojen tümör kan akımı görülür (75, 76). Bazı alanlarda çok fazla kan akımı görülürken bazı alanlarda ise yeterli kan akımı olmayıp hipoksi meydana gelir (77, 78). Permeabilitesi artmış damarlar nedeniyle intravasküler alandan ekstrasvasküler bölgeye sıvı kaçıışı, peritümöral ödem görülür (76, 78, 79). Tüm bu patolojik prosesler MR'da tespit edilip kuantifikasyon da yapılabilir.

Prognozu oldukça kötü olup ortalama sağkalım 14 aydır (80). Hastaların %10'undan daha azı 5 yıllık sağkalım gösterirler (81). Standart tedavi güvenli, geniş cerrahi rezeksiyon sonrası RT ile adjuvan olarak özellikle MGMT promoter mutasyonlu vakalarda temozolomidir (76). Rekürrens durumunda yararı gösterilmiş hiçbir tedavi yoktur (82).

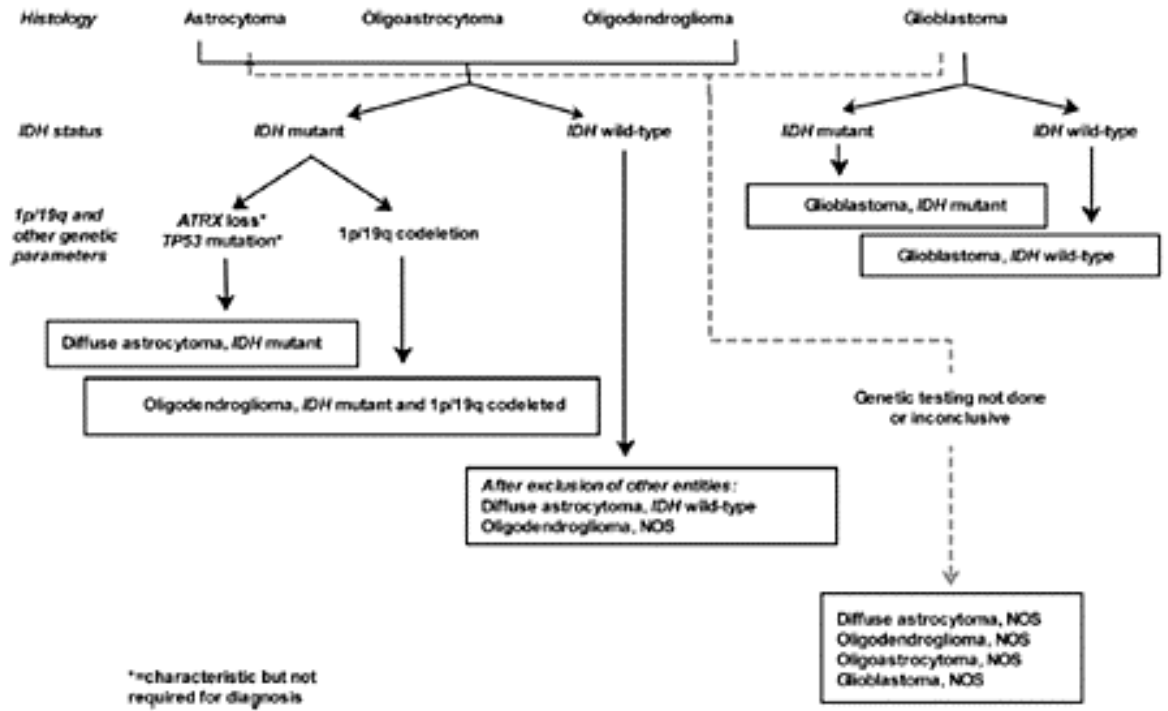
%90 vaka primer veya de novo olarak tanımlanan IDH-wildtype (79, 83) iken %10 vaka IDH mutanttır. IDH-mutant glioblastomalar düşük grade'li diffüz glial tümörlerden gelişen sekonder vakalardır, frontal loba yerleşim gösterirler (79). IDH-wildtype'dan farkı palisading nekroz alanlarının daha az olup oligodendriogial morfolojide daha çok hücre içermesi; daha genç erişkinde görülüp ortalama sağkalımının iki kata kadar daha uzun olmasıdır. IDH-wildtype ise 55 yaş üzerinde görülür, genelde ani klinik başlangıçlı olup lokalizasyon farkı göstermezler. TERT promotor mutasyon, PTEN kaybı, EGFR amplifikasyonu bu grupta olabilir.

2007 4. Edition DSÖ sınıflamasında tanımlanan dev hücreli glioblastom ve gliosarkom varyantlarına 2016'da melanom hücrelerine benzeyen belirgin nükleollü ve eozinofilik sitoplazmalı, veziküler kromatinli hücreleriyle karakterize epiteloid glioblastom da eklenmiştir. Bu üç varyant primer GBM'ler olup IDH mutasyonları yoktur. Epiteloid varyant yüzeysel serebral alan ve diensefalonda yerleşim gösterip genç erişkin vakalarda BRAF V600E mutasyonu daha sık görülür (84-88).

Gliosarkom ekstrakranial metastazı diğer glial tümörlerden daha sık yapar (89, 90). TP53, PTEN, CDKN2A, TERT mutasyonu taşırlar.

Dev hücreli GBM değişik çok çekirdekli dev hücrelerden oluşur. TP53 mutasyonu sıkken EGFR amplifikasyonu nadirdir. POLE mutasyonu taşıyan dev hücreler immün hücreleri infiltre etme eğiliminde olup prognozları daha iyidir (91).

Epiteloid GBM IN11 ekspresyonu taşıyıp BRAF mutasyonu, ODZ3 homozigot delesyonu bulunabilir (92, 93). Primer GBM'de bulunan EGFR amplifikasyonu ve kromozom 10 kaybı bu vakalarda bulunmaz (1).



ŞEKİL 1: Diffüz gliom sınıflamasında histolojik ve moleküler parametrelere dayanan algoritim

Molecular Classification of WHO Grade II and III Diffuse Glioma Characteristics and Associated Prognosis			
Class	Type	Molecular Characteristics	Median survival
1	"Oligodendroglioma"	1p19q codeletion, <i>IDH</i> and <i>TERT</i> mutation	12–14 years
2	"Astrocytoma"	<i>IDH</i> mutation, 95% <i>TP53</i> mutations, 60%–70% <i>ATRX</i> mutations	3–8 years
3	"Glioblastoma"	Loss of 10q, trisomy of 7, <i>TERT</i> mutations	14 months

Note.—*TERT* and *ATRX* mutations are mutually exclusive and have diagnostic value: *TERT* mutations are diagnostic of oligodendroglioma (with 1p19q codeletion) or glioblastoma (without 1p19q codeletion), while *TP53* mutations in the presence of *IDH* mutation are indicative of astrocytoma.

TABLO 4: Grade II ve III diffüz gliomların karakteristik mutasyonları ve ortalama sağkalımları

2.4.2 Diğer Astrositik Tümörler

2016 sınıflaması diffüze göre büyüme sınırları daha belirgin olup indolen seyir göstermeye meyillidir. IDH mutasyonu taşımayıp sık olarak BRAF ve TSC1/TSC2 mutant olmaları bu vakaları diffüz gliomalardan ayırmıştır. Bunlar pilositik astrositom, pilomiksoid astrositom, pleomorfik ksantoastrositom, subependimal dev hücreli astrositom (TSC1/TSC2 mutantlar) ve 2016 sınıflamasına yeni eklenen anaplastik pleomorfik ksantoastrositom (BRAF mutant olanlar) dur.

Pilositik astrositom; yavaş büyüyen, keskin sınırlı genelde kistik tümörlerdir. Çocuk ve genç erişkinde görülür. Pediatrik beyin tümörlerinin %20'sini oluşturur. Serebellar hemisferlerde ve 3. ventrikül çevresinde yerleşir. Rosenthal fibrilleri diğer astrositik gliomalardan ayırımında önemli bir bulgudur. BRAF-KIAA füzyon gen ile ilişkili, 7q34 tanem duplikasyon içerir. %9 oranında bulunan BRAF mutasyonu ekstraserebellar lokalizasyonla ilişkilidir (94). Nöofibromatozis tip 1 vakalarında görülebilir. BT ve MR' da dejeneratif değişiklikler gösteren damarları nedeniyle kontrastlanır (95-97) (yüksek gradeli gliomalar daha farklı bir mekanizma olan mikrovasküler proliferasyon nedeniyle kontrastlanır).

Pleomorfik ksantoastrositom; plemorfik hücreler, eozinofilik granüller cisimcikler, retikülin depozisyonlar içerirler. Meningoserebral alanda yüzeyel yerleşim gösterirler. Epiteloid GBM gibi genelde çocuklarda ve 30 yaş altı erişkinlerde görülür (98). BRAF V600E mutasyonları sık görülüp CDKN2A/B delesyonları da olabilir (99,100). Prognoz genelde iyi olsa da grade III'e progrese olabilir.

Subependimal dev hücreli astrositom (SEGA); genelde lateral ventrikül duvarında yerleşip, yavaş büyüyen benign bir tümördür. Büyük ganglionik hücrelerden oluşur. Tuberosklerozlu vakalarda en sık görülen beyin tümörüdür. Mikst glionöronal immünohistokimyasal fenotipine sahiptirler. mTOR inhibitörü tedavilere (sirolimus, everolimus) yanıt verebilir.

2.4.3 Ependimom

Primer SSS tümörlerinin %3'ünü oluştururlar (101). Her yıl 100 yeni vaka tanı alıp sıklığı erkeklerde %15 daha fazladır. Çocukluk çağında pik yapıp yaşla sıklığı azalır. En sık Kuzey Avrupa'da görülürken sıklığı Batı Avrupa'da en düşük seviyeye iner. 10 yıllık sağkalım pediatrik grupta %64, erişkinde %70-89'dur. Sistemik tedavilerin kanıtlanmış bir yararı yoktur (102).

Düşük grade'li olanlarda ince, dağınık kromatin içeren monomorfik yuvarlak-oval çekirdekli hücreler izlenirken; yüksek grade'li vakaların çekirdekleri irregüler, hiperkromatik ve polimorfik olarak seçilir. Histolojik olarak ana bulgusu perivasküler psödorozet ve ependimal gerçek rozetlerdir.

Yerine, grade'ine ve histolojisine göre sınıflanıp supratentoryal yerleşim ve yüksek grade bağımsız kötü prognoz göstergeleridir (103). Erişkinde spinal kord yerleşimliler düşük grade'li olarak değerlendirilip çocukta posterior fossa yerleşimli olanlar agresif seyir gösterir.

Poliomavirüs SV40 ile ilişkili olduğunu ortaya koyan çalışmalar olsa da (104, 105) başka çalışmalarda ikisi arasında ilişki tespit edilmemiştir. Nörofibromatizis tip 2 vakalarında sıklığı artar (106). Spinal yerleşimli çoğu ependimomlar NF2 mutanttır (107).

2016 sınıflamasında grade I subependimom ve miksopapiller ependimom, grade II ependimoma (papiller, clear cell ve tanisitik varyant), grade III anaplastik astrositom, grade II veya III RELA füzyon pozitif ependimomlar tanımlanmıştır. Selüler varyant artık sınıflamadan çıkarılmıştır (3).

Subependimom; 4. ve lateral ventrikülde yerleşir.

Miksopapiller ependimom; yavaş büyüyen tümörler olup mitoz nadirdir, konus, kauda equina, filium terminale da yerleşip komple rezeksiyon sonrası çok iyi prognoza sahiptir. Vakaların 1/3'ünde nekroz ve endotelial proliferasyon görülebilir (108).

Ependimoma; küboid hücreler genelde GFAP (özellikle grade I ve II tümörde, psödorozet içerisinde), S100 protein ve vimentin eksprese ederler (109, 110). P53 immünboyanma anaplastik ependimomların %90'ından fazlasında pozitifdir. Sitokeratin ekspresyonu olmayıp mukoid matriks içerisindeki damarlar ile karakterizedir. Mitotik aktivite çok azdır veya yoktur. Özellikle 4. ventrikülde olmak üzere daha sık infratentorial (%60) yerleşim gösterip %50 vaka sisterno magna subaraknoid aralığa, serebellopontin açığı veya superior servikal medulla spinalise uzanır. Supratentoryal ependimomların yarısı parenkimal yerleşim gösterirken diğer yarısı intraventriküler (%75'i 3. ventrikülde) yerleşir.

RELA füzyon-pozitif varyant genetik olarak tanımlanmış bir subtip olup çocuklarda supratentoryal tümörlerin büyük bir kısmını oluşturur, kötü prognozludur. L1CAM ekspresyonu bu varyantın yerine geçecek aday olmasına rağmen bu net olarak ortaya konamamıştır (111). Genetik ve metilasyon profiline göre posterior fossa ependimomları Grup A (genç yaş, kötü prognoz, CIMP hipermetilasyonu) ve grup B (erişkin, daha iyi prognoz, kromozomal insitabilite. CIMP fenotipi yok) olarak ikiye ayrılrsa da 2016 sınıflamasında bu ayırım tanınmamıştır (112, 113). Supratentoryal ependimomlar RELA pozitif ve YAP1 pozitif (daha iyi prognozlu) olarak ikiye ayrılabilirler (114).

Papiller ependimoma; silindirik hücrelerle çevrili santral vasküler merkez içeren papiller yapılarıyla karakterizedir.

Clear cell ependimoma; düzenli dağılım gösteren, berrak sitoplazmalı hücreleriyle oligodendriogliomalara benzer. Supratentoryal yerleşim gösterirler. Endotelyal hücre proliferasyonu ve mitoz varsa grade III yoksa grade II olarak sınıflandırılır.

Tanisitik ependimoma; nadir görülüp spinal kordda yerleşir. Schwannom, pilositik astrositom gibi uzun hücreleri fasikülde yerleşir ancak perivasküler rozet formasyonu bunlardan ayırımı yapılır.

Anaplastik ependimom; hiperselüler, hücresel ve nükleer pleomorfik, sık mitozlu, psödopalizan nekrozlu, endotelyal proliferasyonlu tümörler olup perivasküler rozet formasyonu ana bulgusudur. P53 immünboyanma vakaların %90'ından fazlasında

pozitifdir. Hemoraji, mikrokist, kalsifikasyon görülebilir (108). Erişkin ependimal tümörlerinin %15-42'sini oluşturur (115-121).

2.4.4 Nöronal- Mikst Nöronal Glial Tümörler

Diffüz leptomeningial glionöronal tümör ile eskiden çocukluk çağı tümörü olarak da bilinen dissemine oligodendrioglial like leptomeningial tümörün yeni sınıflamadaki ismi olup monomorfik berrak hücreli glial (oligodendriogliomlara benzeyen) morfolojide, farkedilebilen parenkimal komponenti her zaman olmayan (olursa en sık spinal kordda) bir tümördür. Genelde OLIG2 ve S100'e ek olarak sinaptofizin ekspresyonu ederler (122). Ek nöronal komponent bazılarında tespit edilebilir.

BRAF-pozitif olup kromozom 1p delesyonu (bazen 19q delesyonu ile beraber) içerirler (123). IDH mutasyonu olmaz. Tümör yavaş büyüme paterni sergileyip sadece cerrahi genelde yeterli olsa da sekonder hidrosefali nedeniyle morbidtir.

En sık görülen ganglioglioma kısmen kistik, iyi sınırlı düşük grade astrositik komponentli neoplastik ganglion hücrelerinden oluşan bir tümördür. BRAF mutasyonu olabilir. Grade 1 olarak sınıflanır.

2.4.5 Medulloblastom

Dramatik prognostik ve terapötik farklılıkları olan WNT-aktive, SHH-aktive, grup 3 ve 4 olarak 4 genetik guba ayrılır (124).

2.4.6 Diğer Embriyonel Tümörler

Medulloblastom harici diğer embriyonel tümör sınıflamasında da değişiklikler olmuştur. Eskiden kullanılan primitif nöroektodermal tümör (PNET) sınıflamadan çıkarılmıştır. Yeni sınıflama bu nadir tümörlerde 19. kromozomda C19MC amplifikasyonu bulunmasına dayanmaktadır. Bu tümörler multilayered rozetli embriyonel tümör, ependimoblastom, medullaepitelyomadır.

2.4.7 Sinir Kılıfı Tümörleri

2007 SSS sınıflamasıyla birkaç değişiklik dışında benzerdir. Melanotik schwannom klinik ve genetik olarak schwannomdan farklı bir tümör olup artık bir varyanttan ziyade farklı bir tümör olarak sınıflandırıldı. Hibrid sinir kılıfı tümörü, malign periferik sinir kılıfı tümörü (epiteloid ve perinöral diferansiye varyant) sınıflamaya yeni eklenmiştir.

2.4.8 Menenjiom

Sınıflama ve gradelemede eskiden grade'lemeden çok evreleme için kullanılan beyin invazyonunun artık atipik menenjiom, grade II için kriter olması haricinde sınıflamada revizyon olmamıştır.

2.4.9 Soliter Fibröz Tümör\Hemanjioperisitoma

12q13 inversiyon, NAB2 STAT6 füzyonu taşırlar (125).

2.4.10 Lenfoma-Histiositik Tümörler

Primer SSS lenfoması non Hodgkin lenfomanın nadir bir varyantıdır.

WHO grades of select CNS tumours			
Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumours			
Diffuse astrocytoma, IDH-mutant	II	Desmoplastic infantile astrocytoma and ganglioglioma	I
Anaplastic astrocytoma, IDH-mutant	III	Papillary glioneuronal tumour	I
Glioblastoma, IDH-wildtype	IV	Rosette-forming glioneuronal tumour	I
Glioblastoma, IDH-mutant	IV	Central neurocytoma	II
Diffuse midline glioma, H3K27M-mutant	IV	Extraventricular neurocytoma	II
Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	II	Cerebellar liponeurocytoma	II
Anaplastic oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	III		
Other astrocytic tumours		Tumours of the pineal region	
Pilocytic astrocytoma	I	Pineocytoma	I
Subependymal giant cell astrocytoma	I	Pineal parenchymal tumour of intermediate differentiation	II or III
Pleomorphic xanthoastrocytoma	II	Pineoblastoma	IV
Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma	III	Papillary tumour of the pineal region	II or III
Ependymal tumours		Embryonal tumours	
Subependymoma	I	Medulloblastoma (all subtypes)	IV
Myxopapillary ependymoma	I	Embryonal tumour with multilayered rosettes, C19MC-altered	IV
Ependymoma	II	Medulloepithelioma	IV
Ependymoma, RELN fusion-positive	II or III	CNS embryonal tumour, NOS	IV
Anaplastic ependymoma	III	Atypical teratoid/rhabdoid tumour	IV
Other gliomas		Tumours of the cranial and paraspinal nerves	
Angiocentric glioma	I	Schwannoma	I
Chordoid glioma of third ventricle	II	Neurofibroma	I
Choroid plexus tumours		Perineurioma	I
Choroid plexus papilloma	I	Malignant peripheral nerve sheath tumour (MPNST)	II, III or IV
Atypical choroid plexus papilloma	II	Meningiomas	
Choroid plexus carcinoma	III	Meningioma	I
Neuronal and mixed neuronal-glioma tumours		Atypical meningioma	II
Dysembryoplastic neuroepithelial tumour	I	Anaplastic (malignant) meningioma	III
Gangliocytoma	I	Mesenchymal, non-meningothelial tumours	
Ganglioglioma	I	Solitary fibrous tumour / haemangiopericytoma	I, II or III
Anaplastic ganglioglioma	III	Haemangioblastoma	I
Dysplastic gangliocytoma of cerebellum (Lhermitte-Duclos)	I	Tumours of the sellar region	
		Craniopharyngioma	I
		Granular cell tumour	I
		Pituitary tumour	I
		Spindle cell oncocyoma	I

TABLO 5: 2016 DSÖ SSS tümör sınıflamasına göre tümörlerin gradeleri

2.5 Gliom Klinik Prezantasyonu

Klinik prezantasyonu nonspesifik olup tümörün büyüklüğü, yeri, malignite derecesi ve beyin ödemine göre değişkenlik gösterir. Düşük grade'li, küçük ve çevresinde ödem etkisi olmayan lezyonlar asemptomatik olabilir, indolen seyir gösterip semtom gelişmesi ay-yıla kadar uzayabilir. Yüksek grade'li gliomalar ve metastatik lezyonlarda şikayetler birkaç gün-hafta içinde gelişebilir.

En sık semptom fokal progresif nörolojik defisit, kas güçsüzlüğü, kognitif şikayetler, baş ağrısı, görmeye bulanıklık ve nöbettir. Özellikle aralıklı baş ağrısı, kognitif ve motor şikayetleri olan vakalarda tanı ilk semptomdan birkaç ay sonra konulabilir. Anaplastik gliomlar daha hızlı şikayete neden olur. Oligodendriogliom vakaları

nöbetle başvurur. İntraventricüler lezyonlar intrakranial basınç artışı ve hidrosefali nedeniyle baş ağrısı, bulantı, kusma, papilödem, taksis, vertigoya neden olurlar. Posterior fossa yapılarına bası görme problemleri, taksis, hemiparezi, baş dönmesi ve boyun ağrısına neden olur. Ekstraventricüler supratentoryal tümörler unutkanlık, davranış değişikliği, letarji, nöbet, lokal nörolojik defisit ile prezente olabilir. %25 hastada tanı anında nöbet mevcut iken %20 hasta ise hastalık seyri esnasında nöbet geçirir (126, 127).

2.6 Gliom Tanısı

Dikkatli anamnez, fizik muayene, kontrastlı manyetik rezonans (MR) inceleme gerektirir. Kesin tanı sterotaktik veya açık biyopsi ile alınan doku örneğinin histopatolojik-moleküler incelemesiyle konulur. Gradeleme tümörün en anaplastik bölgesine göre yapılır (3). Moleküler testlerin önemi tanı ve sınıflamada giderek artmıştır (1). Rutin IDH mutasyon ve seçili vakalarda 1p19q kodelesyon analizi gliomalarda patolojik incelemeye dahil edilir.

Gliyal tümörler SSS içinde yayılıp uzak metastaz oldukça nadirdir ancak bazen uzun dönemde diffüz beyin ve BOS yayılımı görülebilir. Evreleme beyin görüntülemelerine dayanıp ependimom hariç medulla spinalis ve beyin omurilik sıvısı yayılım açısından rutin olarak incelenmez. Spinal ekilme supratentoryal tümörlerde %1,6, infratentoryalde %9,7, yüksek grade'lilerde %8,4-20, düşük grade'lilerde %2-4,5 olup en sık yüksek grade'li infratentoryal ependimomlarda görülür (128, 129).

İnvaziv olmayan görüntüleme yöntemleri ilk tanıda olduğu gibi infiltratif tümör marjinin belirlenip rekürrensini, grade tespitinin, tedaviye yanıtın belirlenmesinde önemli rol oynar.

BT ve PET nöro-onkolojik görüntülemelerde kullanılsa da MR klinikte en sık kullanılan görüntüleme modalitesidir (130).

BT kitlenin tespitinde ilk modalite olarak kullanılabilse de neoplazm karakterizasyonunda ve non-neoplastik proses ayırıcı tanısında yeri sınırlıdır. Rezolüsyonu, yumuşak doku karakterizasyon gücü MR' dan düşük olup posterior

fossada beam hardening artefaktı, iyonizan radyasyon kullanması dezavantajlarıdır. Acil durumlarda, MR kontrendike olan vakalarda ve kemik yapı hakkında daha detaylı bilgi gerektiği durumlarda faydalıdır. Ayrıca kalsifikasyon ve hemorajiyi gösterip ayırıcı tanıları azaltabilir.

Kontrastlı MR bu hastalarda en iyi görüntüleme yöntemidir ancak MR bulguları spesifik olmayıp tip ve grade tayini için çoğu vakada histopatolojik örnekleme gerekir (131). Biyopsi veya cerrahi uygun tedavi seçiminde temel unsur olsa da stereotaktik biyopside elde edilen birkaç mm³'lük tümör materyali büyük tümörlerin geneline yansıtılamaz. Biyopsi nekrotik merkezden çok özellikle kontrastlanan alandan alınmalıdır.

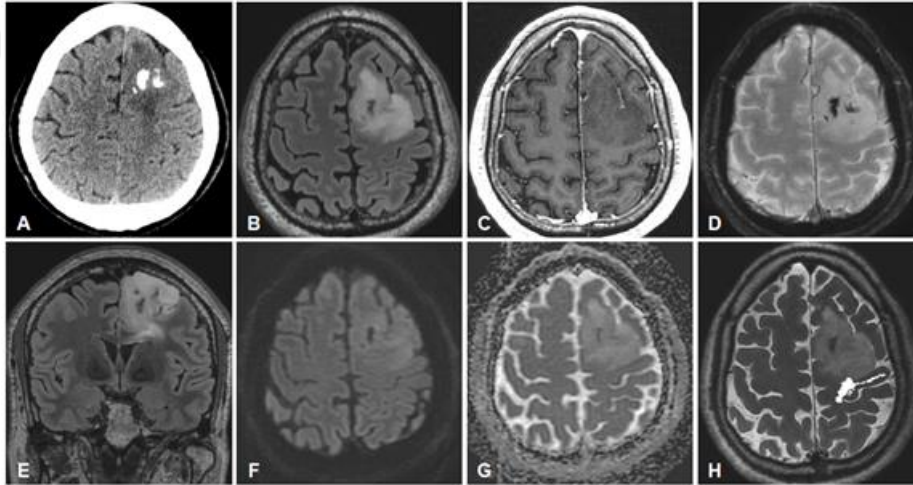
2.6.1 Manyetik Rezonans Görüntüleme

Kontrastlı MR tanı ve takipte standart yöntem olarak kabul edilip kontrastsız axial T1, kontrastlı 3 aksta T1, aksial veya koronal T2 fluid-attenuated inversiyon recovery (FLAIR), dinamik T2*/susceptibility (SWI), perfüzyon (PWI) ve difüzyon ağırlıklı imajlar (DWI), difüzyon tensor imajları (DTI) ile manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) genelde alınan sekanslardır.

T1 sekansı anatomi, doku su içeriği ve kan ürünleri hakkında bilgi verirken T2 sekansı T1'in verdiği bilgileri daha iyi verip ek olarak nekroz ve selüler dansiteyi de gösterir. FLAIR serbest su moleküllerinin sinyali baskılanmış T2 görüntüsüdür. Tümördeki makromoleküllere bağlı suyu gösterip tümörün gerçek sınırını göstermede en iyi sekansdır.

GBM ve anaplastik tümörler T1 hipointens, düzensiz sınırlı, heterojen kontrast tutan (Glioblastomlarda tümör marjinde kalın rimli kontrastlanma) sıklıkla nekrotik içerikli tümörlerdir. Sık görülen vazojenik ödem T2/FLAIR imajlarda beyaz cevherde hiperintens olarak seçilir. Gradient eko (GE), SWI imajlarında tümör santralindeki kan ürünlerine sekonder susceptibility artefaktı görülür. Perfüzyon imajlarında kan akımı volumu artmış olarak izlenir. Ayırıcı tanısında metastatik tümörler ve abse vardır.

Düşük grade tümörler kontrastlanmaz, kitle etkisi yoktur veya minimaldir. T2/FLAIR’da korteks ve beyaz cevhere uzanan, ekspansil hiperintensite olarak seçilir. Vazojenik ödem genelde görülmez (ŞEKİL 2). LGG tanılı hastaların takibinde MR’da kontrastlanan yeni bir alan gelişip gelişmediğine ve daha yüksek grade’e transformasyonun bir göstergesi olabilen boyut değişimine dikkat edilir. Kontrastlanmanın olmaması anaplastik tümörü dışlamaz. Anaplastik astrositomlar ya kontrastlanmaz ya da yamalı kontrastlanma gösterir. Kalsifikasyon ve kontrastlanmanın derecesi tümör histolojisinin indirek göstergesi olsa da bunlar oldukça nonspesifiktir. Juvenil pleomorfik astrositom ve pleomorfik ksantoastrositom LGG olmalarına rağmen kontrastlanır. 1p/19q mutant oligodendriogliomların sınırları daha belirsiz olup T1 ve T2 imajlarda mikst sinyal intensitesinde, parametrik susceptibility efektli ve tümör içi kalsifikasyon taşıyan tümörlerdir. 1p/19q mutasyonu olmayan tümörlerin sınırları daha keskin olup T1 ve T2’de uniform sinyal gösterirler. Ependimomlar keskin sınırlı, değişen decelerde kontrast tutabilen lezyonlardır. Ödem ve beyin infiltrasyonu nadirken kalsifikasyon, kistik komponent, tümör içi hemoraji görülebilir.



ŞEKİL 2: Bilinç kabı, nöbet şikayeti ile başvuran 57 yaşında erkek hastanımı ilk çekilen kontrastsız BT’sinde (A) sol frontal lobda kısmen kalsifiye kitle saptanmış. Aksiyel T2 FLAIR (B), aksiyel T1postkontrast (C), aksiyel SWI (D), koronal T2 FLAIR (E), aksiyel DWI (F), aksiyel ADC map (G), sol kortikospinal traktı gösteren aksiyel T2 üzerinde DTI (H). T2 FLAIR’da hiperintens (B, E, H), kontrastlanmayan

(C), SWI'da kalsifikasyonu seçilen bu lezyon grade II oligoastroitom (TP53 mutasyon negatif, IDH1 mutasyon pozitif, 1p19q mutasyon pozitif) tanısı almış.

MR lezyon hakkında anatomik, yapısal ve fonksiyonel bilgiler verip; çevre parenkim ve lezyonun mikrovasküler yapısını ortaya koyabildiğinden tanı ve grade'lemede kullanılabilir (132). Ancak tümör sınırını belirleme, gidişat tahmini, tedaviye cevabın erken dönemde monitorizasyonu, gerçek ve yalancı progresyon ayırımı, genetik mutasyon tayini halen sorundur (133). Yüksek uzaysal rezolüsyon, kısa çekim zamanı avantajları olsa da sadece tümör morfolojisine göre tümör malignitesini, tedaviye yanıtını öngörmek güvenilmezdir (134, 135). Diffüz tümör anatomik MR'da görülmeyebileceği gibi tedavi sonrası moleküler değişiklikler morfolojiden daha erken olabilir.

Komple veya parsiyel tümör rezeksiyonu yapılan vakalarda postoperatif tercihen ilk 24 saat en fazla 48 saat içerisinde çekirilen MR rezidüel tümör tayininin yapılmasını sağlar. Daha uzun süre sonra yapılan MR'da ise postoperatif kontrastlanmanın rezidü tümöral dokudan ayırımı zordur.

2.6.1.1 MR Spektroskopisi (MRS)

Kararlı durum metabolit değerlerini ve metabolik akımları ölçmenin non-invaziv bir yöntemidir (133, 136). Biyopsi için en malign odağın seçilmesine yardımcı olur. MRS normal dokuda fazla olan N-asetil aspartat, kreatinin ile tümörde fazla olan kolin ve laktat dağılımını gösterir. Tedavi yanıtını değerlendirmede ve relapsın erken tanısında (137), tümör radyasyon nekrozu ayırımında faydalı olabilir.

Eko zaman (TE) uzunluğu hangi metabolitin tespit edileceğini belirler. Klinikte genelde kısa (30ms), orta (144 ms), uzun (270 ms) eko zamanı (TE) kullanılır. Eğer tek bir TE kullanılacaksa kısa olan tercih edilir. Kısa TE ile uzun ve kısa T2 relaksasyon zamanında deteksiyon yapılabilir. Çoğu metabolit tespit edilebilir ancak rezonanstaki üstüste binmeler nedeniyle düzgün quantifikasyon genelde yapılamaz. Uzun TE uzun T2 relaksasyon zamanında ölçüme izin verir; lipit ve diğer makromoleküllerden gelen sinyal azaltılır ancak sadece birkaç metabolit tespit edilebilir (138). Orta TE'de invert laktat piki tespit edilir.

Çalışma prensibi canlı hücrede en fazla bulunan molekül olan suya dayanan MR, MR'ın tespit edebileceği çekirdeği olan, dokuda en az 0.1-1 mM konsantrasyonda bulunan metabolitleri de MRS sayesinde ölçebilir (1H, 31P, 13C) (139). Çoğu MR sadece proton spektroskopisi yapıp 13C ve 31P ile yapılmış daha az çalışma vardır. Gyromanyetik sabiti yüksek olan 1H protonu endojen hücrel metabolitlerin kararlı durumunu ölçmede yaygın olarak kullanılır. Detekte edilen metabolitin frekansı kimyasal mikroçevrelere bağlı olarak farklılık gösterir. Bu kimyasal shift olarak tanımlanır ve standart referansa göre parts per million (ppm) olarak ifade edilir. 1H MRS için suyun piki 4,7 ppm olup standart referans sinyal olarak kullanılır. Metabolik piki konsantrasyon seviyesi ile orantılıdır. 3T ve üzeri teknolojilerde spectral rezolüsyon ve sensitivite artar (140).

1H spekturumunda N-asetilaspartat (NAA), total kolin içeren metabolitler (Cho), laktat (Lac), mobil lipidler (Lip), kreatinin (Cre), glutamat (Glu), glutamin (Gln; glutamat ve glutamin sinyalleri her zaman tam olarak ayıramadığından çalışmalarda bunların toplamı Glx piki verilir), myoinositol (mIns), glisin (Gly), glutatyon (GSH) ve 2-hidroksiglutarat (2-HG) bulunur (**ŞEKİL 3**).

NAA; sağlıklı beyinden gelen en büyük sinyali oluşturur. Nöronlarda sentezlenir, nöronal marker olarak kullanılır. Nöronal aktivitenin göstergesidir (141). Sağlıklı ve fonksiyonel nöronları gösterip gliomalarda azalır (139, 142). Metastatik ve nöron dışı beyin tümörlerinde olmaz.

Cho; membran ana fosfolipidi olan fosfotidilkolinin prekürsör ve yıkım ürünleri olan serbest kolin, fosfokolin, gliserofosfokolinin toplamı olup piki hücrel proliferasyonun bir göstergesi kabul edilse de sadece fosfokolin malign hücrelerin aşırı büyümesini gösterir (143). Cho seviyesi çeşitli tümörlerde anormal olup (144, 145) hücrel yoğunluk, hızlı hücre turnoverının bir göstergesidir (146, 147). Ayrıca gliomalarda destrükte fiber miktarının da bir göstergesidir (148). Cho pikinin olmaması gliomu dışlamaz (149). Pediatrik pilositik astrositomda Cho/Cre oranı artmıştır ancak burdaki kolin pikinden sorumlu olan gliserofosfokolindir; fosfokolin düşük seviyededir (150).

Glikolitik yolağın metabolitleri olan Lac, alanin, lip ve pirüvat anormal enerji metabolizmasının biyomarkerlarıdır (151). Lac ve Lip değerleri proliferasyon için bir göstergedir (152).

Lac normal beyinde nadiren bulunur. Kanselerde Warburg etkisi ile artar, hipoksi ve nekrozla ilişkili olup yüksek grade'li tümörlerde görülebilir (153). Pediatrik pilositik astrositomda lip piki olmaksızın lac piki görülebilir (154). Lac'tan ziyade lip piki HGG için daha güçlü bir göstergedir.

Lip; hipoksi, apopitoz ve artmış nekroz ile ilişkilidir (153, 155). Fosfolipid selüler proliferasyon, apopitoz, tümör progresyon, anjiogenez, onkojenik sinyal yolları ile ilgili olup metabolizması kanserli hücrelerde değişir (144, 156). Özellikle trigliserid normal beyinde çok nadir olarak tespit edilir, gliomalarda artar.

Kreatinin ve fosfokreatinin toplamı olan Cre enerji metabolizmasında ADP'den ATP sentezleyen kreatinin kinaz için gerekli olup hücre içi enerji durumunu gösterir. Seviyesi çeşitli beyin bölgelerinde ve tümörögenез vakalarında değişkenlik gösterir (157-159). Düşük grade gliomalarda prognostik bir faktördür (160).

Glu; beyinde en fazla bulunan aminoasit olup temel nörotransmitterdir. Epileptik nöbet tetikleme, parenkim invazyonu gibi glioma patogeneğinde birçok anahtar rolü vardır (161). GBM hastalarında görüntülerde normal olarak değerlendirilen kontralateral beyaz cevherde artan inositol ve Gln erken dönem neoplastik doku infiltrasyonunun bir göstergesidir (162).

Gln; protein sentez, nitrojen hemostazında önemli rol oynar. Astrositlerde bulunur (163). Normal görünümlü beyaz cevherde miktarının artması GBM'de infiltrasyon için bir göstergedir. Gliomalarda tümör büyümesinde görevlidir (164, 165).

mIns; ikincil mesajcı inositol trifosfat yolağının bir parçasıdır. Glial hücrelerde nöronlardan daha yüksek seviyede bulunurlar (166).

Gly inhibitörleri nörotransmitter olarak görev yapan küçük, yerel olmayan bir aminoasittir. Tümör malignitesinin bir göstergesidir (167). Gliomalarda seviyesi muhtemelen hipoksik durumda yaşamı arttırmak ile ilişkili olarak artmaktadır (168).

GSH; antioksidan olarak görevli olup tümör proliferasyonu, invazyonu ve tedaviye direnç gelişiminde rol oynar (169-172).

Alanin; hipoksik dokuda artar (174).

2-HG IDH mutasyonu sonucu alfa-ketoglutarattan elde edilen ürün olup mutasyon pozitif vakalarda artar ancak tespitinde özel metodolojik yöntemler gerekir (163, 175-180).

Genelde gliomalarda Cho artar, NAA ve Cr azalır, nekrotik alanlarda laktat ve lipid artabilir (**ŞEKİL 4**) (181-186). Yüksek ve düşük grade ayırımında Cho, Cho/NAA, Cho/Cr, NAA/Cr'nin kullanılabileceğini gösteren çalışmalar vardır (187-189). Yüksek mIns/Cr oranı HGG'den ziyade LGG'lerde olur (190). Artmış Cho/Cre ve Cho/NAA oranlarının tedavi ilişkili değişikliklerden çok rekürrens ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (191, 194). Lip ve Lac seviyesi artan tümörler daha yüksek grade'li olup overall survival ve progresyonsuz sağkalımları daha kısadır (192, 195). Lac artışı grade III, IV tümörlerde bulunurken Lip GBM vakalarında artar (192, 193, 196, 197). GBM'de hipoksik alanlarda Cre azalır, Lac ve Cho artar (198). Oligodendriogliomalarda artmış Cho, Lip, Lac kombinasyonları grade II ve III ayırımı yapabilir (199). Glu ve Gln oligodendriogliomalardan astrositom ayırımında kullanışlıdır (200, 201).

RT sonrası artan kontrastlanmanın sonraki görüntülerde kaybolması psödoprogresyon olup ADC, CBV, Cho/NAA ve Cho/Cre'nin parametrelerinin beraber kullanımıyla bunun gerçek progresyondan ayırımındaki doğruluk oranı %96'lara ulaşır (202, 203).

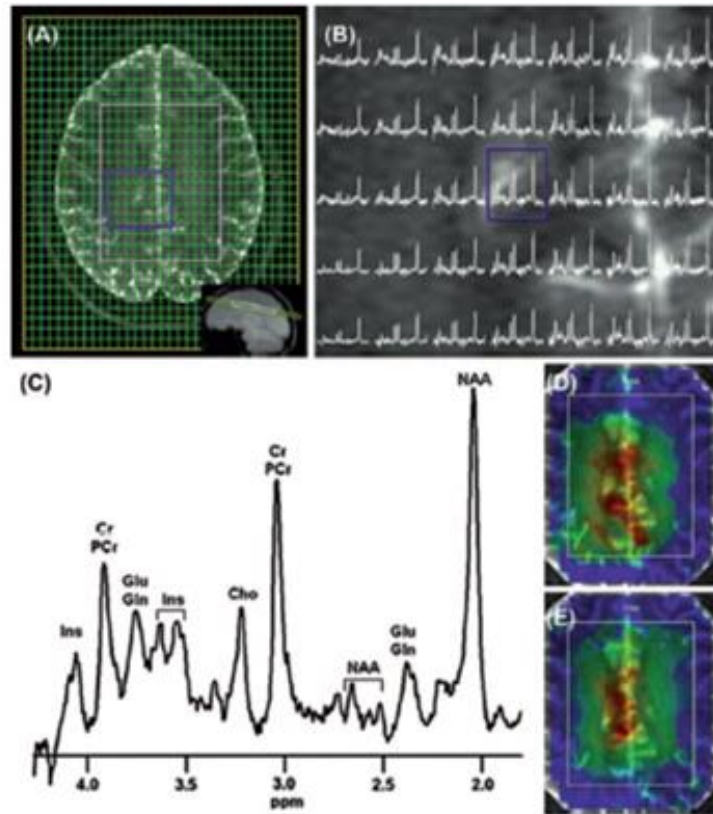
31P MRS ile ATP, gliserofosfoetanolamin (GPE), gliserofosfokolini (GPC) tespit edilir (204). 1H e göre uzun TE veya daha büyük voxel gerektirir.

1H ve 31P MRS'nin aksine 13C MRS direk kararlı durum endojen metabolit seviyesini tespit eder. Az bulunup gyromanyetik sabitinin düşük olması nedeniyle 13C işaretli ürün infüzyonu gerektirir. Bunun için en çok glukoz kullanılır (205, 206).

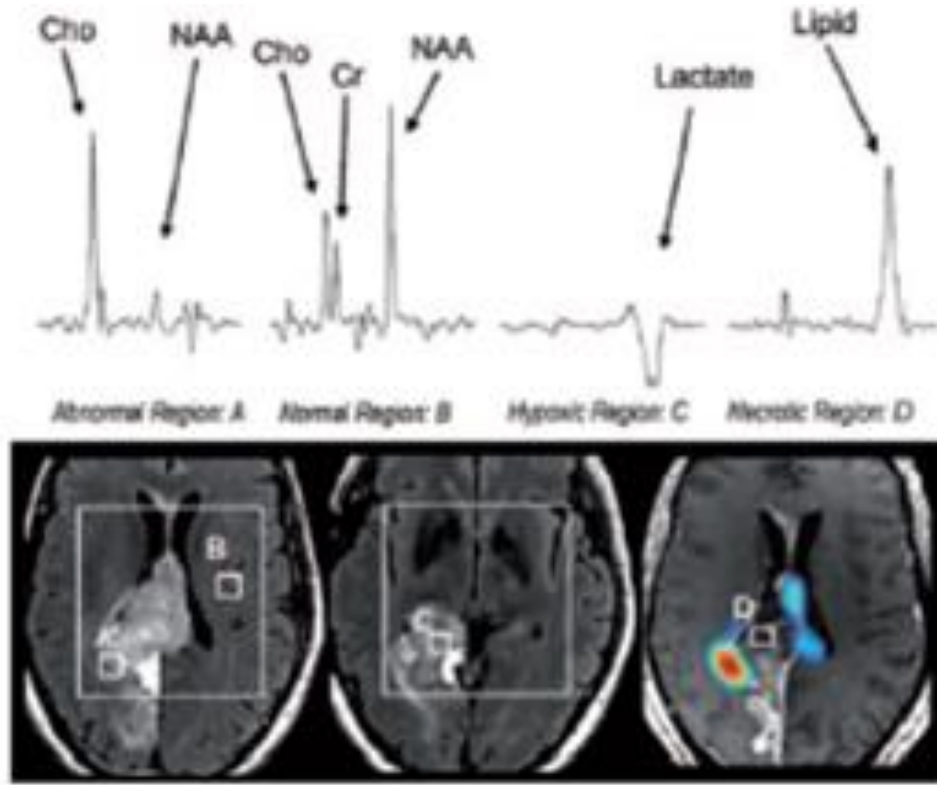
Metabolik aktif tümör tanısında duyarlılığı arttırmasına, glioma metastatik tümör ayırımı yapmasına tedaviye cevabı değerlendirmede anatomik görüntülemelere

yardımcı hatta genelde daha üstün rağmen inflamasyon gibi selülaritenin artıp normal nöronal fonksiyonun azaldığı durumlar nedeniyle sadece tümöre spesifik değildir (207, 208). RT ve gama knife radyocerrahi planlamada da kullanılır.

Yeni çalışmalar MR'da tespit edilen malign özelliklerle onkojenik yolaklardaki moleküler değişiklikler arasındaki ilişkiyi GBM dahil glial tümörlerde araştırmış olup bu sayede klinik, genetik ve görüntüleme kombinasyonu ile prognostik değerlendirme ve potansiyel terapötik ajan tayini iyileşmiştir (209).



ŞEKİL 3: Sağlıklı beyinde ¹H MRS. (A) Aksiyel T2 imaj üzerinde 2D MRSI matrix. (B) Volüme of interest (A'daki beyaz kutu)'deki 1,5-4,3 ppm arasındaki MR spectra. (C) Spektral haritanın merkezindeki vokselin (B'deki mavi voksel) büyütülmüş MR spektrumu sağlıklı beyinde tespit edilebilen metabolitleri gösteriyor. Vertikal aks sinyal intensitesi/metabolit konsantrasyonunu gösterirken horizontal aks kimyasal shifti gösteriyor (ppm). (D,E) color-coded metabolik harita.



ŞEKİL 4: GBM vakasında 1H MRS spektrumu, soldan sağa; T2-FLAIR üzerinde iki ayrı aksial kesitte Press-selected volumu ve color-coded Cho/NAA haritalı postkontrast T1 imaj, tümörün bariz heterojenitesini gösteriyor. Değişik bölgelerin metabolizmaları oldukça farklılık göstermektedir. Anormal alan (A) normal parenkim (B) ile karşılaştırıldığında Cho/NAA oranı artmış olup Cre sinyali alınamamaktadır. Hipoksik (C) ve nekrotik (D) bölgelerde normal parenkim ile karşılaştırıldığında artmış Lac ve Lip izleniyor. Bu bölgeler sadece anatomik MR imajları ile ayırt edilemiyor.

2.6.1.2 Difüzyon Tension Görüntüleme (DTI)

DTI; beyaz cevherdeki traktusların anatomisini göstermede faydalı olup cerrahi planlamada, tümör infiltrasyon ödemi ile vazojenik ödem ayırımında faydalıdır.

Konvansiyonel DWI 2 boyutludur. DTI 3 boyutlu olup datanın gerçek uzaysal durumunu ve difüzyonun mm^2/s cinsinden ölçümünü de verir. Ölçülen ortalama difüzyon ADC'dekinden farklı olsa da her ikisinin verdiği klinik bilgi benzerdir.

Beyaz cevher yapışık demetlerden oluşan fiberlerden oluşmuştur; bu demet içerisinde difüzyon aksonal düzlemedir. Buna dik olanlar nedeniyle kesintiye uğrar, aksar. Protonların difüzyonuna anisotropik denilir, ekstraselüler boşluğun morfolojisini gösterir. Büyüklük ve yönü suyun çok yönden gaussian dağılımını verir. Bu anisotropi FA (fraksiyonel anisotropi) ile gösterilip voksel içerisindeki baskın yönü gösterir, beyaz cevherin mikroyapı bütünlüğü hakkında bilgi verir. Bu FA 0 (yön yok, örn: BOS) ve 1 (sadece aksiyal difüzyon) arasında değişen değerler alır. FA haritaları beyaz cevherin 3 boyutlu genel görüntüsünü verir. Kranio-kaudal fasiküller mavi (örn: korona radiata), transversler kırmızı (örn: korpus kallosum), anterior-posterior olanlar ise yeşil renkte (örn: oksipito-frontal demet) gösterilir. Tümör hücreleri fibrilleri infiltre ettiğinde veya ekstraselüler ödem nedeniyle fibriller arası mesafe arttığında FA azalır hatta traktuslar vizüalize edilemeyebilir.

Azalmış FA ile artmış ADC benign ve malign tümörlerde bulunabilirken yönü tamamen bozulmuş ve azalmış FA ile artmış ADC infiltratif gliallerde saptanır. Anizotropi tamamen malign tümörlerde tamamen kaybolur (114).

2.6.1.3 Perfüzyon Ağırlıklı İmaj (PWI)

Kontrastlanma paterni KBB'nin bütünlüğüne, intraarteriyal kontrast miktarına, ekstravaze olan kontrastın çevre dokulardan absorpsiyonuna ve kontrastın reabsorpsiyonuna bağlı olduğundan tümörün vasküler yoğunluğunu anlamada yeterli değildir (210). Dinamik BT ve perfüzyon MR bu konuda daha doğru bilgi verir.

Yeni MR teknolojileri dinamik kontrast enhanced (DCE), dinamik susceptibility kontrast (DSC) tümör hemodinamisi hakkında fonksiyonel bilgiler verip anti-anjiojenik ajanların tedavi etkinliği değerlendirilebilir (211-215).

T2* DSC, T1 DCE kontrastlı olarak tercih edilse de bu perfüzyon imajları kontrastsız da yapılabilir. Bu teknik serebral kan volümü (CBV), endotelial transfer coefficient (Ktrans) ölçümüne olanak sağlar. Perfüzyon imajları damardan ne kadar kontrastın seçilen voxel içerisine geçiş yaptığını gösterir.

DSC en fazla kullanılan perfüzyon tekniği olup en fazla kullanılan perfüzyon parametresi rCBV'dür. rCBV oligodendrogliom ve pilositik astrositom için her zaman geçerli olmasa da LGG ve HGG ayırımında faydalıdır (216-219). Ayrıca en malign alanın belirlenip bu bölgeden biyopsi planlamasında da yol göstericidir (210).

DCE'nin uzaysal rezolüsyonu daha iyidir, susceptibility artefaktı azdır, 3 boyutludur (218). Ktrans DCE'de kabiller permeabilite ve neoanjiogenez için ana belirteçtir; LGG ve HGG ayırımında kullanılabilir.

Diğer bir perfüzyon tekniği olan arterial spin labelling (ASL) kontrast gerektirmez. Manyetik işaretli arterial su protonunun varlığı ve yokluğunda beyin sinyali ölçülür. Bu sinyaller arasındaki fark dokuya gelen işaretli kan ile korelasyon gösterir (220). İlk çalışmalar ümit verici olsa da tedavi öncesi planlamada kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur.

Bazı küçük çalışmalarda DSC'de artmış rCBV'nün tümör, düşük rCBV'nün ise nekroz göstergesi olup bu sayede rekürrens ve radyasyon nekrozunun ayırt edilebileceği gösterilmiştir (221-223).

Nguyen ve ark. glioma tanısı patolojik olarak doğrulanan 46 hastanın DCE dahil preoperatif MR görüntülerini retrospektif olarak değerlendirdiğinde tümör grade'i ile korelasyonda sensitiviteyi % 97, spesifisiteyi %67, PPV %92, NPV %86 bulmuşlardır (224).

Law ve ark. biyopsi ile tanı konan 160 gliom vakasının perfüzyon ve MRS dahil görüntülerini retrospektif olarak incelediğinde HGG'yi LGG'den ayırmada sensitiviteyi % 72,5 spesifisiteyi %65, PPV %86, NPV %44 bulmuşlardır (225).

2.6.1.4 Difüzyon Ağırlıklı İmaj (DWI)

Ekstraselüler serbest sıvının difüzyon kapabilitesini (su moleküllerinin random brownian hareketlerini) böylece ekstraselüler boşluğun boyutunu gösterir. Ventriküler sistem gibi bu boşluk sınırlı değilse difüzyon kısıtlanmaz, siyah görülür. Gri cevher beyazdan daha parlak görülür. Sitotoksik ödem nedeniyle hücreler şiştiğinde veya malignite gibi hücre dansitesi arttığında beyaz görülür.

DWI'nin kantitatif ölçümü Apparent Diffusion Coefficient (ADC)'dir. Gerçek kısıtlanmada DWI'da beyaz olarak izlenen bölge ADC haritasında siyah olarak vizüalize edilip DWI içindeki T2 sinyal kontaminasyonunu yanlış yorumlamamak için kullanılır.

LGG'lerde difüzyon kısıtlanması olmadığından tümör sınırını çizmede yardımcı değildir. Ancak LGG içerisindeki difüzyon kısıtlayan bir alan olması malign transformasyon için şüphe uyandırmalıdır, biyopsi için burası hedeflenmelidir.

DWI'nin LGG ve HGG ayırımında kullanılabileceğini gösteren çok sayıda çalışma vardır (226-229). Ki-67'si yüksek tümörlerde difüzyon kısıtlaması görülür (230, 231). ADC değeri ile grade ve Ki-67 arasında ters korelasyon vardır (232-234). ADC gliomu çevreleyen ödem alanındaki tümör infiltrasyonunu göstermez (235). ADC metastaz ile glioblastom ayırımını yapamaz (234, 236).

2.6.1.5 Susceptibilite Ağırlıklı İmaj (SWI)

T2* GE sekansı olup kan oksijen seviyesi bağımlı (BOLD) teknik ile manyetik susceptibility sinyalini ölçer. Küçük venleri, kan ürünlerini ve kalsifikasyonu görmeye çok duyarlıdır. Hem tümördeki kanı hem de venöz yataktaki değişimi gösterir. Kontrastlı veya kontrastsız olabilir. Kontrastlı SWI tümördeki grade ile direkt ilişkili olan neoanjiogenezin bulguları olan mikrovaskülarite ve mikrokanamayı kontrastlı T1'den daha iyi gösterir. Mikrohemorajileri tespit etmede konvansiyonel MR'dan daha iyidir (237). 1,5 T'de uzun süren çekim ve sinyal/gürültü oranının düşük olması nedeniyle pek kullanılamasa da 3T cihazlarda bu sıkıntılar azalmıştır.

2.6.1.6 Fonksiyonel MR (fMR)

Fonksiyonel MR motor ve duyu bölgelerinin haritalamasını yapıp bu alanlara yakın yerleşim gösteren tümörlerin cerrahiye uygunluğunu göstermede önemli bir rol oynar (238). Minimum postoperatif hasarla maksimum tümör rezeksiyonu için intraoperatif elektrokortikal haritalama altın standart olarak kabul edilir ancak bu invaziv ve intraoperatif hasta kooperasyonu gerektiren bir işlemdir. Fonksiyonel MR bunun için kullanılan noninvaziv önemli bir modalitedir.

BOLD fMR dinlenme durumunda (RS-fMR) veya bir emiri uygularken (name task based fMR) yapılır. RS-fMR'ın çalışması az olup kullanımı çocuk gibi nonkoopere, motor defisitli hastalarla sınırlıdır (218). Name task based fMR dil fonksiyonu lateralizasyonunda, motor korteks fonksiyon değerlendirmede kullanılır. LGG'de HGG'den daha doğru sonuç verdiğini gösteren çalışmalar vardır (239). HGG'deki neovaskülarizasyon tümör vasküler yapısında otoregülasyon kaybına yol açıp aktif alana kan akım artışını engeller, kitle etkisi nedeniyle oluşan mekanik vazokonstriksiyon, arterio-venöz (AV) shunt hemoglobinin oksijenasyonu ile ilişkili olan BOLD fMR'ın diagnostik gücünü etkiler (240). İntratümöral hemorajide doğruluğu azaltır.

2.6.2 Nükleer Tıp Görüntüleme Yöntemleri

Glukoz metabolizması için F-18 Floro-deoksi-glukoz (FDG) PET, protein biyosentezi için C-11 Metiyonin (MET) PET, F-18 Floro-3,4-dihidroksifenilalanin (FDOPA) ve F-18 Floro-etil-tirozin (FET) PET, proliferasyon hızı için F-18 timidin (FLT), membran biyosentezi için F-18 kolin, oksijen metabolizması için F-18 Floromisonidazol (FMISO), F-18 Floroazomisin arabinozid (FAZA), perfüzyon için O-15 işaretli su, kullanılır.

FDG aerobik enerji metabolizmasının ana göstergesidir. Hücre içine girip heksokinaz 2 ile fosforile edilip burada kalır. Bazı tümörlerde glukoz transporterlar, heksokinaz 2 aktivitesi fazla; 6P-fosfatın ise düşük olması nedeniyle fazla FDG tutar. Tutulum yoğunluğu perfüzyon ve oksidatif glikoliz ile orantılıdır. İnsandaki diğer dokulardan daha erken tutulum gösterdiğinden tüm vücut F-18 FDG PET görüntüleme enjeksiyondan 60 dakika sonra yapılırken beyinde 40 dakika bekleme süresi yeterlidir. LGG'lerde aktivite tutulumu genelde beyaz cevherle eş düzeydeyken HGG'lerde değişik oranlarda olmakla birlikte çoğunlukla gri cevher tutulumuyla eş düzeydedir. Piloitik astrositom, gangliogliom düşük grade'li olmasına rağmen diğerlerine göre daha fazla FDG tutulumu gösterir. FDG PET düşük spesifisite ve kontrast nedeniyle pek tercih edilmese de gliomlardaki aktivite tutulum yoğunluğu grade ve sağkalımla koreledir. Nüks/progrese lezyonu RT sonrası değişiklikten, *background* aktiviteden net ayırt edemez.

Timidin DNA'ya spesifik nükleik asittir. Timidin kinazı 1'in substratıdır. S fazında sentezlenen DNA için bir marker olup genelde G0 fazında bulunan normal beyin dokusunda radyoaktif ajanla işaretli timidin tutulmaz. DNA sentezi için biyomarker olarak düşünülse de aynı zamanda mitokondrial timidin kinaz 2 için de substrat olması, başka metabolitlere de dönüşmesi spesifitesini düşürür. Hücresel uptake'i KBB'i tarafından sınırlanıp gadolinyumlu kontrast maddeler gibi davranır. Ancak tutulumunda plazma akımı ve bunun KBB'yi geçiş hızı da etkili olduğundan kuantifikasyon kinetik modeller üzerinden yapılır. Upgradeden şüphelenilen durumlarda biyopsi yeri tayini önemli bir endikasyonudur. Ki-67 ile korelasyon gösterir. HGG nüksünü göstermede ve sağlıklı korelasyonunda F-18 FDG'den iyidir (241).

Kolin lipid metabolizması, hücre membranı bifosfolipid sentez markerıdır. Lipofilik olup KBB'yi geçer. MRS'deki kolin pikine ek bilgi verip PET'deki önemi giderek azalmaktadır. Yüksek grade gliom ve metastazların benign lezyonlardan ayırmada yardımcıdır.

Hipoksi serbest oksijen radikalleri oluşturup apoptozu indükleyen RT'nin etkisini azaltır. Hipoksi-inducible faktör (HIF-1a) VEGF üretimi gibi tümörde bazı değişiklikler ile hipoksik durumda bile hücrenin yaşamasını sağlar. FMISO perfüzyondan bağımsız olarak KBB'yi geçip sadece ciddi hipoksik çevredeki hücrede tutulur ve yıkılır. Nekroz alanlarında tutulmaz. Malign glial tümörlerde yapılan bir çalışmada FMISO'nun FDG ile karşılaştırıldığında GBM'i düşük grade'li tümörlerden daaha iyi ayırdığı, kısa sağkalımla ilişkili olduğu ortaya konmuştur (242, 243).

Aminoasit PET ajanları tümör uzanımını belirlemede *background* aktivitenin de düşük olması nedeniyle daha kullanışlı radyofarmasötiklerdir. C-11 MET bu alanda en çok kullanılan ajan olsa da kısa yarı ömrü nedeniyle kullanımı kendi siklotronuna sahip merkezlerle sınırlıdır. MET tümör agresifitesi için bir gösterge olup tedavi öncesi çekilen MET PET GBM rekürrensi için en riskli alanı gösterir (244, 245). Siklotron gerektirmemesi, dopaminerjik sisteme düşük affinitesi nedeniyle FET bu alandaki ideal farmasötik olup diğer bir avantajı tutulum derecesinin selüler ve

mikrovasküler dansite ile proliferatif aktiviteyle anlamlı korelasyonudur (246). Biyopsi planı için planlamasında FET kullanılabilir. C-11 MET, F-18 FET ile yapılan çalışmalarda gliomlarda grade ile korele normal parenkime göre artmış aktivite tutulumu saptanmış olup artmış C-11 MET tutulumunun LGG'lerde kısa sağkalımla ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (247-250). Ayrıca bu ajanlar progresif/nüks tümör ile psödoprogresyon/tedaviye sekonder görünümleri ayırt etmede de faydalı olabilir (251, 252). F-18 DOPA proliferasyon ile korelasyon gösterip düşük ve yüksek grade gliomlarda tutulur. Radyasyon nekrozu ile karşılaştırıldığında progresif/nüks tümörlerde daha yüksek seviyede tutulduğunu gösteren çalışmalar vardır (253-255).

Talyum 201 SPECT eskiden kullanılan bir görüntüleme yöntemleridir.

2.7 Glial Tümörlerde Prognostik Faktörler

Genelde tüm beyin tümörleri oldukça infiltratif olup nüks ederler. Ayrıca düşük grade'li tümörler sıklıkla daha yüksek grade'e transforme olurlar.

LGG: Prognoz oldukça değişkendir. Bazıları tümör progrese olana kadar birkaç dekad boyunca klinik ve radyolojik olarak hiçbir semptom vermezken %50'sinden fazlası kliniğe gelişten 5 yıl sonra yüksek grade'lilere dediferansiye olur.

Temel kötü prognoz göstergeleri astrositik histoloji, >5 cm çap, kötü nörolojik durum ve ilk semptomdan 30 haftadan daha kısa süre geçmesidir (256). 1p/19 kodelesyonu iyi prognostik faktör olarak kabul edilirken indolent büyüme, tedaviye iyi yanıt, uzun doğal seyir ile ilişkilidir (257, 258). IDH 1/2 mutasyonları da potansiyel prognostik faktörler olup tedaviye yanıt ve uzun surveyi gösterir (259, 260).

Tümör progresyonu epileptik nöbet, nörolojik defisit ve intrakranial basınç artışı ile semptomlarda artışa neden olur. Çoğu çalışmada LGG'ler için ortalama sağkalım 5-10 yıl olarak tespit edilmiştir (261-263).

Anaplastik Gliom: Periferik yerleşimli olup daha iyi cerrahi olabilenler sadece biyopsi yapılabilen santral yerleşimlilerden daha iyi prognozludur. 20 yıl önce Radyasyon Tedavisi Onkoloji Grubu (RTOG)'nun yaptığı sınıflamaya göre <50 yaş,

iyi mental ve performans durumu, normal nörolojik fonksiyon, 3 aydan kısa semptom süresi, geniş cerrahi ve radyoterapi iyi prognostik faktörler olarak tanımlanmıştır (264, 265).

Anaplastik astrositolar 3 yıl, anaplastik oligodendriogliom ve mikst anaplastik oligoastrositomglioblastomlar 4-5 yıl ortalama sağkalım gösterirler (266).

Oligodendrioglial komponentli anaplastik astrositom, erken yaş, görüntülerde residüel tümör olmaması, frontal yerleşim, iyi performans durumu, endotelyal anomalilerin ve nekrozun olmaması, 1p/19q kodelesyonu ve IDH mutasyonu hastaliksız sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) için bağımsız parametrelerdir (267).

Moleküler karakterizasyon histolojiden daha iyi prognostik gösterge gibi görünmektedir (268). 1p/19q kodelesyonlu anaplastik oligodendrioglial tümörlerde OS 6-7 yıldan uzunken mutasyon olmayan vakalarda bu süre 2-3 yıldır. MGMT promoter metilasyon ve IDH 1/2 mutasyon iyi prognostik faktörler olup (269, 270) ATRX ekspresyon kaybı olan grup da iyi prognozludur (271).

Glioblastom: Tedavilerdeki gelişmelere rağmen prognoz oldukça kötü olup halen OS 18 aydan kısadır. 50 yaşın altında, MGMTmetilasyonlu, iyi performans durumlu, mini mental test skoru 27 ve üzeri olan vakalarda survey daha uzundur (272).

MGMT metilasyonlu vakaların temozolomide daha iyi yanıt verdiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (273,274). IDH mutant %10 vaka genelde sekonder glioblastomlar olup daha iyi prognozludur (59, 60).

Ependimom: Erişkin grade 1-2 ependimomlar nadir, yavaş gidişli, genelde parenkim dışına yayılmayan bazen otopsi sırasında tespit edilen tümörlerdir (275). Anaplastik olanlar daha hızlı büyüme paternine sahiptir. Grade 2 tümörlerden gelişip özellikle posterior fossa yerleşimli olanlar BOS'a yayılım gösterebilir.

Anaplazinin değişik tanımları bulunup patologlar arası tanı uyumsuzluğu mevcuttur ayrıca anaplastik özellik ve biyolojik davranış arasında tam korelasyon bulamayıp tümör grade'i tam olarak prognostik faktör olarak kabul etmeyen çalışmalar mevcuttur (276-278).

Tümör lokalizasyonunun etkisi hala tartışmalı olsa da en iyi grup spinal yerleşimli olanlardır.

Miksoepandimomlar ve subependimomlar daha iyi prognoza sahiplerdir. Erişkin ependimomlarda 5 yıllık sağkalım %55-90 iken muhtemelen immatür nöral doku ve sitogenetik farklılıklar nedeniyle pediatrik grupta bu oran %14-60'tır (120, 121, 279, 280). 50-55 yaş üzeri ve altı gruplar arasında 5 yıllık sağkalımda anlamlı farklılık bulunmayan çalışmalar da mevcuttur (281, 282). Başka bir çalışmada ise 40 yaş altı vakalarda üstü gruba göre anlamlı 5 yıllık sağkalım farkı tespit edilmiştir (120).

Bazı çalışmalarda tümör gross tümör rezeksiyonunun subtotal rezeksiyon veya biyopsiye göre olumlu prognostik etkisini gösterse de anlamlı etki tespit edemeyen çalışmalar da mevcuttur (120, 281, 283-288).

2.8 Glial Tümör Tedavisi

Tüm histotiplerde ilk tedavi seçeneği cerrahi olup büyük tümörlü, semptomatik, intrakranial basınç artışı, herniasyonu olan vakalar acil cerrahi açısından değerlendirilmelidir.

Anormal vaskülarite tedavide bir hedef olup FDA onaylı antianjiyojenik bevasizumabın kesin mekanizması halen tam olarak anlaşılamamaktadır. Şuanki düşünce "vasküler normalizasyon hipotezi" üzerine olup bu ajanın kan akımını azaltmaktan ziyade tümöral vasküler yapıyı normale döndürdüğüdür (289,290). Daha normal tümöral vasküler yapıda çap azalır, perisit koruması artar, bazal membran normalleşir. Normalizasyon permeabilitenin azalıp kan akımının düzelmesine bağlıdır (291).

LGG: Eski retrospektif yapılmış birkaç çalışma total-totale yakın cerrahinin rekürrensi azaltıp PFS ve OS uzattığını gösterdiğinden halen prospektif çalışma olmamasına rağmen güvenli maksimum rezeksiyon ilk tedavi tercihidir (292-295). Histolojik tanı, grade tespiti, moleküler durum tespiti gerektiğinden cerrahi yapılamayan vakalarda biyopsi yapılır (294).

European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 3 ve 3'ten fazla risk faktörü bulunan (≥ 40 yaş, astrositom histoloji, en uzun çap ≥ 6 cm, orta hattı geçen tümör, cerrahiden önce nörolojik defisit olması) yüksek riskli vakalarda prospektif çalışma olmamasına, sağkalım üzerine etkisi bilinmemesine rağmen postoperatif dönemde RT'yi önermektedir (294-298). Özellikle 1p/19q kodelesyonu olan vakalarda cerrahi sonrası fazla rezidüel tümör olduğunda veya cerrahi yapılamadığında geniş alanda RT'nin nörotoksik etkisinden kaçınmak için KT bir seçenek olabilir (299).

Rekürren ve progresse hastalıkta tedavi histopatolojik tanıya ve ilk tedaviye göre değişir. Öncesinde KT ve RT almayan vakalarda RT önerilirken; RT alıp 2 yıl PFS olan, yeni lezyonu eski RT alanı dışında gelişen veya rekürensisi küçük olan vakalarda yeniden RT bir seçenek olabilir. Cerrahi ve RT sonrası relaps olan vakalar ise sistemik KT (prokarbazin, vinkristin, temozolomid) almalıdır (298, 300-303). KT sonrası progress olan vakalarda yeni KT rejimi, RT veya destek tedavisi uygulanır.

Anaplastik Gliom: Komple rezeksiyon genelde uygulanan prosedür olsa da bunun etkisini ortaya koyan kontrollü prospektif klinik çalışma bulunmamaktadır. Radikal rezeksiyona rağmen rekürrens tümör kavitesinde olup gerçek radikal rezeksiyon diffüz infiltratif hastalıkta mümkün değildir.

Beyin tümörü çalışma grubu 1978 ve 1980 de yayımlanan iki çalışmayla RT'nin malign gliomlarda ortalama sağkalımı sadece cerrahi uygulanan gruba göre 2 kat uzattığını göstermiştir (304, 305). RT sonrası KT' nin etkisi birçok prospektif çalışmada araştırılsa da sadece RT'ye göre anlamlı bir sağkalım avantajı gösterilememiştir. Progresif hastalık durumunda ikinci cerrahiye uygunluk mutlaka değerlendirilmelidir. Sadece RT hikayesi olup sonrasında progresse olan vakalarda temozolomid ve nitrozoüreler tedavi seçeneğidir.

Glioblastom: Tedavi seçenekleri tümörün büyüklüğü, yeri, performans durumu, komorbidite ve prognostik faktörler ışığında değerlendirilmelidir.

70 yaşından küçük yeni tanı alan vakalarda cerrahi 1. seçenek olup sadece gross total rezeksiyon yapılan vakaların sağkalımında artış olur (306). Gross total rezeksiyon

yapılamayan vakalarda histolojik tanı ve moleküler analiz yapılabilmesi için biyopsi bir alternatiftir (307). Makroskopik radikal rezeksiyon sonrasında bile tümör yayılımı yüzünden cerrahi başarısız olabileceğinden postoperatif dönemde KT/RT düşünülebilir bunun ortalama sağkalımı arttırdığını gösteren çalışmalar vardır (308, 309). MGMT promotor mutasyonu taşıyanlarda temozolomid ve RT'ye yanıt daha iyidir (309, 310). Temozolomide bevasizumab eklenmesi OS'yi değiştirmezken PFS'yi uzatır.

70 yaşından yaşlı vakalarda de ilk tedavi seçeceği cerrahi olup cerrahi/biyopsi sonrası tedavi tam tanımlanmamıştır. MGMT promoter mutasyonu olmayan veya bilinmeyen vakalarda sadece hipofraksiyone RT önerilirken mutasyonu olan vakalarda temozolomid de bir tedavi seçeceğidir (311). Daha yakın tarihli çalışmalarda hipofraksiyone RT ve temozolomid kombinasyonunun 70 yaş üzeri vakalarda etkinliği gösterilmiştir (312).

Karnosky performans durumu %50'den az olup büyük kitleli, multifokal tümörlü hastalarda ise destek tedavisi tercih edilir (311).

Rekürren vakalarda semptomlarda iyileşme amacıyla reoperasyon uygulanabilse de bunun sağkalıma etkisi bilinmemektedir (313). Yeniden RT yeni lezyon eski RT alanı dışındaysa, PFS>2 yılsa veya rekürrens küçük ve geometrik olarak uygunsa düşünülebilir.

Ependimom: Maximum cerrahi standart tedavisidir. Postoperatif RT anaplastik ependimom ve parsiyel rezeksiyon yapılan vakalarda sağkalımı uzatır. Erişkinde RT'ye KT eklemenin yararı gösterilememiştir. Rekürren vakalarda da KT endikasyonu sınırlıdır.

2.9 Glial Tümörlerde Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi

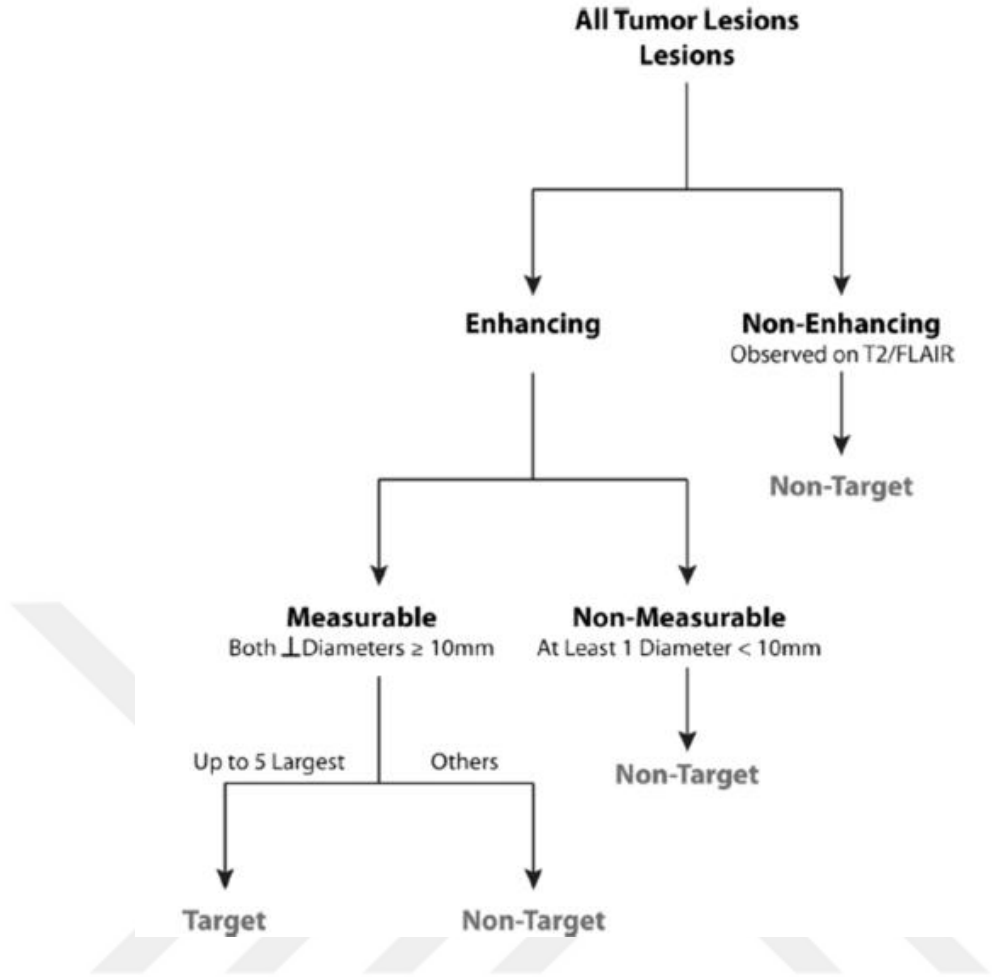
Kontrastlanma uzun yıllar tümör tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılsa da değişik tedavilerin vasküler permeabilite üzerine değişik etkileri olduğu tespit edildiğinden her zaman güvenilir değildir. %20-30 vakada RT ve anti-neoplastik tedaviler sitotoksik olup vasküler permeabilite ve kontrastlanmayı artırıp psödoprogresyona

neden olabilirken tam ters olarak antianjiyotik ajanlar vasküler permeabiliteyi azaltıp kontrastlanmada hızlı bir düşüş ile psödoresponse neden olur.

MR ile RT'ye yanıt değerlendirme en erken tedavi sonrası 10. haftada yapıp tedaviye yanıt vermeyen hastaları daha erken tespit etmek için tedavi öncesi ve sonrası 3. haftada ADC ve CBV ölçümü HGG'lerde kullanılmıştır (314, 315). 9. aydan sonra yapılan MRS, DCE, DSC, DTI'nın postRT değişiklik ve rekürrensi kesin bir şekilde ayıracağına dair net bir bilgi yoktur.

Malign gliomaların farklı biyolojik fenotiplere sahip infiltratif ve neovasküler 2 komponenti vardır (316-320). Hastaların %30-40'ında kontrastlanma değişikliği olmadan kontrastlanmayan alan progresyonu saptanmış (321, 322). Beyin tümörlerinde tedavi yanıtı kriterleri olan Macdonald kriterlerinde radyolojik olarak 2 boyutta tümör çapı ölçümü, hastanın klinik durumu, steroid dozu birer parametre olarak kabul edilip antianjiyotik tedavi altında nüks eden kontrastlanmayan, T2 FLAIR imajlarda hiperintens alanlar progresyon olarak kabul edilmemektedir (323). MR'daki kontrastlanma bir parametre olarak tanımlanmadığından 2010 yılında yeni nöro-onkoloji cevap kriterleri Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) tanımlanmıştır (316-318, 324-326). Yeni kriterler MR görüntüleri (T1, T2, FLAIR), hastanın klinik durumu, steroid kullanımı ve yeni lezyon tespitine dayanır. RANO'da kontrastlanmayan tümörün progresyonu, psödoresponse ve psödoregresyon gibi sorunlar kısmen düzeltirse de tümör volümünü olduğundan fazla gösteren, okuyucular arası uyumsuzluğa neden olan kontrastlanan tümörün iki boyutlu ölçümünü gerektirdiğinden hala limitasyonları vardır (319, 320, 327-332).

RANO'da kontrastlanan, her iki dik çapı ≥ 1 cm , büyükten küçüğe doğru sıralanan en fazla 5 tane lezyon ölçülebilen hedef lezyon olarak tanımlanır. Kontrastlanmayıp T2/FLAIR'da fark edilen lezyonlar ile kontrastlanan ancak bir veya her iki çapı da ≤ 1 cm lezyonlar (ölçülemeyen) hedef lezyon değildir (**ŞEKİL 5**).



ŞEKİL 5: RANO kriterlerine göre ölçülebilir ve hedef lezyon tanımlama algoritmi

Tam yanıt (TY) için aşağıdaki kriterlerin tümü karşılanmalı:

- 1) Kontrastlanan ölçülebilir ve ölçülemeyen lezyonların en az 4 hafta boyunca kaybolmasıdır. Eğer kontrol MR’ında kontrastlanan, ölçülebilir yeni lezyon tespit edilirse bu psödoresponse olarak kabul edilir.
- 2) Hasta ya hiç kortikosteroid almayacak ya da sadece fizyolojik idame dozunu alacak
- 3) Nörolojik muayene ile klinik durumu stabil veya iyileşmiş olmalı

NOT: İlk çalışmada sadece ölçülemeyen lezyonu olan hastalar takipte tam veya kısmen yanıt olamıyorlar, en iyi sonuç stabil hastalık

Kısmen yanıt (KY) için aşağıdaki kriterlerin tümü karşılanmalı:

- 1) Ölçülebilir kontrastlanan lezyonların dik çapları toplamında %50 veya volümünde %65 ve üzeri azalmanın en az 4 hafta sürmesi; eğer kontrol görüntülemesi PH ile uyumlu olursa bu psödoresponse; SH, KY, TY ile uyumlu olursa ise devam eden KY ile uyumlu kabul edilir.
- 2) Steroid dozu ilk çalışmadakiyle aynı veya düşürülmüş
- 3) Stabil veya iyileşen klinik durum

Progresif hastalık (PH) aşağıdaki kriterlerden herhangi biri yeterli;

- 1) 4 hafta veya daha uzun aralıklarla yapılan en az iki MR'da kontrastlanan lezyonun dik çaplarının çarpımlarının toplamında $\geq\%25$ veya total volümde $\geq\%40$ artış olmalıdır. Tedavi bu durumda kesilir. Eğer 4 hafta sonra yapılan kontrol çalışmasında SH, KY, TY tespit edilirse bu psödoprogresyon ile uyumlu kabul edilip hasta psödoprogresyon kabul edilen görüntülemesindeki kıyasla boyut artışı gösterene kadar tedavisine devam eder. İlk çalışmadan sonra yeni gelişen herhangi bir ölçülebilir kontrastlanan lezyon hemen PH olarak kabul edilmez total çap veya volüm ölçümüne eklenir.
- 2) Bazal veya en iyi yanıtli görüntülemelerinde ölçülebilir kontrastlanan hiçbir lezyonu olmayan hastada yeni gelişen kontrastlanan lezyon 4 hafta sonraki çalışmasında dik çapların toplamında $\geq\%25$ veya total volümde $\geq\%40$ artış olması durumunda PH olarak kabul edilir (327, 332, 33). Tedaviye bu durumda devam edilmemelidir. Eğer 4 hafta sonraki çalışmada SH, TY, KY tespit edilirse veya lezyon ölçülemeyen duruma gelişmişse hasta psödoprogresyon ile uyumlu kabul edilip PH olarak kabul edilen ilk çalışmasındaki göre boyut artışı saptanana kadar tedavisine devam edilir. İlk çalışmadan sonra yeni gelişen herhangi bir ölçülebilir kontrastlanan lezyon hemen PH olarak kabul edilmez total çap veya volüm ölçümüne eklenir.
- 3) Tümör dışı nedenlere bağlı olmayan veya steroid dozundaki değişikliklere sekonder klinik kötüleşme

- 4) Ölüm veya kötüleşen durum nedeniyle değerlendirme yapılamaması

Stabil hastalık (SH);

- 1) TY, KY, PH kriterlerine uymayan; psödoregresyon kabul edilip kontrol görüntülemesinde PH; psödoprogresyon kabul edilip kontrolünde KY/TY kriterlerini taşımayan hastalar
- 2) Nörogörüntüleme hastalık progresyonu olmadan yeni semptom veya şikayetler nedeniyle steroid dozunun artması

2.10 Glial Tümörlerin Takibi

Tümör grade'i, önceki tedaviler, kalan tedavi seçenekleri ışığında hasta bazında planlanmalıdır. LGG'lerde lezyon yıllarca stabil kalsa bile takip edilmelidir; bir noktada tümör progrese olacağından erken tedavi geri dönüşü olmayan defisitleri engeller. Nörolojik muayene ve MR RT ve KT sonrası 3 ayda bir yapılmalıdır.

2.11 Geç Dönem Sekelleri

Nörokognitif ve nörofizyolojik fonksiyonlarda bozulma tümör histolojisi ve grade'inden bağımsız olarak uzun sağkalımlı vakalarda oldukça siktir. RT erken uyuklama sendromuna, nörokognitif-nörodavranış değişikliğine, lökoensefalopatiye ve radyasyon nekrozuna neden olabilir (334-336).

2.12 Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

Pozitron emisyon tomografisi (PET), pozitron (β^+) yayıcı radyonüklitler kullanılarak yapılan üç-boyutlu (tomografik) bir sintigrafik görüntüleme işlemidir. Flor (F)-18, Karbon (C)-11, Oksijen (O)-15, Nitrojen (N)-13 ve Galyum(Ga)-68 en yaygın kullanılan pozitron yayıcı radyonüklitlerdir. Bu radyonüklitlerin bozunması sonucu yayılan pozitronlar karşılarına çıkan elektronlar ile çarpışırlar. Pozitronların anti maddesi olan elektronlar ile çarpışması sonucunda her iki parçacığın da kütlesi enerjiye dönüşerek yok olur. Bu olaya anilasyon denilmektedir. Anilasyon olayı sonucunda birbirine zıt 180° ters doğrultularda 511 keV sabit enerjide iki adet gama

fotonu oluşur. Yüksek enerjiye sahip bu foton çiftleri eş zamanlı deteksiyon yapabilen PET detektörleri tarafından tespit edilerek görüntüye çevrilirler.

PET görüntüleme, pozitron yayıcı radyonüklitlerin farklı moleküllerle bağlanmasıyla elde edilen radyofarmasötiklerin kullanılmasıyla in vivo olarak organizmadaki çeşitli biyokimyasal olayları görüntüleyebilmektedir. PET görüntülemesinin radyolojik görüntüleme yöntemlere en büyük üstünlüğü henüz yapısal bozuklukların oluşmadığı birçok patolojik durumda, erken dönemlerdeki fonksiyonel ve metabolik değişimleri gösterebilmesidir. PET görüntüleme diğer nükleer tıp yöntemleri ve manyetik rezonans görüntülemeleri gibi “emiyon” prensibine dayanmaktadır.

Radyofarmasötiklerin vücut içinde farklı dokulara dağılımından dolayı anilasyon sonucu oluşan fotonlar vücut dışına çıkarken farklı yoğunluklardaki değişik doku katmanlarından geçiş gösterirler. Bu da farklı fotonların geçtiği doku tiplerine göre farklı oranlarda enerji kaybetmesine yol açmaktadır. Buna atenüasyon denir. PET cihazlarında hasta vücudundan gelen anilasyon fotonlarının oluşturduğu emiyon görüntülemesinin yanı sıra atenüasyon düzeltmesi amacıyla transmisyon görüntülemesi de yapılmaktadır. Transmisyon görüntüleme eşliğinde yapılan atenüasyon düzeltmesi sayesinde emiyon görüntülerinde birim alandaki radyoaktivite konsantrasyonunun daha doğru ölçümü mümkün olmakta ve bunu ifade eden SUV değeri gibi semikantitatif parametreler hesaplanabilmektedir.

$$SUV = \frac{\text{Seçilen alanın ortalama aktivitesi (mCi/ml)}}{\text{Enjekte edilen doz (mCi)/Vücut ağırlığı (g)}}$$

Eski nesil PET kameralarında detektör içerisine yerleştirilen ve gama ışınımı yapan uzun yarı-ömürlü radyonüklitler aracılığıyla transmisyon görüntülemesi yapılmaktaydı. Ancak radyoaktif kaynaklarla yapılan bu işlem nispeten uzun (~ 30 dk) sürmekteydi. Yeni nesil kombine (hibrid) PET/BT cihazların geliştirilmesiyle transmisyon görüntüleme X-ışın hüzmesiyle çok kısa sürede (~15-30 sn) yapılabilmektedir. Böylece hem PET görüntüleme süresinde önemli oranda bir kısalma sağlanmış hem de X-ışın transmisyonundan elde edilen yüksek çözünürlüklü morfolojik görüntülerin yardımı ile PET görüntülemenin tanısal doğruluğu yükseltilmiştir.

2.13 PET/MR

PET ve MR'ın kombinasyonu yüksek sensivite, kontrast ve rezolüsyonlu anatomik görüntüleme ile fonksiyonel prosesin vizüalizasyonu ve kuantifikasyonunun tek makinada yapılabilmesine olanak sağlayan bir teknoloji olup insanda ilk uygulama alanı beyindir (337). Beyin insan vücudundaki en aktif metabolizmaya sahip doku olup metabolik, yapısal ve fonksiyonel değişiklikler genelde karışır ve birbiri üzerine binmesi nedeniyle tek başına sadece yapısal veya fonksiyonel inceleme patofizyolojinin anlaşılmasında yeterli değildir. Bu yüzden PET/MR'ın en önemli endikasyonunu beyin patolojileridir.

Beyin PET MR görüntülemeye elde edilen ilk datalarla biyopsi planlaması üzerine çalışılıp uygun yerin seçilememesine sekonder yanlış gradelemenin azaltılması amaçlanmıştır (338). İnsanda ilk PET-MR çekimi 2010 yılında yapılmıştır. Bu gün piyasada 2010'da çıkan Siemens Biograph Mmr ve 2015'te çıkan GE Signa PET/MR cihazları mevcut olup bu cihazların MR komponentleri 3 Tesla'dır..

PET/BT'den farklı olarak bu kombine gantryde birçok teknik problemin çözülmesi gerekmiştir. En büyük problem PET detektörünün magnetik alanla etkileşime giren sintilatörden gelen datayı elektrik sinyaline dönüştüren foton çoğaltıcı tüpün (PMT)'ü gantry içine yerleştirmektir. Bu sorunu çözmek için ilk olarak MR ve PET ayrı gantryler olarak tasarlanıp PMT'ler zırhlandı. Diğer bir çözüm PMT'nin avalanche photo detektör (APD) veya silicon photo multiplier (SIPM) gibi manyetik alandan etkilenmeyen yarı iletken bir detektörle değiştirilmesiydi. Bu teknoloji sayesinde aynı aksial kesitten simültane görüntü alan tam integre PET-MR sistemleri mümkün oldu.

Simültane çekim sırasında 12 kanallı kafa koili kullanılır. Önce lokalizasyon taraması yapıp ardından alınan in ve out-phase T1 görüntülerinden su ve yağ imajları PET atenüasyon düzeltmesi için oluşturulur. Daha sonra 15-20 dakikalık PET çekimi yapılır.

Pozitronun anihilasyonu ile oluşan fotonlar PET detektörüne ulaşmadan önce çevre dokular tarafından atenüasyona uğrar bu atenüasyon sadece PET taraması yapılan cihazlarda ayrı transmiyon sintigrafisi ile düzeltilirken PET/BT'de BT'den sağlanan

hounsfield birimlerinde foton enerjilerinin lineer atenüasyon katsayılarına (LAC) çevrilir. Ancak PET/MR'da bu sorunun çözümü daha zordur çünkü MR dokudaki hidrojen atomu nukleuslarının magnetizasyonunu ve relaksasyonunu proton miktarına dokunun çevre kimyasal yapısına göre ölçer. Halbuki bu ölçüm foton atenüasyonuna neden olan çevre doku yörüngelerindeki elektronlar hakkında bilgi vermemektedir. Bu yüzden PET/MR'da atenüasyon düzeltmesi için segmentasyon, atlas, rekonstrüksiyon bazlı modeller kullanılır.

1) Segmentasyon bazlı model: MR görüntüsünü imaj bazlı gri skalaya göre farklı doku sınıflarına ayırır (ör: hava, yağ, yumuşak doku, akciğer). Bunları daha önceden tanımlanan LAC'a göre düzeltir. Tüm vücut PET/MR'larda en yaygın kullanılan metottur. GE ve Siemens marka cihazlarda Dixon sekansından elde edilen koronal planda yağ ve su imajları daha sonra yağ, akciğer, hava, yumuşak doku olmak üzere 4 kompartmana ayrılır. Bu yöntem kemik hakkında bilgi içermemesi, *field of view*'u (FOV) 50 cm ile sınırlı MR'da kollar nedeniyle oluşan turunkasyon artefaktı, PET detektör FOV'u içerisinde radyofrekans (RF) koili gibi atenüasyon yapan parçalar içermesi nedeniyle PET/BT'ye kıyasla kuantifikasyonda daha düşük değerlerin ölçümüne neden olur.

2) Atlas bazlı model: MR ve BT bazlı atenüasyon koreksiyon (AC) haritalarından elde edilen anatomiye uygun atenüasyon özelliklerine göre yapılır. Çekim yapılan hastanın MR görüntüsü database MR imajları ile karşılaştırılır; eşleşen BT bazlı LAC haritalarından BT bazlı LAC'lar elde edilir. Bu method BT bazlı LAC'ların foton enerji çevirimiyle PET'lere dönüşümünü gerektirir.

3) Template bazlı model: İlk olarak vakanın transmisyon taraması olmadığı durumlarda ortaya çıkmış olup atenüasyon haritası bir dizi atransmisyon görüntüsünün ortalamasından elde edilir. PET/MR'da bir MR bir de atenüasyon şablonu oluşturulur. MR şablonu hastanın MR görüntüsüne adapte edilip aynı transformasyon hastanın PET görüntüsüne uyarlamak için atenüasyon haritasına uygulanır.

Radyofarmasötik enjeksiyonu hasta dinlenme halindeyken yapıp uptake süresince karanlık, sessiz bir odada hasta bekletilir. En az 4 saatlik açlık FDG PET çekimi için

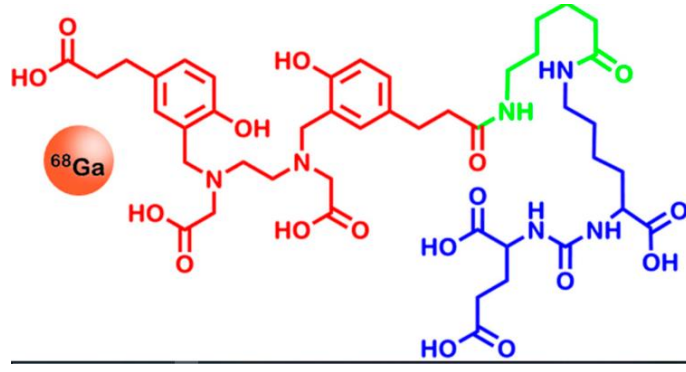
gerekirken diğerk radyofarmasötikler için gerekli değildir. Sadece çekim sırasında hastada bulantısının azaltılmasında yararı olur.

Doku karakterinin multiparametrik incelenmesi, tümör fenotipinin belirlenmesi PET/MR'ın avantajı olsa da pahalı olup nöronkoloji cerrahisi yapılan çoğu merkezde bulunmaması dezavantajlarıdır.

2.14 Prostat Spesifik Membran Antijen (PSMA)

Folat hidroloaz ve nöropeptidaz aktivitesine sahip 750 aminoasitten oluşan tip 2 integral transmembran glikoproteinidir (339, 340). İn vitro nöropeptidaz aktivitesi olsa da in vivo aktivitesi henüz net bilinmemektedir (341).

Glutamat karboksi peptidaz 2 (GCPII) olarak da bilinen PSMA sinir sisteminde N-asetilaspartilglutamattan NAA ve glutamat sentezleyen enzimdir. Artmış glutamat sentezi glutamat reseptörlerinde aşırı uyarıyla glutamat ilişkili nörotoksisiteye neden olur. Glutamat dengesinin bozulması şizofreni, amniyotrofik lateral skleroz, nöropatik/diyabetik ağrı ve iskemi nörolojik hastalıkların patofizyolojisinde rol oynar. Bu bilgiler ışığında bu enzim inhibisyonu ile bu hastalıkların tedavi edilebileceği düşünülmüş olup GCPII'ye karşı çeşitli biyokimyasal yapılarda birçok inhibitör geliştirilmiştir. Bu inhibitörler liganda bağlanıp internalize olup hücre içinde birikir. Bunlardan biri üre bazlı inhibitörler olup ilk olarak SSS'inde kullanılmak üzere geliştirilse de in vivo olarak prostat spesifik membran antijen (PSMA) adıyla bilinen formu prostat kanserli hastaları görüntülemek için kullanılmıştır (ŞEKİL 6) (342-344). Ga-68 PSMA-11 PET/BT 2013 yılında prostat kanseri evreleme, tedavi yanıtı değerlendirme, nüks saptama amacıyla kullanılmaya başlanmıştır (345).



ŞEKİL 6: (^{68}Ga)-PSMA-HBED-CC'nin kimyasal yapısı

PSMA prostat epitelini tarafından üretilen normal prostat sekretuar asiner epitelinde ve çoğu prostat kanseri hücresinde bulunup artmış ekspresyonu tümör diferansiyasyonu ile ilişkilidir. Bu proteinin ekspresyonu prostat dışında duodenal mukozaya, böbrek proksimal tubul, kolon kriptlerinde nöroendokrin hücrelerde immünohistokimyasal olarak gösterilmiştir (346). Serebral korteks, serebellum dahil olmak üzere diğer dokularda neredeyse hiç PSMA ekspresyonu edilmez. Karsinom, nöroendokrin tümör, melanom, RCC ve sarkomlar gibi çeşitli tümörlerde artmış ekspresyon gösterir.

PSMA'nın kapiller yatak epitelindeki artmış ekspresyonu tümöral neovaskülarite ile ilişkili olup normal vasküler yapıda bulunmaz. Bu artmış ekspresyon primer ve sekonder beyin tümörlerinde yeni tedaviler için hedef olmuştur.

Lutesyum-177 (Lu-177) yarı ömrü 6,73 gün olan beta emitterdir, dokuda 2 mm yol alabilir. Bu radyoaktif ajanla işaretlenen PSMA 617 tedavilerdeki tüm gelişmelere rağmen surveyi halen kısa olan KT'ye yanıt vermeyen kastrasyon dirençli prostat kanserli (CRPC) vakalarda kullanılmakta olup hastaların yaklaşık %40-70'i tedaviye cevap verir. Bu tedaviye sekonder sadece hafif toksisite izlenmektedir (347-351). Lu-177 PSMA kemik, nodal, visseral olmak üzere tüm tümörlü alanları ışınlar.

Biyopsiyle alınan örneklerle yapılan bir çalışmada GBM'e ait vasküler yapılarda PSMA antikoru ile normal dokuyla karşılaştırıldığında anlamlı fazla boyanma, grade I tümörlerde orta derecede boyanma izlenirken grade II ve III'ün vasküler yapılarında boyanma izlenmemiş olup sadece birkaç tümör hücresinde boyanma

saptanmıştır. Bu çalışmada ayrıca metastatik dokuda primer meme kanserinden daha az seviyede olsa da intensitesi vakalar arasında farklılık gösteren boyanma izlenmiştir. Normal beyin dokusunda birkaç hücrede boyanma izlenirken buradaki mikrovasküler yapılarda ise boyanma saptanmamıştır (352).

(¹⁸F)DCFPyL (2-(3-(1carboxy-5-(6-(¹⁸F) fluoro-pyridine-3-carbonyl)-amino)-pentyl)-ureido)-pentanedioic acid)'e bağlı PSMA ile tümör tespit edilen alanların boyanması GBM'de neovaskülaritede olurken anaplastik astrositomun hücrelerinde pozitif olup normal beyin dokusunda boyanma olmamıştır (353).

Sasikumar ve arkadaşlarının 5'i nüks şüpheli GBM, 5'i primer-metastaz ayırımı için F-18 FDG PET/BT çekilen hastalara aynı zamanda Ga-68 PSMA-11 PET/BT çekimi yapılmış olup MR nüks şüpheli vakaların 4'ünde her iki yöntem uyumlu olup lezyon SUVmax'ı FDG PET'de daha yüksek olmasına rağmen lezyon *background* oranı Ga-68 PSMA'da daha yüksek saptanmış, lezyon daha net vizüalize edilmiştir (354).

Sasikumar ve ark.'ının yaptığı diğer bir çalışmada MR nüks şüpheli 10 hastanın 9'unda Ga-68 PSMA PET/BT'de sonrasında histopatolojik olarak da verifiye edilmiş nüks uyumlu tutulum saptanmıştır. Sintigrafi negatif 1 hasta ise takibe alınmış 9 ay sonra yapılan MR'da nüks şüpheli lezyon saptanmamış. Aynı çalışmada biri grade II, ikisi grade III, onu grade IV olmak üzere 13 pozitif sintigrafide lezyon *background* tutulum oranı ile grade arasında ilişki saptanmamış olsa da bu çalışmada hasta sayısı oldukça azdır (355).

3. YÖNTEM ve GEREÇLER

3.1 Çalışma Evreni, Dahil Edilme ve Dışlanma Ölçütleri

3.1.1 Çalışma evreni

Çalışma için 2017-2018 yılları arasında MR görüntülerine göre glial tümör ön tanısı mevcut olup İ.Ü.-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'nda operasyon planlanan 38 hastaya bölümümüzde ⁶⁸Ga PSMA PET/MR çekimi yapıp patolojisi glial tümörle uyumlu gelen hastalar çalışmaya alınmıştır.

3.1.2 Dahil edilme ve dışlanma ölçütleri

Dahil edilme ölçütleri:

1. Glial tümör ön tanısı
2. Operable
3. Preoperatif ⁶⁸Ga PSMA PET/MR görüntülemesi mevcut olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Dışlanma ölçütleri:

1. Ciddi komorbiditeli
2. Şuuru kapalı veya şuuru açık olduğu halde bilinçli bir şekilde çalışmaya onay vermeyen
3. Sekonder malignitesi olan
4. Emziren, gebe veya gebelik şüphesi mevcut olan
5. Patoloji raporlarında glial tümör dışı lezyon tespit edilen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.2 Çalışma Aşamaları

3.2.1 Çalışmaya Dahil Edilecek Hastaların Seçimi

Baş dönmesi, baş ağrısı, nöbet geçirme gibi herhangi bir şikayet nedeniyle çekilen MR görüntülerinde deneyimli bir uzman radyolog tarafından glial tümör ile uyumlu olduğu düşünülen lezyon saptanan; İ.Ü.-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'nda operable olarak değerlendirilip operasyonu kabul eden hastalardan ⁶⁸Ga PSMA PET/MR çekimi için onay verenler 35 hasta çalışmaya dahil edildi.

3.2.2 PET Görüntülerinin Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan PET görüntülemeleri Advantage Workstation (Version: 4.7, GE Healthcare, Milwaukee, USA) iş istasyonunda 2 deneyimli nükleer tıp uzmanı tarafından değerlendirildi.

⁶⁸Ga PSMA PET/MR çalışmasında PET pozitif kabul edilme kriteri olarak *background* (geriplan) aktivitesi olmadığından beyin parenkiminde yerleşimli lezyondaki herhangi bir aktivite tutulumu patolojik olarak kabul edildi. Her lezyonun semikantitatif bir değer olan en yüksek, ortalama ve radyofarmasötik tutulumunun en fazla olduğu alanda 1 cm³ sirküler volümdeki ortalama standart uptake değerleri (SUVmaks, SUVmean, SUVpeak) not edildi. *Background* aktivitenin olmaması, bazı hastalarda lezyonun simetriğinde ölçülen bu değerlerin sıfır olması nedeniyle lezyon/simetrik oranlaması yapılmadı.

Otuzbeş çalışma hastası içerisinde tümörün farklı anatomik alanlara yayıldığı veya tümörün geneline göre daha yoğun aktivite tutan alanları bulunan 6 vakada bu bölgeler farklı alanlar çizilerek değerlendirildi ve bu sayede otuzbeş hastadan 42adet lezyon elde edilmiş oldu.

3.2.3 Patoloji Raporlarının Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen 35 hastadan elde edilen 42 lezyona ait patoloji raporları ayrıntılı olarak değerlendirildi. Tüm lezyonların grade'i, tüm vakaların mitoz ve Ki-

67değerleri ile IDH, 1p19q mutasyon durumu; HGG'lerin endotel proliferasyonu ve nekroz durumu, astrositom tanısı alan vakalarda ATRX mutasyonu olup olmaması not edildi.

3.3 Çalışmada Kullanılan Cihazlar ve Görüntüleme Protokolü

3.3.1 ⁶⁸Ga PSMA işaretleme protokolü

⁶⁸Ga -DOTA-TATE, Mueller ve ark. tarafından tarif edildiği şekilde (356); ulusal düzenlemelere ve European Association of Nuclear Medicine (EANM) kılavuzlarında belirtilen iyi radyofarmasötik uygulamalarına (GRP) uygun olarak Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp ABD Radyofarmasi laboratuvarında yarı-otomatik radyosentez (Eckert & Ziegler Modular Lab, Almanya) kullanılarak sentezlendi. İşaretleme prosedürü için gerekli olan prekürsör peptid molekül (PSMA) ve ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga Jeneratörü ticari kanallardan temin edildi (ABX, Radeberg, Almanya; Isotope Technologies Garching GmbH, Garching, Almanya).

3.3.2 ⁶⁸Ga PSMA PET/MR Görüntüleme

Çalışmaya onay veren hastalara ⁶⁸Ga PSMA PET/MR görüntülemesi için ortalama 150,59 ± 31,82 MBq ⁶⁸Ga PSMA iv enjeksiyonu yapıldı. Görüntülemeler enjeksiyondan sonra yaklaşık 57,5 ± 3,53 dk'da elde edildi. Toplam 38 hastaya ⁶⁸Ga PSMA PET/MR çekimi yapılmış olup çekimler SIGNA™ PET/MR (GE Healthcare, Milwaukee, USA) cihazında alındı (**ŞEKİL 7**).

Hastalar supin pozisyonda tarayıcı masasına yatırıldı, baş-boyun koili yerleştirildi. Hastaların sestem etkilenmemesi için kulaklık takıldı. 3 Tesla MR'da sırasıyla MRAC, sagittal Cube T2 FLAIR, sagittal Cube T2, sagittal 3D T1 BRAVO, kontrastlı sagittal 3D T1 BRAVO sekansları alındı. Kesit kalınlığı 1,2 mm olarak belirlendi. Tek yatak, 15 dakika süren PET emisyon görüntüleri elde edildi.



ŞEKİL 7: GE SIGNA™ PET/MR

3.4 İstatistik Yöntemler

İstatistiksel testler IBM SPSS Statistics Version 23.0 programı kullanılarak gerçekleştirildi. Kantitatif veriler normal dağılım göstermesi halinde ortalama \pm standart sapma (SD) olarak tanımlandı.

Grade için Korelasyon Matrisi, ANOVA testi ve *cutoff* için ROC uygulandı. Mitoz ve Ki-67 için Korelasyon Matrisi yapıldı. ATRX mutasyonu, endotel proliferasyonu ve nekroz pozitif ve negatif grupların SUV değerleri Korelasyon Matrisi, Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı ve p değeri 0,05'den küçük olması halinde anlamlı kabul edildi. *Cutoff* için ROC uygulandı.

Grade ve SUV karşılaştırılması lezyon bazlı yapılırken diğer parametrelerle SUV karşılaştırılması hasta bazlı olarak yapıldı.

4. BULGULAR

4.1 Genel Veriler ve Patoloji Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Toplam 38 hastaya ⁶⁸Ga PSMA PET/MR çekimi yapıldı. 36 hasta operable olarak değerlendirilirken sadece 2 hasta inoperable olarak değerlendirilip lezyonun moleküler-histolojik tanısı amacıyla biyopsi uygulandı. Üç hastanın operasyon sonrası patolojisi glial tümör ile uyumlu gelmemesi nedeniyle (metastatik lezyon, gangliogliom ve nörobehçet) çalışma dışı bırakıldı. Glial tümör tanısı alan 35 hasta çalışmaya alındı. ⁶⁸Ga PSMA PET/MR çekimi ile operasyon arasında ortalama 7 gün (en az 1 en fazla 37) mevcuttu. Hastaların yaş ortalaması $59,5 \pm 2,12$ ' idi. Hastaların %48,5'i erkek (n=17), %51,5'u ise kadındı (n=18). Hastaların patoloji raporlarına göre:

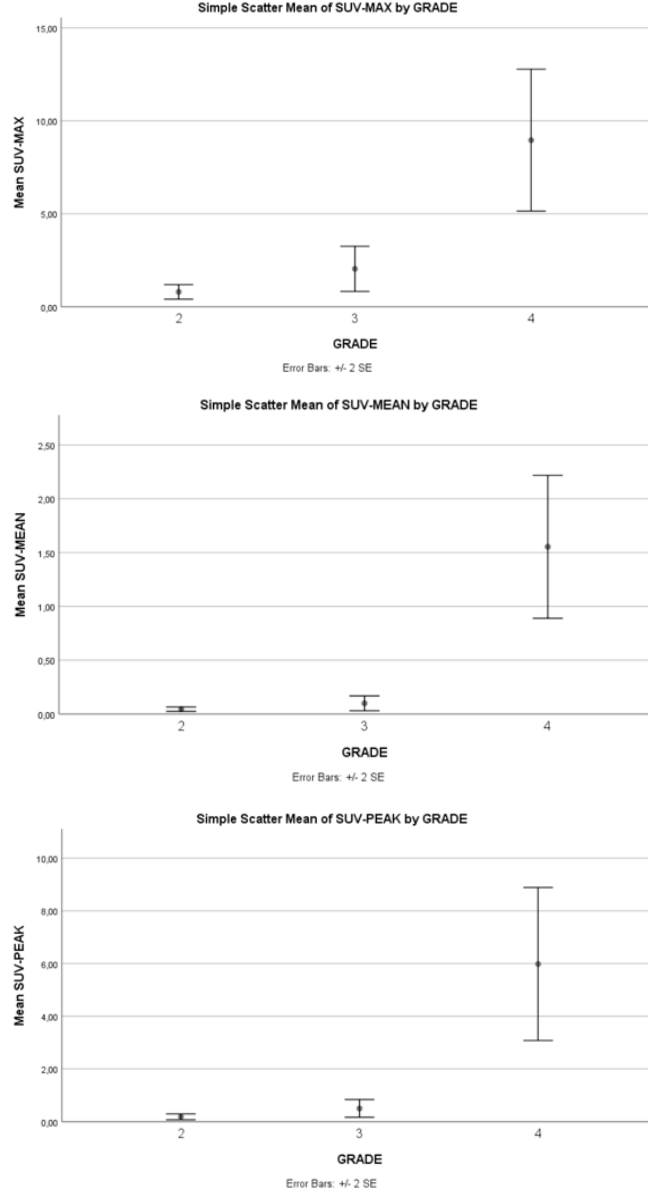
- %14,3 (n=5) hastada diffüz astrositom(Grade II), %14,3'ünde (n=5) ise anaplastik astrositom (Grade III),
- %22,85 (n=8) hasta diffüz oligodendriogliom (Grade II), %2,85'inde (n=1) ise anaplastik oligodendriogliom (Grade III),
- %37,15 (n=13) hasta 2 tanesi dev hücreli varyant olmak üzere glioblastom (Grade IV),
- %2,85 (n=1) hasta oligoastrositom,
- %2,85 (n=1) hasta diffüz orta hat gliomu (Grade IV),
- %2,85 (n=1) hasta malign pleomorfik ksantoastrositom (epiteloid glioblastoma dönüşüm) (Grade IV) tanısı aldı (**TABLO 6**).
- Astrositomların tanısı alan vakaların %60'ı (n=6) erkek, %40'ı (n=4) kadın, oligodendriogliomların %44,4'ü (n=4) erkek, %55,6'sı (n=5) kadın, glioblastomların %46,2'si (n=6) erkek, % 53,8'i (n=7) kadın olup diffüz orta hat gliomu tanılı vaka erkek, oligoastrositom ve malign pleomorfik ksantoastrositom vakası ise kadın idi.

- Astrositomların %30'u (n=3) IDH wildtype %20'si (n=2) ATRX nonmutant, oligodendriogliomların %22,2'si (n=2) 1p19q nonmutant, glioblastomların %7,7'si (n=1) IDH mutanttı.
- İki hastanın PET imajlarında lezyon geneline göre daha yüksek aktivite tutulumu gösteren alanlar patolojiye ayrı numune olarak gönderilmiş olup diffüz oligodendriogliom tanılı 1. vakaya ait numunede anaplastik oligodendriogliom kriterlerini karşılamayan selülarite artışı mevcut olup kötü prognoz açısından şüphe uyandırmış; glioblastom tanılı 2. vakaya ait numunede ise sonuç bunun infiltrasyonu ile uyumlu geldi.
- MR'da ana lezyondan farklı anatomik alanda patolojik görünüm saptanan 3'ü glioblastom, 1'i anaplastik astrositom vakasında bu bölgeler patolojiye ayrı numune olarak gönderilmiş olup bu numunelerde primer tümörle benzer tümör infiltrasyonu saptandı.
- Tanısı adenokanser metastazı, gangliogliom ve nörobehçet ile uyumlu gelen 3 hasta çalışma dışı bırakıldı.

4.2 ⁶⁸Ga PSMA PET/MR Görüntülerinin Sonuçları

Otuzbeş glial tümör tanılı hastanın beyin ⁶⁸Ga PSMA PET/MR görüntüsünde patolojiye ayrı numune olarak gönderilen 42 lezyona ait SUVmax, SUVpeak, SUVmean değerleri ölçüldü. Ortalama SUVmax değeri $3 \pm 3,6$ (en yüksek 39,58; en düşük 0,2), SUVpeak değeri $1,57 \pm 1,97$ (en yüksek 29,79; en düşük 0,03), SUVmean değeri $0,16 \pm 0,15$ (en yüksek 6,43; en düşük 0) olarak hesaplandı (**TABLO 8**).

Tümör grade'i ile SUV değerleri arasında orta düzeyde korelasyon saptanıp bu değerler istatistiksel olarak anlamlıydı (SUVmax için $r=0,53$, $p=0$; SUVmean için $r=0,55$, $p=0$, SUVpeak için $r=0,50$, $p=0,001$). Grade II ve III'ün SUV değerleri arasında anlamlı farklılık yokken ($p=1,0$) II ile IV ve III ile IV arasında anlamlı farklılık tespit edildi (sırasıyla SUVmax için $p=0,001$, $p=0,027$; SUVmean için $p=0,0$, $p=0,005$; SUVpeak için $p=0,002$, $p=0,019$) (**ŞEKİL 8**).



ŞEKİL 8: Tümör grade’i ile SUVmax/mean/peak dağılım ilişkisi

Grade II ile III birinci grup, IV ikinci bir grup olarak alındığında (Karşılaştırma 1) SUVmax için *cutoff* 2,3 (sensitivite %80; spesifisite %81,8), SUVmean için 0,21 (sensitivite %90; spesifisite %95,5), SUVpeak için 0,63 (sensitivite %90; spesifisite %81,8) bulundu. LGG ve HGG olarak iki gruba ayrıldığında (Karşılaştırma 2) ise SUVmax için *cutoff* 1,15 (sensitivite %85,7; spesifisite %85,7), SUVmean için 0,06 (sensitivite %85,7; spesifisite %85,7) SUVpeak için ise 0,21 (sensitivite %85,7; spesifisite %85,7) olarak hesaplandı (**TABLO 6**).

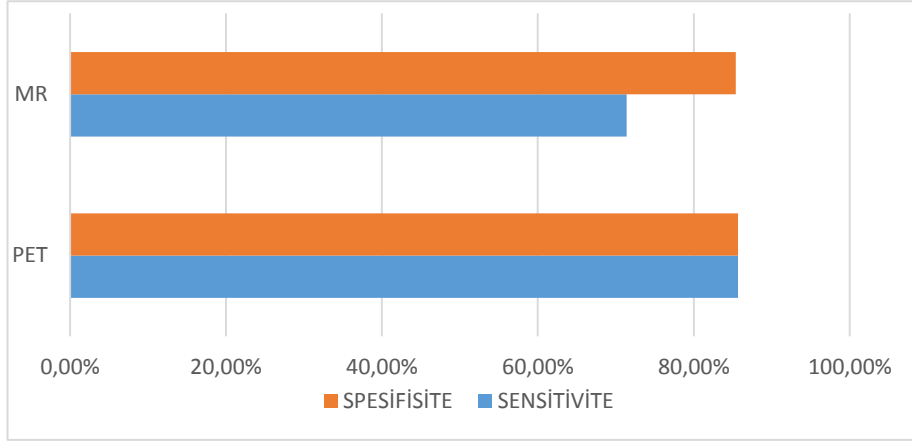
	KARŞILAŞTIRMA 1	KARŞILAŞTIRMA 2
SUVmax cutoff	2,3	1,15
SUVmean cutoff	0,21	0,06
SUVpeak cutoff	0,63	0,21

TABLO 6: Karşılaştırma 1 ve 2 için *cutoff* SUV değerleri

Hastaların PET/MR çekiminde yapılan MR görüntüleri kontrastlanma paterni, nekroz durumu ve T1-T2 sekanslarına göre değerlendirildiğinde; 18 vakanın görüntüsü LGG ile uyumlu olarak değerlendirilirken 17 vaka ise HGG lehine yorumlandı. Bu 18 vakanın 6'sının operasyon patolojisi HGG ile uyumlu gelirken; 17 vakanın 2'si LGG tanısı aldı. MR'ın HGG tanısında sensitivitesi %71,4 spesifisitesi %85,4 olarak bulundu (**TABLO7, ŞEKİL 9**). Çalışma dışı bırakılan nörobehçet ve gangliogliom vakaları MR'a göre LGG; adenokanser vakası ise HGG lehine yorumlandı.

	SENSİTİVİTE	SPESİFİSİTE
PSMA PET	%85,7	%85,7
MR	%71,4	%85,4

TABLO 7: PSMA PET ile MR'ın HGG saptamada sensitivite ve spesifisite değerleri

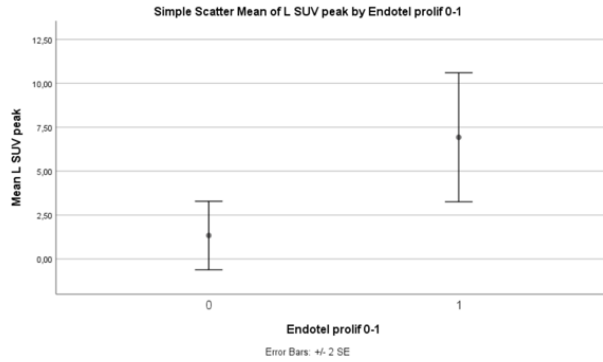
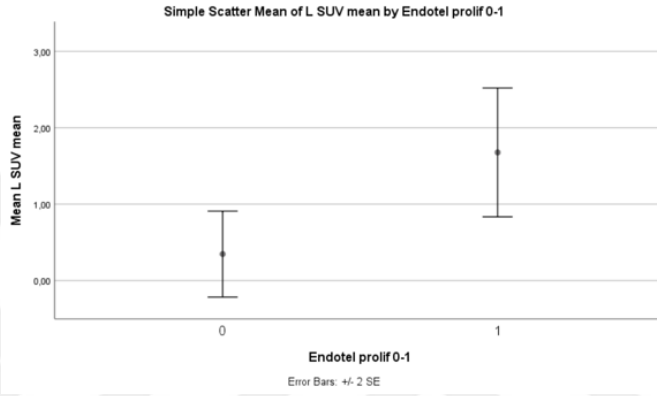
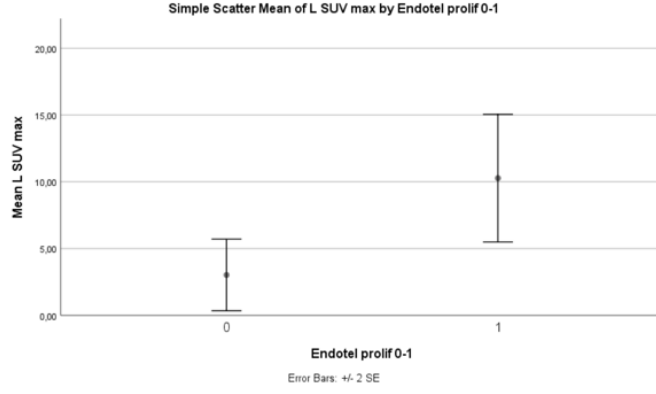


ŞEKİL 9: PSMA PET ile MR'ın HGG saptamada sensitivite ve spesifisite karşılaştırılması.

Ki-67 değerleri ile SUV değerleri arasında orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edildi (SUVmax için $r=0,51$, $p=0,002$; SUVmean için $r=0,48$, $p=0,003$; SUVpeak için $r=0,44$, $p=0,007$).

Mitoz ve SUVmax arasında yüksek düzeyde korelasyon tespit edilip ($r=0,64$; $p=0$), SUVmean ve SUVpeak arasında orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edildi (sırasıyla $r=0,58$, $p=0$; $r=0,56$, $p=0$).

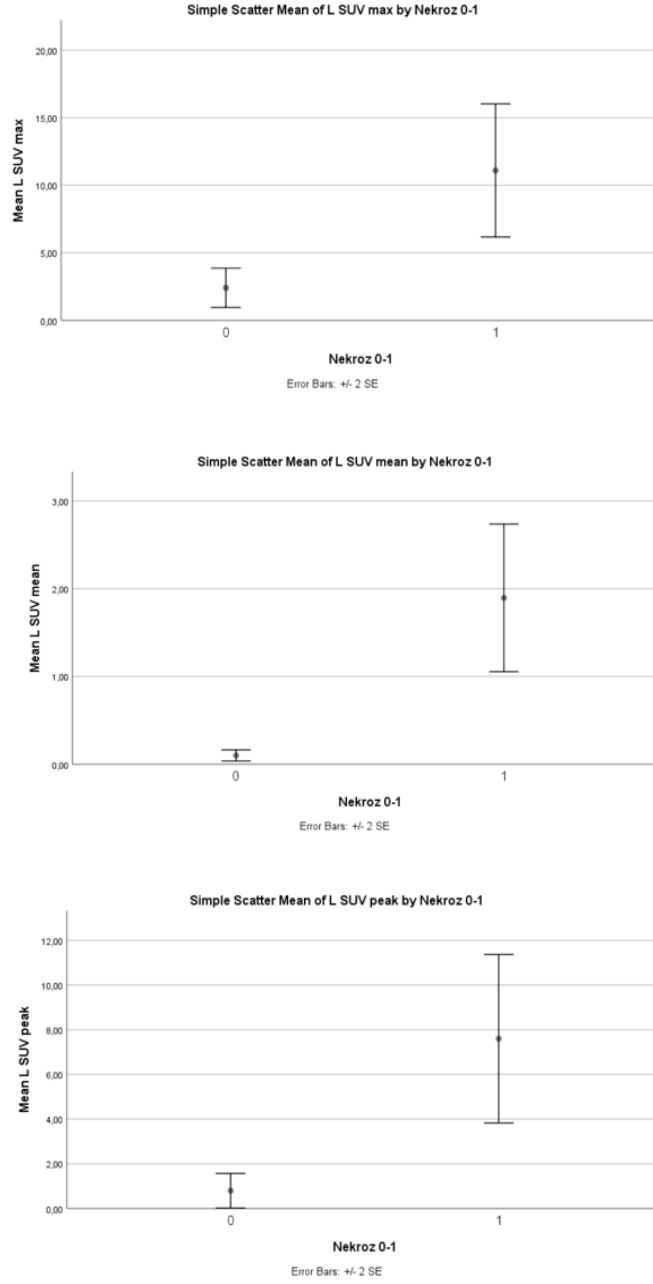
HGG'lerde endotel proliferasyonu olup olmama durumuna göre tüm glial tümörler incelendiğinde SUVmean ile orta ($r=0,40$, $p=0,07$), SUV max ve SUVpeak ile zayıf ($r=0,39$, $p=0,08$) korelasyon tespit edilip bunlar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Endotel proliferasyonu olan grubun SUV değerleri olmayanla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksektir (SUVmax ve SUVmean için $p=0,01$; SUVpeak için $p=0,008$) (**ŞEKİL 10**). SUVmax için *cutoff* 5,08 (sensitivite %80; spesifisite %83,3); SUVmean için *cutoff* 0,44 (sensitivite %80; spesifisite %83,3); SUVpeak için ise *cutoff* 1,38 (sensitivite %86,7; spesifisite %83,3) bulunmuştur.



ŞEKİL10: HGG'lerde endotel proliferasyon durumu ile SUVmax/mean/peak dağılım ilişkisi

HGG'lerde nekroz olup olmamasına göre tüm glial tümörler incelendiğinde SUV değerleri ile orta düzeyde korelasyon tespit edilmiş olup bu istatistiksel olarak anlamlı olarak bulundu (SUVmax için $r=0,48$, $p=0,02$; SUVmean için $r=0,56$, $p=0,008$; SUVpeak için $r=0,49$, $p=0,02$). Patolojisinde nekroz olan grubun SUV değerleri,

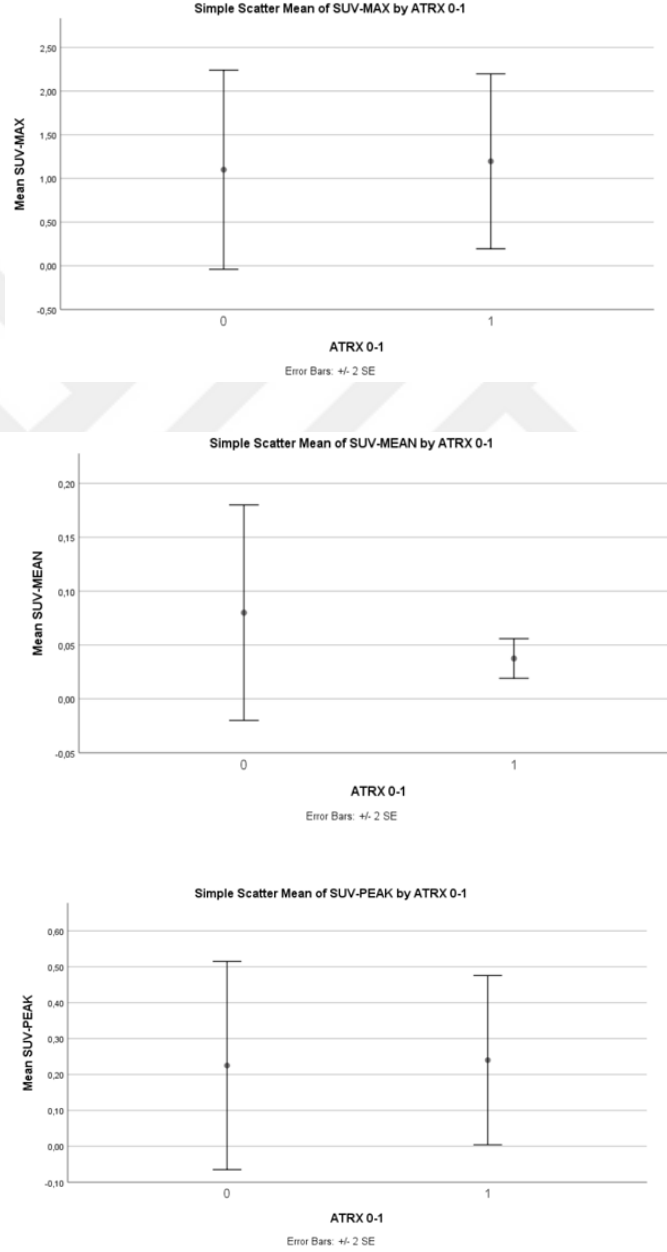
olmayanla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksektir (SUVmax ve SUVpeak için $p=0,001$; SUVmean için $p=0$) (ŞEKİL 11).



ŞEKİL 11: HGG'lerde nekroz durumu ile SUVmax/mean/peak dağılım ilişkisi

Astrositomlarda tedavi seçiminde önemli bir parametre olan ATRX mutasyon durumu ile SUVmax ve SUVpeak değerleri arasında anlamlı korelasyon tespit edilmezken (SUVmax için $r=0,032$; SUVpeak için $r=0,021$, $p<0,05$) SUVmean ile orta düzeyde

negatif korelasyon mevcuttur ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir ($r=-0,47$, $p=0,16$). ATRX mutant ve nonmutant astrositomların SUV değerleri arasında fark yoktu (SUVmax için $p=1,0$, SUV mean için $p = 0,43$, SUVpeak için $p = 1$) (Şekil 12). SUVmax için *cutoff* 0,54 (sensitivite %87,5; spesifisite %50), SUVmean için *cutoff* 0,03 (sensitivite %62,5; spesifisite %50), SUVpeak için ise *cutoff* 0,1 (sensitivite %62,5; spesifisite %50) bulunmuştur.



ŞEKİL 12: Astrositomlarda ATRX mutasyon durumu ile SUVmax/mean/peak dağılım ilişkisi

<i>HASTA</i>	<i>Grade</i>	<i>Ki-67</i>	<i>Mitoz</i>	<i>Nekroz</i> 0:Yok 1:Var	<i>Endotel Prolif.</i> 0:Yok 1:Var	<i>SUVmax</i>	<i>SUVmean</i>	<i>SUVpeak</i>
A.S.	2	10	0	0	0	0,42	0,05	0,18
A.F.U.	4	15	4	1	1	6,57	3,39	11,6
M.B.	2	3	0	0	0	0,77	0,04	0,06
F.Ç.	4	70	25	1	1	8,67	2,21	5,94
G.G.	4	30	12	1	1	7,41	1,19	4,44
M. F. P.	4	40	12	1	1	5,96	0,71	3,12
Ç.E	2	2	0	0	0	0,34	0,02	0,1
N.Ö.	3	20	3	0	0	1,67	0,13	0,37
	3					0,2	0,03	0,03
A.K.	3	3	3	0	0	0,78	0,07	0,23
V.Ö.	4	40	4	1	0	2,19	0,1	0,74
	4					0,37	0,03	0,07
	4					1,69	0,37	0,47
Ş.S.	2	3	1	0	0	0,21	0	0,03

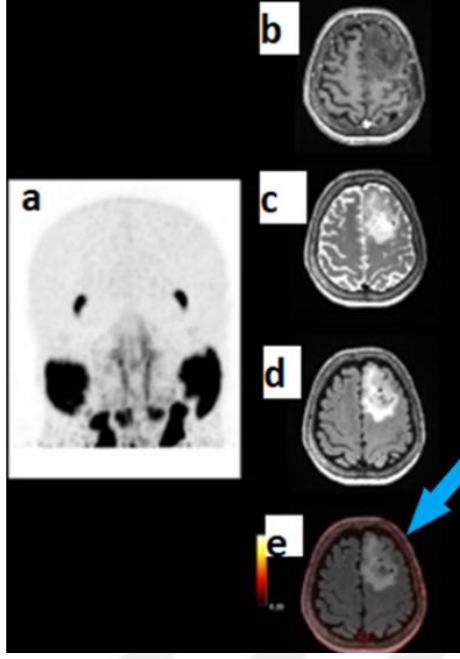
K.K.	4	30	28	1	1	15,59	1,35	7,49
Z.A.	2	2	0	0	0	0,73	0,05	0,14
S.Y.Y.	2	2	0	0	0	0,2	0,03	0,03
E.C.	4	30	22	1	1	39,58	6,43	29,79
R.K.	4	40	36	1	1	11,38	2,35	8,17
E.E.	2	15	1	0	0	0,57	0,02	0,11
A.U.T.	2	3	1	0	0	2,04	0,1	0,76
H.K.	3	15	3	1	1	2,42	0,11	1
F.A.	4	50	9	1	1	5,96	0,85	3,54
S.V.	4	40	36	0	1	9,04	1,75	6,16
	4					10,14	2,54	6,69
F.D.	4	40	12	1	1	15,58	1,58	9,78
	4					4,67	0,92	2,59
A.K.	3	20	6	0	0	0,55	0,01	0,11
A.S.	2	3	0	0	0	0,65	0,02	0,15
M.B.	2	3	1	0	0	0,8	0,04	0,1

Ü.Ö.	2	4	2	0	0	2,81	0,15	0,53
S.H.	2	0	2	0	0	0,53	0,03	0,08
C.Y.	2	3	0	0	0	0,58	0,04	0,2
F.Ö.	3	5	4	0	0	1,5	0,05	0,09
N.D.	4	30	16	1	1	9,57	1,36	5,5
Ç.H.M.	2	3	1	0	0	0,49	0,03	0,1
Z.B.	4	20	5	1	1	2,98	0,61	1,72
H.B.	4	30	18	1	1	14,64	2,65	8,12
	4					1,56	0,41	0,74
R.K.	3	25	9	0	0	4,58	0,07	1,05
	3					4,58	0,32	1,13
M.C.	4	30	27	1	0	5,58	0,27	2,97

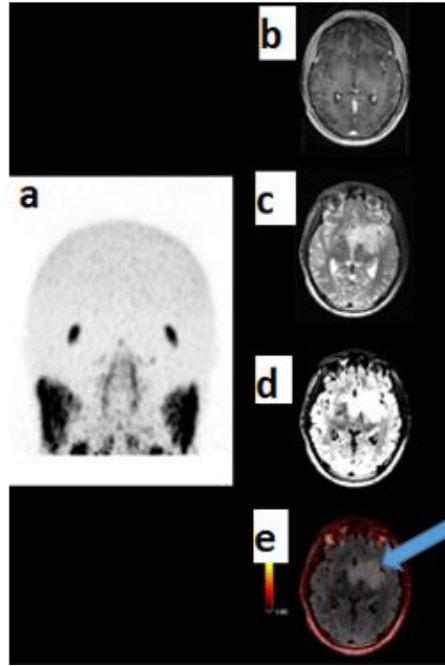
TABLO 8: Lezyonların Grade'i ve SUV değerleri

4.3 Örnek Görüntüler

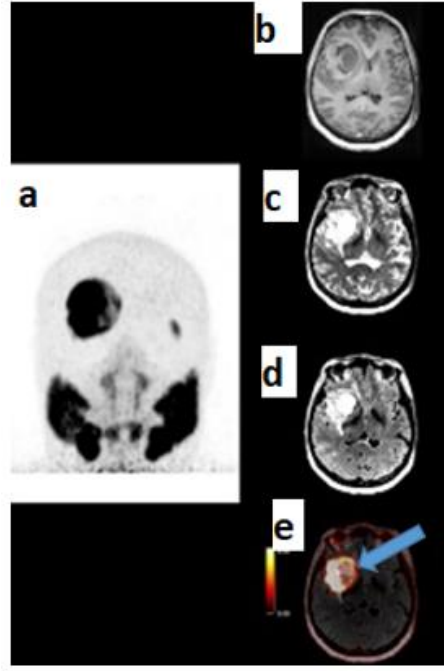
Tüm görüntülerde *Maximum Intensity Projection* (MIP) PET(a), kontrastlı T1 (b), T2 (c), T2/FLAIR (d), T2/FLAIR MR ile PET füzyonu (e)



ŞEKİL 13: Sol frontal yerleşimli (ok) Grade II diffüz astrositom (SUVmax: 0,57; SUVmean: 0,02; SUVpeak: 0,11).



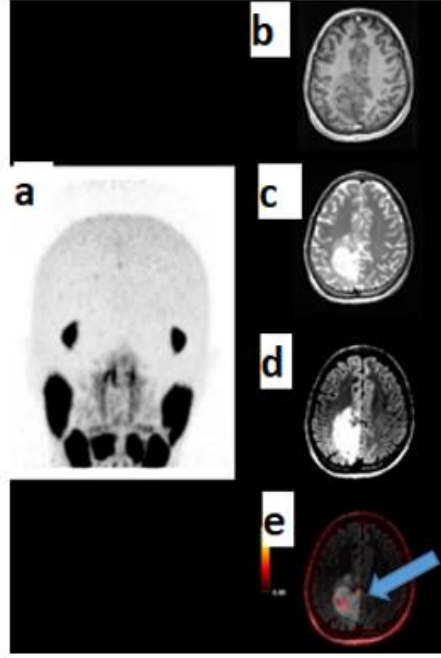
ŞEKİL 14: Sol frontolbazal yerleşimli (ok) Grade III anaplastik astrositom (SUVmax: 4,58; SUVmean: 0,07; SUVpeak: 1,05).



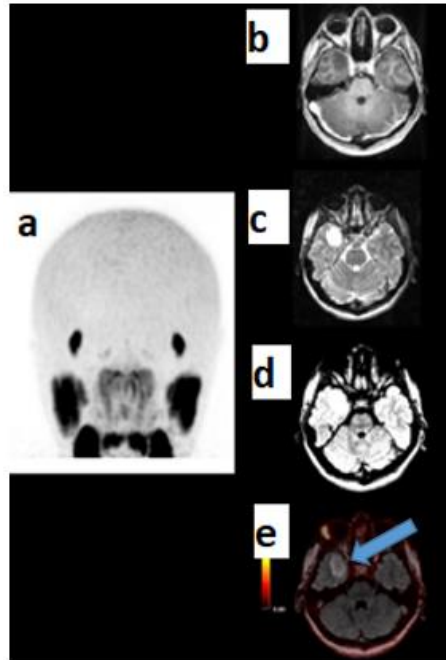
ŞEKİL 15: Sağ frontoinsüler yerleşimli (ok) Grade IV glioblastom (SUVmax: 39,58; SUVmean: 6,43; SUVpeak: 29,79).



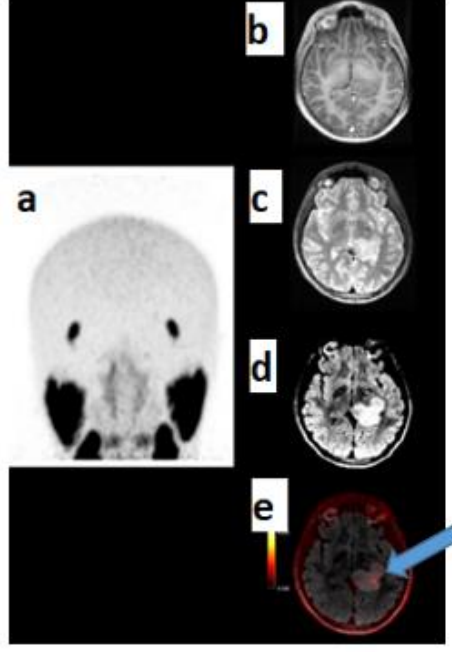
ŞEKİL 16: Sol motor alan yerleşimli (ok) Grade II diffüz oligodendriogliom (SUVmax: 0,42; SUVmean: 0,05; SUVpeak: 0,12).



ŞEKİL 17: Sağ frontoparietal yerleşimli (ok) Grade III anaplastik oligodendrioglom (SUVmax: 2,42; SUVmean: 0,11; SUVpeak: 1).



ŞEKİL 18: Sağ temporal yerleşimli (ok) Grade II oligoastrocitom (SUVmax: 0,2; SUVmean: 0,03; SUVpeak: 0,03).



ŞEKİL 19: Sol talamohipokampotemporal yerleşimli (ok) Grade IV diffüz orta hat gliomu (SUVmax: 2,19; SUVmean: 0,1; SUVpeak: 0,74).

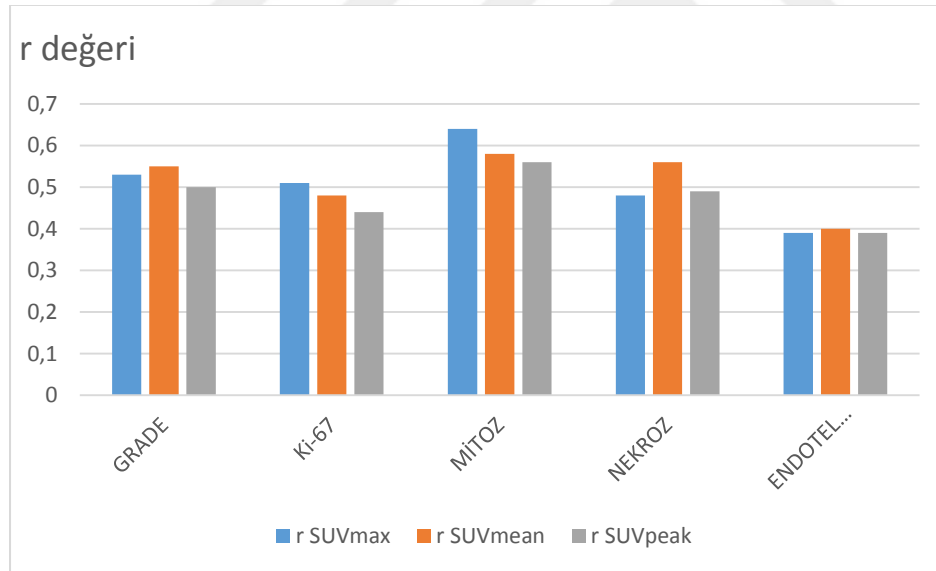
5. TARTIŞMA

Gliyal tümör tanısının sıklığı yaşla artıp 65-79 yaş arasında pik yaparken (42) çalışmamıza alınan 35 hastanın ortalama tanı yaşı 59,15 olarak hesaplandı. Erkeklerde daha sık saptanan bu tümörler bizim vakalarımızda %51,5'lik oranla kadınlarda daha sık tespit edildi. Literatürde gliyal tümörlerde birinci sıklıkla glioblastom tanımlanmış olup bizim serimiz de %37,15 oranıyla bu veriyle uyumludur. %10'luk oranla vakalarda ikinci en sık tanımlanan gliyal tümör olan anaplastik astrositom sıklığı ise %14,3 oranla yine literatürle uyumlu bulunmuştur (RARECAREnet, 2017). Literatürle benzer şekilde, bizim olgularımız içerisindeki astrositomların %30'u IDH wildtype, %20'si ATRX mutant ve glioblastomların %7,7'si IDH mutanttı (58, 79, 83).

Tüm tümörlerde Grade, Ki-67 indeksi, mitoz ve HGG'lerde nekroz ile SUVmax/mean/peak korelasyonuna bakıldığında SUVmax ile mitoz arasında yüksek derecede korelasyon saptanmışken tüm SUV değerleri ile diğer parametreler arasında da orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar saptandı. Buna karşılık tüm HGG tanısı alan vakaların SUV değerleri ile endotel proliferasyonu arasında saptanan zayıf-orta düzeydeki korelasyon ise istatistiksel olarak anlamlı değildi (**TABLO 9, ŞEKİL 20**).

	SUVmax	SUVmean	SUVpeak
GRADE	0,53	0,55	0,50
Ki-67	0,51	0,48	0,44
MİTOZ	0,64	0,58	0,56
NEKROZ	0,48	0,56	0,49
ENDOTEL PROLİFERASYONU	0,39	0,40	0,39

TABLO 9: SUV değerleri ile karşılaştırılan patoloji parametrelerinin korelasyon katsayıları(r)



ŞEKİL 20: SUV değerleri ile karşılaştırılan patoloji parametrelerinin korelasyon katsayıları(r)

Sasikumar ve ark. yaptığı bir çalışmada biri grade II, ikisi grade III, onu grade IV olmak üzere ⁶⁸Ga PSMA/BT’de pozitif 13 vakada lezyon/background tutulum oranı ile grade arasında ilişki muhtemelen yoktur yorumu yapılırsa da bu öngörü muhtemelen hasta sayısı azlığı veya farklı nedenlerden dolayı doğru değildir, çünkü çalışmamızda

grade ve SUV değerleri arasında orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır (356).

Grade II ve III'ün SUV değerleri arasında anlamlı farklılık yok iken, grade IV'ün SUV değerleri diğerleri ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Grade II ve III birinci grup, IV ikinci grup olarak kabul edildiğinde (Karşılaştırma 1) SUVmax için *cutoff* 2,3, SUVmean için *cutoff* 0,21, SUVpeak için *cutoff* 0,63 bulunurken LGG ve HGG olarak gruplandırıldığında (Karşılaştırma 2) SUVmax için *cutoff* 1,15, SUVmean için *cutoff* 0,06 SUVpeak için ise *cutoff* 0,21 olarak hesaplanmıştır. Karşılaştırma 1'deki değerlerin daha yüksek olmasının nedeni benzer SUV değerlerine sahip grade II ve III'ün aynı grupta incelenmesiydi. Bu sonuç bize ⁶⁸Ga PSMA PET'in özellikle grade IV tümörlerin diğer gradelerden ayırımında yararlı olacağını düşündürmüştür.

Glioblastom patolojik tanısında önemli kriterler olan endotel proliferasyonu ve nekroz pozitif ve negatif tüm HGG'ler incelendiğinde pozitif vakaların SUV değerleri negatif vakalara oranla anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Bu bulgu gene glioblastom vakalarında PSMA PET için ümit vermektedir. Wernicke ve ark. yaptığı çalışmada operasyon sırasında örneklenen 32 GBM vakasının tamamında PSMA boyanma pozitif olup %91 olguda boyanma orta-maksimum derece olarak skorlanmış olup bu bulgu bizim sonuçlarımızı immünohistokimyasal olarak destekler niteliktedir (357). Ayrıca endotel proliferasyonu pozitif HGG'lerin SUV değerlerinin negatif olan gruba göre daha yüksek olması literatürde tanımlanan HGG'lerdeki artmış MR perfüzyonu ile ilişkili olarak değerlendirildi (225).

Astrositomlarda tedavi planlamada önemli bir parametre olup iyi prognoz için bir gösterge olarak kabul edilen ATRX mutasyonu incelendiğinde mutant ve nonmutant astrositomların SUV değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Hibrid bir cihaz olan PET/MR sayesinde de iki ayrı çekime ihtiyaç duymadan tek seferde hastanın her iki görüntülemesi de yapılabilir. Aynı seansta çekilen MR görüntüleri incelendiğinde HGG tanısında sensitivite %71,4 spesifisite %85,4, PET imajlarında ise sensitivite %85,7 spesifisite %85,7 olarak hesaplanmış olup PET HGG tanısında daha sensitif bir yöntem olmasına rağmen spesifisiteleri arasında anlamlı farklılık yoktu.

Çalışmamıza alınan hastaların takip süresi henüz kısa olduğundan SUV değerleri ile OS ve PFS arasındaki ilişkiyi henüz hesaplayamadık.

Gliyal tümörlerden düşük gradeli olanlar genelde indolen seyir göstermekle beraber *upgrade* ve tedavi sonrası nüks takiplerinde önemli bir problemdir. Normal beyin parenkimde PSMA ekspresyonu olmaması nedeniyle *background* aktivitesi olmayıp *lezyon/background* oranı yüksek olan, ¹⁸F-FDG PET ile karşılaştırıldığında gliyal tümörlerin daha kolay vizüalizasyonunu olanak sağlayan ⁶⁸Ga PSMA PET sayesinde özellikle MR'ın arada kaldığı vakalarda nüks ve *upgrade*'in tanısının daha erken ve doğru bir şekilde ortaya konulabileceğini düşünmekteyiz (355). Ayrıca operasyona uygun olmayan veya operasyonu kabul etmeyen vakalarda biyopsi planlamada tümörün en agresif histolojiye sahip yerinin tespitinde de yararlı olup yanlış düşük grade'lemenin de önüne geçecektir.

Glioblastom tanılı hastalarda ana tedavi cerrahi olmakla birlikte tedavi seçenekleri sınırlı olup hastaların sağkalımları oldukça kısadır. Bulgularımıza dayanarak ⁶⁸Ga PSMA pozitif lezyonlarda Lu-177 PSMA alternatif bir tedavi seçeneği oluşturabilir (358). Bu konuda yapılacak prospektif çalışmalar buna ilişkin verileri ortaya koyacaktır.

Çalışmamız yüksek hasta sayısına sahip olması ve SUV değerleri ile tümör grade'i arasında korelasyon araştırmasının yanında beyin görüntüleme ümit vaadeden yeni bir teknoloji olan PET/BT ile kıyaslandığında daha yüksek rezolüsyonlu, simültane PET çekimini mümkün kılan PET/MR ile yapılmış olması nedeniyle de literatürde başka bir örneği bulunmamakta olup oldukça özgündür.

6. SONUÇ

Glial tümör öntanısı genelde nörolojik şikayetlerle kliniğe başvuran hastalarda ilk olarak MR ile konulup kesin tanı tümörün histopatolojik-moleküler incelemesiyle mümkün olmaktadır. Ancak özellikle tedavi sonrası değişikliklikler/nüks ve düşük gradeli tümörlerde upgrade tanısı MR ile her zaman kolay olmamaktadır. Biz çalışmamızda literatür ile uyumlu şekilde grade IV tümörlerde grade II ve III ile karşılaştırıldığında anlamlı yüksek tutulum tespit etmiş olup bu bulgunun özellikle böyle arada kalınan vakalarda önemli olduğunu düşünmekteyiz (352).

Semikantitatif bir parametre olan SUV değerleri ile grade, Ki-67, mitoz ve nekroz arasında istatistiksel olarak anlamlı orta-yüksek düzeyde korelasyon saptanmış olup endotel proliferasyonu ile saptanan orta-zayıf korelasyon ise istatistiksel olarak anlamlı değildir. Yüksek SUV'a sahip lezyonlarda (SUVmax için *cutoff* 2,3) özellikle grade IV tümörlerden şüphelenmek mantıklı durmaktadır. ATRX mutant ve nonmutant astrositom vakalarının SUV değerleri arasında ise anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Malign gliomalar insandaki en vaskülarize tümörlerden olsa da VEGF hedefli tedavi ajanlarıyla sonuçlar hala yüzgüldürücü olmamakla birlikte ⁶⁸Ga PSMA pozitif vakalarda bu tedavilerin PSMA hedefli yeni ajanlarla kombinasyonu, Lu-177 PSMA tedavisi umut vericidir. PSMA hedefli tedaviler sayesinde tümör damarları selektif olarak harap edilir, tümör direnci yenilip bölgesel ilaç dozları korunurken normal doku hedef alanına girmez (359, 360). Neredeyse hiç PSMA içermeyen normal beyin parenkimi sağlam kan beyin bariyeri sayesinde PSMA işaretli tedavilerden zarar görmez (361,362).

PET ile fonksiyonel görüntüleme MR'a ek tümör biyolojisi hakkında bilgi verip lezyon karakterizasyonu, noninvaziv grade'leme, LGG'lerin HGG'ye progresyonunun anlaşılması, prognoz tayini, RT , biyopsiye kılavuzluk, cerrahi planlamada, tedavilere yanıt değerlendirmede ve nüksten şüphelenilen durumlarda kullanılabilir.

PET ile beyin tümörlerinin görüntülemesinde moleküler hedefli birçok farklı radyonüklidin kullanılabildiği bilinmektedir. ¹⁸F FDG beyin tümör görüntülemesinde en yaygın olarak kullanılan radyonüklid olmasına rağmen beyin parenkimindeki bariz

fizyolojik tutulumu ve düşük spesifitesi ciddi dezavantajdır. İşaretli aminoasit ajanları ile yapılan PET görüntülemelerde fizyolojik uptake olmaması önemli bir avantajı olup sadece FDG ve MR ile de karşılaştırıldığında beyin tümör karakterizasyonunda ümit vericidir ancak bunlara da ulaşmak zordur. ^{68}Ga ile işaretli ajanların kullanımı $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ jeneratörleri sayesinde son yıllarda artış göstermiştir. ^{68}Ga PSMA beyin görüntüleme beyin lezyonlarını tanımlamada uygulanabilir ve kullanışlıdır. Normal beyin parenkiminde fizyolojik tutulumun olmaması sayesinde ^{18}F FDG'ye karşılaştırıldığında belirgin yüksek lezyon/*background* oranı mevcut olup bu sayede metabolik aktif lezyonun daha iyi vizüalizasyonuna imkan sağlar. Tanının ötesinde, Ga68 yerine geçecek alfa veya beta özellikli radyonüklidler ile ileride daha hedefe yönelik, internal radyoterapilerin de geliştirilebileceği unutulmamalıdır.

Tezimizin konusu olan, ^{68}Ga PSMA ile glial tümörlerin PET/MR görüntüleme yönteminin potansiyel klinik değerinin ortaya konulabilmesi için çok merkezli ve daha büyük kohortlu çalışmaya gerek vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet E, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol.* 2007 Aug; 114(2): 97–109.
2. Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, Boscia A, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011-2015. *Neuro Oncol.* 2018 Oct 1;20(suppl_4):iv1-iv86.
3. Wang Y, Zhang T, Li S, Fan X, Ma J, Wang L, et al. Anatomical localization of isocitrate dehydrogenase 1 mutation: a voxel-based radiographic study of 146 low-grade gliomas. *Eur J Neurol* 2015;22(2):348–354.
4. Sahm F, Reuss D, Koelsche C, Capper D, Schittenhelm J, Heim S, et al. Farewell to oligoastrocytoma: in situ molecular genetics favor classification as either oligodendroglioma or astrocytoma. *Acta Neuropathol* 2014;128(4):551–559.
5. Thompson CB. Metabolic enzymes as oncogenes or tumor suppressors. *N Engl J Med* 2009;360:813–815.
6. Esmaeili M, Vettukattil R, Bathen TF. 2-hydroxyglutarate as a magnetic resonance biomarker for glioma subtyping. *Transl Oncol* 2013;6(2):92–98.
7. Qi S, Yu L, Li H, Ou Y, Qiu X, Ding Y, et al. Isocitrate dehydrogenase mutation is associated with tumor location and magnetic resonance imaging characteristics in astrocytic neoplasms. *Oncol Lett* 2014;7(6):1895–1902.
8. Andronesi OC, Kim GS, Gerstner E, Batchelor T, Tzika AA, Fantin VR, et al. Detection of 2-hydroxyglutarate in IDHmutated glioma patients by in vivo spectral-editing and 2D correlation magnetic resonance spectroscopy. *Sci Transl Med* 2012;4(116):116ra4.
9. Metellus P, Colin C, Taieb D, Guedj E, Nanni-Metellus I, de Paula AM, et al. IDH mutation status impact on in vivo hypoxia biomarkers expression: new insights from a clinical, nuclear imaging and immunohistochemical study in 33 glioma patients. *J Neurooncol* 2011;105(3):591–600.

10. Jenkins RB, Blair H, Ballman KV, Giannini C, Arusell RM, Law M, 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* 2006;66(20):9852–9861.
11. van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, Kros JM, Kouwenhoven MC, Delattre JY, 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(3): 344–350.
12. Cairncross G, Wang M, Shaw E, Jenkins R, Brachman D, Buckner J, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol* 2013;31(3): 337–343.
13. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive, integrative genomic analysis of diffuse lower-grade gliomas. *N Engl J Med* 2015;372:2481–2498.
14. Buckley PG, Alcock L, Heffernan J, Woods J, Brett F, Stallings RL, et al. Loss of chromosome 1p/19q in oligodendroglial tumors: refinement of chromosomal critical regions and evaluation of internexin immunostaining as a surrogate marker. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2011 Mar;70(3):177-82.
15. Wu G, Broniscer A, McEachron TA, Lu C, Paugh BS, Becksfors J, et al. Somatic histone H3 alterations in pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas and nonbrainstem glioblastomas. *Nat Genet* 2012;44:251–253.
16. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomid in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352(10):997–1003.
17. Nounshmehr H, Weisenberger DJ, Diefes K, Phillips HS, Pujara K, Berman BP, et al. Identification of a CpG island methylator phenotype that defines a distinct subgroup of glioma. *Cancer Cell* 2010;17(5):510–522.
18. Turcan S, Rohle D, Goenka A, Walsh LA, Fang F, Yilmaz E, et al. IDH1 mutation is sufficient to establish the glioma hypermethylator phenotype. *Nature* 2012;483(7390):479–483.
19. van den Bent MJ, Erdem-Eraslan L, Idbaih A, de Rooi J, Eilers PH, Spliet WG, et al. MGMT-STP27 methylation status as predictive marker for response to PCV in anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas. A report from EORTC study 26951. *Clin Cancer Res* 2013;19(19):5513–5522.

20. Ellingson BM, Cloughesy TF, Pope WB, Zaw TM, Phillips H, Lalezari S, et al. Anatomic localization of O6-methylguanine DNA methyltransferase (MGMT) promoter methylated and unmethylated tumors: a radiographic study in 358 de novo human glioblastomas. *Neuroimage* 2012;59(2):908–916.
21. Ahn SS, Shin NY, Chang JH, Kim SH, Kim EH, Kim DW, et al. Prediction of methylguanine methyltransferase promoter methylation in glioblastoma using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance and diffusion tensor imaging. *J Neurosurg* 2014;121(2):367–373.
22. Eoli M, Menghi F, Bruzzone MG, De Simone T, Valletta L, Pollo B, et al. Methylation of O6-methylguanine DNA methyltransferase and loss of heterozygosity on 19q and/or 17p are overlapping features of secondary glioblastomas with prolonged survival. *Clin Cancer Res* 2007;13(9):2606–2613.
23. Drabycz S, Roldán G, de Robles P, Adler D, McIntyre JB, Magliocco AM, et al. An analysis of image texture, tumor location, and MGMT promoter methylation in glioblastoma using magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 2010;49(2):1398–1405.
24. Okita Y, Nonaka M, Shofuda T, Kanematsu D, Yoshioka E, Kodama Y, et al. (11)C-methionine uptake correlates with MGMT promoter methylation in nonenhancing gliomas. *Clin Neurol Neurosurg* 2014;125:212–216
25. Eckel-Passow JE, Lachance DH, Molinaro AM, Walsh KM, Decker PA, Sicotte H, et al. Glioma groups based on 1p/19q, IDH, and TERT promoter mutations in tumors. *N Engl J Med* 2015;372:2499–2508.
26. Arita H, Yamasaki K, Matsushita Y, Nakamura T, Shimokawa A, Takami H, et al. A combination of TERT promoter mutation and MGMT methylation status predicts clinically relevant subgroups of newly diagnosed glioblastomas. *Acta Neuropathol Commun* 2016;4:1–14.
27. Louis DN. The next step in brain tumor classification: “Let us now praise famous men”... or molecules? *Acta Neuropathol.* 2012; 124:761–762.
28. Cairncross JG, Ueki K, Zlatescu MC, Lisle DK, Finkelstein DM, Hammond RR, et al. Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(19):1473–1479.
29. van den Bent MJ, Carpentier AF, Brandes AA, Sanson M, Taphoorn MJ, Bernsen HJ, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free

- survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2715–2722.
30. Hafazalla K, Sahgal A, Jaja B, Perry JR, Das S. Procarbazine, CCNU and vincristine (PCV) versus temozolomide chemotherapy for patients with low-grade glioma: a systematic review. *Oncotarget*. 2018 Sep 14; 9(72): 33623–33633.
 31. Panageas KS, Iwamoto FM, Cloughesy TF, Aldape KD, Rivera AL, Eichler AF, et al. Initial treatment patterns over time for anaplastic oligodendroglial tumors. *Neuro Oncol*. 2012 Jun;14(6):761-7.
 32. Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M, 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(7):707–715.
 33. Li Q, Guo J, Wang W, Wang D. Relationship between MGMT gene expression and treatment effectiveness and prognosis in glioma. *Oncol Lett*. 2017 Jul;14(1):229-233.
 34. Malmström A, Grønberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, 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(9):916–926.
 35. Cairncross JG, Wang M, Jenkins RB, Shaw EG, Giannini C, Brachman DG, et al. Benefit from procarbazine, lomustine, and vincristine in oligodendroglial tumors is associated with mutation of IDH. *J Clin Oncol* 2014;32(8):783–790.
 36. Reuss DE, Sahm F, Schrimpf D, Wiestler B, Capper D, Koelsche C, et al. ATRX and IDH1-R132H immunohistochemistry with subsequent copy number analysis and IDH sequencing as a basis for an “integrated” diagnostic approach for adult astrocytoma, oligodendroglioma and glioblastoma. *Acta Neuropathol (Berl)* 2015;129(1):133–146.
 37. Killela PJ, Pirozzi CJ, Healy P, Healy P, Reitman ZJ, Lipp E, et al. Mutations in IDH1, IDH2, and in the TERT promoter define clinically distinct subgroups of adult malignant gliomas. *Oncotarget* 2014;5(6):1515–1525.
 38. Suzuki H, Aoki K, Chiba K, Sato Y, Shiozawa Y, Shiraishi Y, et al. Mutational landscape and clonal architecture in grade II and III gliomas. *Nat Genet* 2015;47(5):458–468.

39. Picca A, Berzero G, Di Stefano AL, Sanson M. The clinical use of IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *Expert Rev Mol Diagn.* 2018 Nov 14: 1-11
40. Sanson M, Marie Y, Paris S, Idbaih A, Laffaire J, Ducray F, et al. Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in perfugliomas. *J Clin Oncol* 2009;27(25):4150–4154.
41. Louis DN, Perry A, Burger P, Ellison DW, Reifenberger G, von Deimling A, et al. International Society Of Neuropathology-Haarlem consensus guidelines for nervous system tumor classification and grading. *Brain Pathol* 2014: 24:429–435.
42. Chakrabarti I, Cockburn M, Cozen W, Wang YP, Preston-Martin S. Apopulation-based description of glioblastoma multiforme in Los AngelesCounty: 1974-1999. *Cancer* 2005: 104 (12), 2798–2806.
43. Blettner M, Schlehofer B, Samkange-Zeeb F, Berg G, Schlaefer K. Medical exposure to ionising radiation and the risk of brain tumours: Interphone studygroup, Germany. *Eur. J. Cancer* 2007: 43 (13), 1990–1998.
44. Braganza MZ, Kitahara CM, Berrington de González A, Inskip PD, Johnson KJ, Rajaraman P. Ionizing radiation and the risk of brain and central nervous system tumors: a systematic review. *Neuro Oncol.* 2012: Nov;14(11): 1316-24
45. Thomas T.L, Stolley P.D, Stemhagen A, Fonham ET, Bleecker ML, Stewart PA, et al. Brain tumor mortality risk among men with electrical and electronics jobs: a case-control study. *J. Natl.Cancer Inst.* 1987: 79 (2), 233–238.
46. Wrensch M, Minn Y, Chew T, Bondy M, Berger MS. Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature. *Neuro Oncol.* 2002: 4 (4), 278–299.
47. Baan R, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, et al. Carcinogenicity ofradiofrequency electromagnetic fields. *Lancet Oncol.* 2011: 12 (7), 624–626.
48. Coureau G, Bouvier G, Lebailly P, Fabbro-Peray P, Gruber A, Leffondre K, et al. Mobile phone use and braintumours in the CERENAT case-control study. *Occup. Environ. Med.* 2014: 71 (7),514–522.
49. Wrensch M, Lee M, Miike R, Newman B, Barger G, Davis R, et al. Familial and personal medical historyof cancer and nervous system conditions among adults with glioma andcontrols. *Am. J. Epidemiol.* 1997: 145 (7), 581–593.

50. Parsons DW, Jones S, Zhang X, Lin JC, Leary RJ, Angenendt P, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science* 2008; 321: 1807–12
51. Balss J, Meyer J, Mueller W, Korshunov A, Hartmann C, von Deimling A. Analysis of the IDH1 codon 132 mutation in brain tumors. *Acta Neuropathol* 2008; 116: 597–602
52. Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med* 2009; 360: 765–73
53. Reuss DE, Kratz A, Sahm F, Capper D, Schrimpf D, Koelsche C, et al. Adult IDH wild type astrocytomas biologically and clinically resolve into other tumor entities. *Acta Neuropathol* 2015; 130: 407–17
54. Hayes J, Yu Y, Jalbert LE, Mazar T, Jones LE, Wood MD, et al. Genomic analysis of the origins and evolution of multicentric diffuse lower-grade gliomas. *Neuro Oncol.* 2018 Apr 9;20(5):632-641.
55. Labussi_ere M, Idbaih A, Wang XW, Marie Y, Boisselier B, Falet C, et al. All the 1p19q codeleted gliomas are mutated on IDH1 or IDH2. *Neurology* 2010; 74: 1886–90.
56. Weller M, Pfister SM, Wick W, Hegi M, Reifenberger G, Stupp R. Molecular neuro-oncology in clinical practice: a new horizon. *Lancet Oncol.* 2013; 14(9), e370–9.
57. Capper D, Weissert S, Balss J, Habel A, Meyer J, Jäger D, et al. Characterization of R132H mutationspecific IDH1 antibody binding in brain tumors. *Brain Pathol.* 2010; 20 (1), 245–254.
58. Xia L, Wu B, Fu Z, Feng F, Qiao E, Li Q, et al. Prognostic role of IDH mutations in gliomas: a meta-analysis of 55 observational studies. *Oncotarget.* 2015;6(19):17354-65.
59. Sturm D, Witt H, Hovestadt V, Khuong-Quang DA, Jones DT, Konermann C, et al. Hotspot mutations in H3F3A and IDH1 define distinct epigenetic and biological subgroups of glioblastoma. *Cancer Cell* 2012; 22 (4), 425–43
60. Hartmann C1, Hentschel B, Simon M, Westphal M, Schackert G, Tonn JC, et al. Long-term survival in primary glioblastoma with versus without isocitrate dehydrogenase mutations. *Clin.Cancer Res.* 2013; 19 (18), 5146–5157
61. Ohgaki H, Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005; 64:479–489

62. Olar A, Wani KM, Alfaro-Munoz KD, Heathcock LE, van Thuijl HF, Gilbert MR, et al. IDH mutation status and role of WHO grade and mitotic index in overall survival in grade II–III diffuse gliomas. *Acta Neuropathol* 2015: 129:585–596.
63. Reuss DE, Mamatjan Y, Schrimpf D, Capper D, Hovestadt V, Kratz A, et al. IDH mutant diffuse and anaplastic astrocytomas have similar age at presentation and little difference in survival: a grading problem for WHO. *Acta Neuropathol* 2015: 129:867–873.
64. Otani R, Uzuka T, Higuchi F, Matsuda H, Nomura M, Tanaka S, et al. IDH-mutated astrocytomas with 19q-loss constitute a subgroup that confers better prognosis. *Cancer Sci.* 2018;109(7):2327-2335.
65. Korshunov A, Ryzhova M, Hovestadt V, Bender S, Sturm D, Capper D, et al. Integrated analysis of pediatric glioblastoma reveals a subset of biologically favorable tumors with associated molecular prognostic markers. *Acta Neuropathol* 2015: 129:669-678.
66. Ramkissoon LA, Horowitz PM, Craig JM, Ramkissoon SH, Rich BE, Schumacher SE, et al. Genomic analysis of diffuse pediatric low-grade gliomas identifies recurrent oncogenic truncating rearrangements in the transcription factor MYBL1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013: 110:8188–8193.
67. Zhang J, Wu G, Miller CP, Tatevossian RG, Dalton JD, Tang B, et al. Whole-genome sequencing identifies genetic alterations in pediatric low-grade gliomas. *Nat Genet* 2013: 45:602–612.
68. DeAngelis LM. Brain tumors. *N. Engl. J. Med.* 2001: 344 (2), 114–123.
69. Ren X, Cui X, Lin S, Wang J, Jiang Z, Sui D, et al. Co-deletion of chromosome 1p/19q and IDH1/2 mutation in glioma subsets of brain tumors in Chinese patients. *PLoS One.* 2012;7(3):e32764.
70. Sahm F, Reuss D, Koelsche C, Capper D, Schittenhelm J, Heim S, et al. Farewell to oligoastrocytoma: in situ molecular genetics favor classification as either oligodendroglioma or astrocytoma. *Acta Neuropathol* 2014: 128:551–559.
71. Wiestler B, Capper D, Sill M, Jones DT, Hovestadt V, Sturm D, et al. Integrated DNA methylation and copy-number profiling identify three clinically and biologically relevant groups of anaplastic glioma. *Acta Neuropathol* 2014: 128:561–571.

72. Huse JT, Diamond EL, Wang L, Rosenblum MK. Mixed glioma with molecular features of composite oligodendroglioma and astrocytoma: a true oligoastrocytoma. *Acta Neuropathol.* 2015: 129, 151–153.
73. Wilcox P, Li CC, Lee M, Shivalingam B, Brennan J, Suter CM., et al. Oligoastrocytomas: throwing the baby out with the bathwater? *Acta Neuropathol.* 2015: 29, 147–149.
74. Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, Liu M, Blanda R, Kromer C, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro Oncol* 2015: 17 Suppl 4, iv1-iv62
75. Wen PY, Kesari S. Malignant gliomas in adults. *N Engl J Med* 2008; 359:492–507.
76. Jain RK, di Tomaso E, Duda DG, Loeffler JS, Sorensen AG, Batchelor TT. Angiogenesis in brain tumours. *Nat Rev Neurosci* 2007;8:610–22.
77. Pries AR, Hopfner M, le Noble F, Dewhirst MW, Secomb TW. The shunt problem: control of functional shunting in normal and tumour vasculature. *Nat Rev Cancer* 2010;10:587–93.
78. Jain RK. Normalizing tumor microenvironment to treat cancer: bench to bedside to biomarkers. *J Clin Oncol* 2013;31:2205–18.
79. Guo P, Hu B, Gu W, Xu L, Wang D, Huang HJ, et al. Platelet-derived growth factor-B enhances glioma angiogenesis by stimulating vascular endothelial growth factor expression in tumor endothelia and by promoting pericyte recruitment. *Am J Pathol* 2003;162:1083–93.
80. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005: 352(10), 987-996
81. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC 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(5), 459-466.
82. Weller M, Cloughesy T, Perry JR, Wick W. Standards of care for treatment of recurrent glioblastoma—are we there yet? *Neuro Oncol* 2013: 15(1), 4-27
83. Ohgaki H, Kleihues P. The definition of primary and secondary glioblastoma. *Clin Cancer Res* 2013: 19:764–772.

84. Broniscer A, Tatevossian RG, Sabin ND, Klimo P Jr, Dalton J, Lee R, et al. Clinical, radiological, histological and molecular characteristics of paediatric epithelioid glioblastoma. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2014; 40:327–336.
85. Kleinschmidt-DeMasters BK, Aisner DL, Birks DK, Foreman NK. Epithelioid GBMs show a high percentage of BRAF V600E mutation. *Am J Surg Pathol* 2013; 37:685–698.
86. Kleinschmidt-DeMasters BK, Aisner DL, Foreman NK. BRAF VE1 immunoreactivity patterns in epithelioid glioblastomas positive for BRAF V600E mutation. *Am J Surg Pathol* 2015 39:528–540.
87. Kuroda J, Nobusawa S, Nakamura H, Yokoo H, Ueda R, Makino K, et al. A case of an epithelioid glioblastoma with the BRAF V600E mutation colocalized with BRAF intact low-grade diffuse astrocytoma. *Neuropathology*. 2016 Apr;36(2):181-6.
88. Ceccon G, Werner JM, Dunkl V, Tscherpel C, Stoffels G, Brunn A, et al. Dabrafenib Treatment in a Patient with an Epithelioid Glioblastoma and BRAF V600E Mutation. *Int J Mol Sci*. 2018 Apr 5;19(4). pii: E1090.
89. Kozak KR, Mahadevan A, Moody JS. Adult gliosarcoma: epidemiology, natural history, and factors associated with outcome. *Neuro Oncol* 2009;11:183–191.
90. Han SJ, Yang I, Tihan T, Prados MD, Parsa AT. Primary gliosarcoma: key clinical and pathologic distinctions from glioblastoma with implications as a unique oncologic entity. *J Neurooncol* 2010; 96:313–320.
91. Domingo E, Freeman-Mills L, Rayner E, Glaire M, Briggs S, Vermeulen L, et al. Somatic POLE proofreading domain mutation, immune response, and prognosis in colorectal cancer: a retrospective, pooled biomarker study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1(3); 207–216.
92. Makuria AT, Rushing EJ, McGrail KM, Hartmann D-P, Azumi N, Ozdemirli M. Atypical teratoid rhabdoid tumor (AT/RT) in adults: review of four cases. *J Neurooncol* 2008; 88:321–330.
93. Alexandrescu S, Korshunov A, Lai SH, Dabiri S, Patil S, Li R, et al. Epithelioid glioblastomas and anaplastic epithelioid pleomorphic xanthoastrocytomassame entity or first cousins? *Brain Pathol* 2015; 26:215–223.

94. Dougherty MJ, Santi M, Brose MS, Ma C, Resnick AC, Sievert AJ, et al. Activating mutations in BRAF characterize a spectrum of pediatric low-grade gliomas. *Neuro Oncol* 2010; 12: 621–630.
95. Palma L, Guidetti B. Cystic pilocytic astrocytomas of the cerebral hemispheres. Surgical experience with 51 cases and long-term results. *J Neurosurg* 1985; 62:811.
96. Lee YY, Van Tassel P, Bruner JM, Moser RP, Share JC. Juvenile pilocytic astrocytomas: CT and MR characteristics. *AJR Am J Roentgenol* 1989; 152:1263.
97. Coakley KJ, Huston J 3rd, Scheithauer BW, Forbes G, Kelly PJ. Pilocytic astrocytomas: well-demarcated magnetic resonance appearance despite frequent infiltration histologically. *Mayo Clin Proc* 1995; 70:747.
98. Ida CM, Rodriguez FJ, Burger PC, Caron AA, Jenkins SM, Spears GM, et al. Pleomorphic xanthoastrocytoma: natural history and long-term follow-up. *Brain Pathol* 2014;25:575–586.
99. Dias-Santagata D, Lam Q, Vernovsky K, Vena N, Lennerz JK, Borger DR, et al. BRAF V600E mutations are common in pleomorphic xanthoastrocytoma: diagnostic and therapeutic implications. *PLOS ONE* 2011;6:e17948– e17949.
100. Schindler G, Capper D, Meyer J, Janzarik W, Omran H, Herold-Mende C, et al. Analysis of BRAF V600E mutation in 1,320 nervous system tumors reveals high mutation frequencies in pleomorphic xanthoastrocytoma, ganglioglioma and extra-cerebellar pilocytic astrocytoma. *Acta Neuropathol* 2011;121:397–405.
101. Armstrong TS, Vera-Bolanos E, Bekele BN, Aldape K, Gilbert MR. Adult ependymal tumors: prognosis and the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Neuro Oncol* 2010;12:862– 870.
102. Bouffet E, Tabori U, Huang A, Bartels U. Ependymoma: lessons from the past, prospects for the future. *Childs Nerv Syst* 2009;25: 1383–1384.
103. Vera-Bolanos E, Aldape K, Yuan Y, Wu J, Wani K, Necesito-Reyes MJ, et al. Clinical course and progression-free survival of adult intracranial and spinal ependymoma patients. *Neuro Oncol* 2015;17:440–447.
104. Bergsagel DJ, Finegold MJ, Butel JS, Kupsky WJ, Garcea RL. DNA sequences similar to those of simian virus 40 in ependymomas and choroidplexus tumors of childhood. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326 (15), 988–993

105. Lednicky JA, Garcea RL, Bergsagel DJ, Butel JS. Natural simian virus 40 strains are present in human choroid plexus and ependymoma tumors. *Virology* 1995; 212 (2), 710–717.
106. Preston-Martin S, Mack S. Neoplasms of the nervous system. In: Schottenfeld D, Fraumeni, J.F. (Eds.), *Cancer Epidemiology and Prevention*. Oxford University Press, New York, 1996: pp. 1213–1281.
107. Witt H, Mack SC, Ryzhova M, Bender S, Sill M, Isserlin R, et al. Delineation of two clinically and molecularly distinct subgroups of posterior fossa ependymoma. *Cancer Cell* 2011;20:143–157.
108. Shuangshoti S, Rushing EJ, Mena H, Olsen C, Sandberg GD. Supratentorial extraventricular ependymal neoplasms: a clinicopathologic study of 32 patients. *Cancer* 2005;103 (12), 2598–2605.
109. Kimura T, Budka H, Soler-Federspiel S. An immunocytochemical comparison of the glia-associated proteins glial fibrillary acidic protein (GFAP) and S-100 protein (S100P) in human brain tumors. *Clin. Neuropathol.* 1986; 5 (1), 21–27.
110. Tabuchi K, Moriya Y, Furuta T, Ohnishi R, Nishimoto A. S-100 protein in human glial tumours. Qualitative and quantitative studies. *Acta Neurochir. Wien* 1982;65 (3–4), 239–251.
111. Parker M, Mohankumar KM, PUNCHIHewa C, Weinlich R, Dalton JD, Li Y, et al. C11orf95-RELA fusions drive oncogenic NF-kappaB signalling in ependymoma. *Nature* 2014; 506:451–455.
112. Ebert C, Haken von M, Meyer-Puttlitz B, Wiestler OD, Reifenberger G, Pietsch T, et al. Molecular genetic analysis of ependymal tumors. NF2 mutations and chromosome 22q loss occur preferentially in intramedullary spinal ependymomas. *Am J Pathol* 1999;155:627–632.
113. Mack SC, Witt H, Piro RM, Gu L, Zuyderduyn S, Stütz AM, et al. Epigenomic alterations define lethal CIMP-positive ependymomas of infancy. *Nature* 2014;506: 445–450.
114. Field AS, Alexander AL, YC W, Hasan KM, Witwer B, Badie B. Diffusion tensor eigenvector directional color imaging patterns in the evaluation of cerebral white matter tracts altered by tumors. *J Magn Reson Imaging* 2004; 20:555–562.

115. Davis C, Symon L. Posterior fossa ependymomas in adults. *Acta Neurochir.(Wien)* 1986: 82 (3–4), 115–117.
116. Lyons MK, Kelly PJ. Posterior fossa ependymomas: report of 30 cases and review of the literature. *Neurosurgery* 1991: 28 (5), 659–664.
117. Imhof HG, Hany M, Wiestler OD, Glanzmann C. Long-term follow-up in 39 patients with an ependymoma after surgery and irradiation. *Strahlenther. Onkol.* 1992: 168 (9), 513–519.
118. McLaughlin MP, Marcus RBJ, Buatti JM, McCollough WM, Mickle JP, Kedar A, et al. Ependymoma: results, prognostic factors and treatment recommendations. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998: 40 (4), 845–850.
119. Schwartz TH, McCormick PC. Intramedullary ependymomas: clinical presentation, surgical treatment strategies and prognosis. *J. Neurooncol.* 2000: 47(3), 211–218.
120. Reni M, Brandes AA, Vavassori V, Cavallo G, Casagrande F, Vastola F, et al. A multicenter study of the prognosis and treatment of adult brain ependymal tumors. *Cancer* 2004: 100 (6), 1221–1229.
121. Korshunov A, Golanov A, Sycheva R, Timirgaz V. The histologic grade is a main prognostic factor for patients with intracranial ependymomas treated in the microneurosurgical era: an analysis of 258 patients. *Cancer* 2004: 100 (6), 1230–1237.
122. Rodriguez FJ, Perry A, Rosenblum MK, Krawitz S, Cohen KJ, Lin D, et al. Disseminated oligodendroglial-like leptomeningeal tumor of childhood: a distinctive clinicopathologic entity. *Acta Neuropathol* 2012: 124:627–641.
123. Rodriguez FJ, Schniederjan MJ, Nicolaidis T, Tihan T, Burger PC, Perry A. High rate of concurrent BRAF-KIAA1549 gene fusion and 1p deletion in disseminated oligodendroglial-like leptomeningeal neoplasms (DOLN). *Acta Neuropathol* 2015: 129:609–610.
124. Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A, Remke M, Cho YJ, Clifford SC, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta Neuropathol* 2012: 123:465–472.
125. Schweizer L, Koelsche C, Sahm F, Piro RM, Capper D, Reuss DE, et al. Meningeal hemangiopericytoma and solitary fibrous tumors carry the NAB2-STAT6 fusion and can be diagnosed by nuclear expression of STAT6 protein. *Acta Neuropathol* 2013: 125:651–658.

126. Gupta RK, Sharma MC, Suri V, Kakkar A, Singh M, Sarkar C. Study of chromosome 9q gain, Notch pathway regulators and Tenascin-C in ependymomas. *J. Neurooncol.* 2014;116 (2), 267–274,
127. van Breemen MS, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol.* 2007; 6 (5) 421–430.
128. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, Recht LD, Wen PY, Chamberlain MC, et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 54 (10), 1886–1893.
129. Schild SE, Nisi K, Scheithauer BW, Wong WW, Lyons MK, Schomberg PJ, et al. The results of radiotherapy for ependymomas: the Mayo Clinic experience. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998; 42(5), 953–958.
130. Vanuytsel L, Brada M. The role of prophylactic spinal irradiation in localized intracranial ependymoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1991; 21 (3), 825–830.
131. Ryken TC, Aygun N, Morris J, Schweizer M, Nair R, Spracklen C, et al. The role of imaging in the management of progressive glioblastoma: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2014; 118:435–460.
132. Upadhyay N, Waldman AD. Conventional MRI evaluation of gliomas. *Br J Radiol.* 2011; 84:S107–S111.
133. Ion-Mărgineanu A, Van Cauter S, Sima DM, Maes F, Sunaert S, Himmelreich U, et al. Classifying Glioblastoma Multiforme Follow-Up Progressive vs. Responsive Forms Using Multi-Parametric MRI Features. *Front Neurosci.* 2017;10:615.
134. McKnight TR. Proton magnetic resonance spectroscopic evaluation of brain tumor metabolism. *Semin Oncol* 2004; 31:605–617.
135. Shah R, Vattoth S, Jacob R, Manzil FFP, O'Malley JP, Borghei P, et al. Radiation necrosis in the brain: Imaging features and differentiation from tumor recurrence. *Radiographics* 2012 ; 32 : 1343 – 59 .
136. Law M, Yang S, Wang H, Babb JS, Johnson G, Cha S, et al. Glioma grading: Sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *Am J Neuroradiol* 2003 ; 24 : 1989 – 98

137. Nelson SJ. Multivoxel magnetic resonance spectroscopy of brain tumors. *Mol Cancer Ther* 2003; (2); 497–507.
138. Rabinov JD, Lee PL, Barker FG, Louis DN, Harsh GR, Cosgrove GR, et al. In vivo 3-T MR spectroscopy in the distinction of recurrent glioma versus radiation effects: initial experience. *Radiology* 2002; 225 (3), 871–879.
139. De Graaf RA. *In vivo NMR spectroscopy: principles and techniques*, 2007: 2nd edn. John Wiley & Sons: Chichester, West Sussex, England; Hoboken, NJ.
140. Gillies RJ, Morse DL. In vivo magnetic resonance spectroscopy in cancer. *Annu Rev Biomed Eng* 2005; 7; 287–326.
141. Law M, Yang S, Wang H, Babb JS, Johnson G, Cha S, et al. Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24: 1989–1998.
142. Scheenen TW, Heerschap A, Klomp DW. Towards 1H-MRSI of the human brain at 7T with slice-selective adiabatic refocusing pulses. *Magma* 2008; 21: 95 – 101.
143. Ebisu T, Rooney WD, Graham SH, Weiner MW, Maudsley AA. N-acetylaspartate as an in vivo marker of neuronal viability in kainate-induced status epilepticus: 1H magnetic resonance spectroscopic imaging. *J Cereb Blood Flow Metab* 1994; 14: 373–82.
144. Zhu H, Barker PB. MR spectroscopy and spectroscopic imaging of the brain. *Methods Mol Biol* 2011; 711:203–226.
145. Bulik M, Jancalek R, Vanicek J, Skoch A, Mechl M. Potential of MR spectroscopy for assessment of glioma grading. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013; 115:146–153.
146. Glunde K, Bhujwala ZM, Ronen SM. Choline metabolism in malignant transformation. *Nat Rev Cancer* 2011; 11: 835 – 48.
147. Howe FA, Opstad KS. 1H MR spectroscopy of brain tumours and masses . *NMR Biomed* 2003; 16: 123 – 31.
148. Tamiya T, Kinoshita K, Ono Y, Matsumoto K, Furuta T, Ohmoto T. Proton magnetic resonance spectroscopy reflects cellular proliferative activity in astrocytomas. *Neuroradiology* 2000; 42: 333 – 8.
149. Tedeschi G, Lundbom N, Raman R, Bonavita S, Duyn JH, Alger JR, et al. Increased choline signal coinciding with malignant degeneration of cerebral gliomas: A serial

- proton magnetic resonance spectroscopy imaging study. *J Neurosurgery* 1997; 87: 516-24.
150. Stadlbauer A, Hammen T, Buchfelder M, Bachmair J, Dorfler A, Nimsky C, et al. Differences in metabolism of fiber tract alterations in gliomas: A combined fiber density mapping and magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Neurosurgery* 2012; 71: 454 – 63.
151. Bowen BC. Glial neoplasms without elevated choline-creatine ratios. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003; 24: 782–784.
152. Davies NP, Wilson M, Harris LM, Natarajan K, Lateef S, Macpherson L, et al. Identification and characterisation of childhood cerebellar tumours by in vivo proton MRS. *NMR Biomed.* 2008 ;21 :908–918.
153. Kounelakis M, Zervakis M, Giakos G, Postma G, Buydens L, Kotsiakis X. On the relevance of glycolysis process on brain gliomas. *IEEE Trans Inf Technol Biomed* 2013; 17: 128 – 35.
154. Guillevin R, Menuel C, Duffau H, Kujas M, Capelle L, Aubert A, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy predicts proliferative activity in diffuse low-grade gliomas. *J Neurooncol* 2008: 87: 181–187.
155. Kounelakis MG, Zervakis ME, Postma GJ, Buydens LMC, Heerschap A, Kotsiakis X. Validation of MRS metabolic markers in the classification of brain gliomas and their correlation to energy metabolism. *IFMBE Proc* 2010; 29: 33 – 6.
156. Hwang JH, Egnaczyk GF, Ballard E, Dunn RS, Holland SK, Ball WS Jr. Proton MR spectroscopic characteristics of pediatric pilocytic astrocytomas. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1998; 19: 535–540.
157. Yaman E, Buyukberber S, Benekli M, Oner Y, Coskun U, Akmansu M, et al. Radiation induced early necrosis in patients with malignant gliomas receiving temozolomide. *Clin Neurol Neurosurg* 2010; 112: 662 – 7.
158. Ackerstaff E, Glunde K, Bhujwala ZM. Choline phospholipid metabolism: A target in cancer cells? *J Cell Biochem* 2003 ; 90 : 525 – 33 .
159. Di Costanzo A, Scarabino T, Trojsi F, Popolizio T, Bonavita S, de Cristofaro M, et al. Recurrent glioblastoma multiforme versus radiation injury: a multiparametric 3-T MR approach. *Radiol Med (Torino)* 2014: 119:616–624.

160. Jacobs MA, Horska A, van Zijl PC, Barker PB. Quantitative proton MR spectroscopic imaging of normal human cerebellum and brain stem. *Magn Reson Med* 2001; 46: 699–705.
161. Remy C, Arus C, Ziegler A, Lai ES, Moreno A, Le Fur Y, Decors M. In vivo, ex vivo, and in vitro one- and two-dimensional nuclear magnetic resonance spectroscopy of an intracerebral glioma in rat brain: assignment of resonances. *J Neurochem* 1994; 62: 166–179.
162. Hattingen E, Raab P, Franz K, Lanfermann H, Setzer M, Gerlach R, et al. Prognostic value of choline and creatine in WHO grade II gliomas. *Neuroradiology* 2008; 50 :759 – 67.
163. de Groot J, Sontheimer H. Glutamate and the biology of gliomas. *Glia* 2011; 59:1181–1189.
164. Kallenberg K, Bock HC, Helms G, Jung K, Wrede A, Buhk JH, et al. Untreated glioblastoma multiforme: Increased myo-inositol and glutamine levels in the contralateral cerebral hemisphere at proton MR spectroscopy. *Radiology* 2009; 253: 805
165. Choi C, Ganji SK, DeBerardinis RJ, Hatanpaa KJ, Rakheja D, Kovacs Z, et al. 2-hydroxyglutarate detection by magnetic resonance spectroscopy in IDH-mutated patients with gliomas. *Nat Med* 2012 ;18 :624 – 9.
166. DeBerardinis RJ, Mancuso A, Daikhin E, Nissim I, Yudkoff M, Wehrli S, et al. Beyond aerobic glycolysis: transformed cells can engage in glutamine metabolism that exceeds the requirement for protein and nucleotide synthesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104:19345–19350.
167. Rajagopalan KN, DeBerardinis RJ. Role of glutamine in cancer: therapeutic and imaging implications. *J Nucl Med* 2011; 52: 1005–1008.
168. Brand A, Richter-Landsberg C, Leibfritz D. Multinuclear NMR studies on the energy metabolism of glial and neuronal cells. *Dev Neurosci* 1993; 15: 289–298.
169. Hattingen E, Lanfermann H, Quick J, Franz K, Zanella FE, Pilatus U. ¹H MR spectroscopic imaging with short and long echo time to discriminate glycine in glial tumours. *Magma* 2009; 22: 33 – 41.

170. Kim D, Fiske BP, Birsoy K, Freinkman E, Kami K, Possemato RL, et al. SHMT2 drives glioma cell survival in ischaemia but imposes a dependence on glycine clearance. *Nature* 2015; 520:363–367.
171. Balendiran GK, Dabur R, Fraser D. The role of glutathione in cancer. *Cell Biochem Funct* 2004; 22: 343–352.
172. Estrela JM, Ortega A, Obrador E. Glutathione in cancer biology and therapy. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2006; 43: 143–181.
173. Ogunrinu TA, Sontheimer H. Hypoxia increases the dependence of glioma cells on glutathione. *J Biol Chem* 2010; 285: 37716–37724.
174. Pompella A, Visvikis A, Paolicchi A, De Tata V, Casini AF. The changing faces of glutathione, a cellular protagonist. *Biochem Pharmacol* 2003; 66: 1499–1503.
175. Kounelakis MG, Zervakis ME, Postma GJ, Buydens LMC, Heerschap A, Kotsiakis X. Validation of MRS metabolic markers in the classification of brain gliomas and their correlation to energy metabolism. *IFMBE Proc* 2010; 29: 33 – 6.
176. Pope WB, Prins RM, Albert Thomas M, Nagarajan R, Yen KE, Bittinger MA, et al. Non-invasive detection of 2-hydroxyglutarate and other metabolites in IDH1 mutant glioma patients using magnetic resonance spectroscopy. *J Neurooncol* 2012; 107: 197 – 205.
177. Esmaili M, Vettukattil R, Bathen TF. 2 -hydroxyglutarate as a magnetic resonance biomarker for glioma subtyping. *Transl Oncol* 2013; 6: 92 – 8.
178. Dang L, White DW, Gross S, Bennett BD, Bittinger MA, Driggers EM, et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. *Nature* 2009; 462: 739–744.
179. Choi C, Ganji SK, DeBerardinis RJ, Hatanpaa KJ, Rakheja D, Kovacs Z, et al. 2-hydroxyglutarate detection by magnetic resonance spectroscopy in IDH-mutated patients with gliomas. *Nat Med* 2012; 18: 624–629.
180. Lazovic J, Soto H, Piccioni D, Lou JR, Li S, Mirsadraei L, et al. Detection of 2-hydroxyglutaric acid in vivo by proton magnetic resonance spectroscopy in U87 glioma cells overexpressing isocitrate dehydrogenase-1 mutation. *Neuro-Oncol* 2012; 14: 1465–1472.
181. Osorio JA, Ozturk-Isik E, Xu D, Cha S, Chang S, Berger MS, et al. 3D 1H MRSI of brain tumors at 3.0 Tesla using an eight-channel phased-array head coil . *J Magn Reson Imaging* 2007; 26: 23 – 30.

182. Chang SM, Nelson S, Vandenberg S, Cha S, Prados M, Butowski N et al. Integration of preoperative anatomic and metabolic physiologic imaging of newly diagnosed glioma. *J Neurooncol* 2009; 92: 401–415.
183. Constantin A, Elkhalel A, Jalbert L, Srinivasan R, Cha S, Chang SM et al. Identifying malignant transformations in recurrent low grade gliomas using high resolution magic angle spinning spectroscopy. *Artif Intell Med* 2012; 55:61–70.
184. Elkhalel A, Jalbert L, Constantin A, Yoshihara HA, Phillips JJ, Molinaro AM et al. Characterization of metabolites in infiltrating gliomas using ex vivo (1)H high-resolution magic angle spinning spectroscopy. *NMR Biomed* 2014; 27:578–59.
185. Jenkinson MD, Smith TS, Joyce K, Fildes D, du Plessis DG, Warnke PC, et al. MRS of oligodendroglial tumors: correlation with histopathology and genetic subtypes. *Neurology* 2005; 64: 2085–2089.
186. McKnight TR, Lamborn KR, Love TD, Berger MS, Chang S, Dillon WP et al. Correlation of magnetic resonance spectroscopic and growth characteristics within Grades II and III gliomas. *J Neurosurg* 2007; 106: 660–666.
187. Senft C, Hattingen E, Pilatus U, Franz K, Schanzer A, Lanfermann H, et al. Diagnostic value of proton magnetic resonance spectroscopy in the noninvasive grading of solid gliomas: Comparison of maximum and mean choline values . *Neurosurgery* 2009; 65: 908 – 13 ; discussion 13.
188. Zeng Q, Liu H, Zhang K, Li C, Zhou G. Noninvasive evaluation of cerebral glioma grade by using multivoxel 3D proton MR spectroscopy. *Magn Reson Imaging* 2011; 29 :25 – 31 .
189. Yang D, Korogi Y, Sugahara T, Kitajima M, Shigematsu Y, Liang L, et al. Cerebral gliomas: Prospective comparison of multivoxel 2D chemical-shift imaging proton MR spectroscopy, echoplanar perfusion and diffusion-weighted MRI. *Neuroradiology* 2002; 44: 656 – 66 .
190. Castillo M, Smith JK, Kwock L. Correlation of myo-inositol levels and grading of cerebral astrocytomas. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000; 21: 1645–1649.
191. Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, Blatt V, Pession A, Tallini G, et al. MGMT promoter methylation status can predict the incidence and outcome of pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy in newly diagnosed glioblastoma patients. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2192–7.

192. Li X, Vigneron DB, Cha S, Graves EE, Crawford F, Chang SM, Nelson SJ. Relationship of MR-derived lactate, mobile lipids, and relative blood volume for gliomas in vivo. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 760–769.
193. Chang SM, Nelson S, Vandenberg S, Cha S, Prados M, Butowski N et al. Integration of preoperative anatomic and metabolic physiologic imaging of newly diagnosed glioma. *J Neurooncol* 2009; 92: 401–415.
194. de Wit MCY, de Bruin HG, Eijkenboom W, Sillevs Smitt PAE, van den Bent MJ. Immediate post-radiotherapy changes in malignant glioma can mimic tumor progression. *Neurology* 2004; 63: 535–7.
195. Crawford FW, Khayal IS, McGue C, Saraswathy S, Pirzkall A, Cha S et al. Relationship of pre-surgery metabolic and physiological MR imaging parameters to survival for patients with untreated GBM. *J Neurooncol* 2009; 91: 337–351.
196. Li X, Jin H, Lu Y, Oh J, Chang S, Nelson SJ. Identification of MRI and 1H MRSI parameters that may predict survival for patients with malignant gliomas. *NMR Biomed* 2004; 17: 10–20.
197. Yamasaki F, Takaba J, Ohtaki M, Abe N, Kajiwara Y, Saito T et al. Detection and differentiation of lactate and lipids by single-voxel proton MR spectroscopy. *Neurosurg Rev* 2005; 28: 267–277.
198. Lupo JM, Cha S, Chang SM, Nelson SJ. Analysis of metabolic indices in regions of abnormal perfusion in patients with high-grade glioma. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28: 1455–1461.
199. Jenkinson MD, Smith TS, Joyce K, Fildes D, du Plessis DG, Warnke PC, et al. MRS of oligodendroglial tumors: correlation with histopathology and genetic subtypes. *Neurology* 2005; 64: 2085–2089.
200. Chawla S, Oleaga L, Wang S, Krejza J, Wolf RL, Woo JH et al. Role of proton magnetic resonance spectroscopy in differentiating oligodendrogliomas from astrocytomas. *J Neuroimaging* 2010; 20: 3–8.
201. Rijpkema M, Schuurin J, van der Meulen Y, van der Graaf M, Bernsen H, Boerman R, et al. Characterization of oligodendrogliomas using short echo time 1H MR spectroscopic imaging. *NMR Biomed* 2003; 16: 12–18.

202. Di Costanzo A, Scarabino T, Trojsi F, Popolizio T, Bonavita S, de Cristofaro M et al. Recurrent glioblastoma multiforme versus radiation injury: a multiparametric 3-T MR approach. *Radiol Med (Torino)* 2014; 119: 616–624.
203. Zeng QS, Li CF, Liu H, Zhen JH, Feng DC. Distinction between recurrent glioma and radiation injury using magnetic resonance spectroscopy in combination with diffusion-weighted imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 151–158.
204. De Graaf RA. *In vivo NMR spectroscopy: principles and techniques*, 2007: 2nd edn. John Wiley & Sons: Chichester, West Sussex, England; Hoboken, NJ.
205. Maher EA, Marin-Valencia I, Bachoo RM, Mashimo T, Raisanen J, Hatanpaa KJ et al. Metabolism of (U-13 C) glucose in human brain tumors in vivo. *NMR Biomed* 2012; 25: 1234–1244.
206. Morris P, Bachelard H. Reflections on the application of 13C-MRS to research on brain metabolism. *NMR Biomed* 2003; 16: 303–312.
207. Caivano R, Lotumolo A, Rabasco P, Zandolino A, D'Antuono F, Villonio A, et al. 3 Tesla magnetic resonance spectroscopy: cerebral gliomas vs. metastatic brain tumors. Our experience and review of the literature. *Int J Neurosci* 2013; 123: 537–543.
208. Venkatesh SK, Gupta RK, Pal L, Husain N, Husain M. Spectroscopic increase in choline signal is a nonspecific marker for differentiation of infective/inflammatory from neoplastic lesions of the brain. *J Magn Reson Imaging* 2001; 14: 8–15.
209. Pope WB. Genomics of brain tumor imaging. *Neuroimaging Clin. N. Am.* 2015; 25(1), 105–119.
210. Jain R. Measurements of tumor vascular leakiness using DCE in brain tumors: clinical applications. *NMR Biomed* 2013;26:1042–1049.
211. Batchelor TT, Gerstner ER, Emblem KE, Duda DG, Kalpathy-Cramer J, Snuderl M, et al. Improved tumor oxygenation and survival in glioblastoma patients who show increased blood perfusion after cediranib and chemoradiation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 19059–64.
212. Sorensen AG, Batchelor TT, Zhang WT, Chen PJ, Yeo P, Wang M, et al. A "vascular normalization index" as potential mechanistic biomarker to predict survival after a single dose of cediranib in recurrent glioblastoma patients. *Cancer Res* 2009; 69: 5296–300.

213. Padhani AR, Leach MO. Antivascular cancer treatments: functional assessments by dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Abdom Imaging* 2005; 30: 324–41.
214. Emblem KE, Zoellner FG, Tennoe B, Nedregard B, Nome T, Due-Tonnessen P, et al. Predictive modeling in glioma grading from MR perfusion images using support vector machines. *Magn Reson Med* 2008; 60: 945–52.
215. Padhani AR, Miles KA. Multiparametric imaging of tumor response to therapy. *Radiology* 2010; 256: 348–64.
216. Cha S, Tihan T, Crawford F, Fischbein NJ, Chang S, Bollen A, et al. Differentiation of low-grade oligodendrogliomas from low-grade astrocytomas by using quantitative blood-volume measurements derived from dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005; 26: 266–273.
217. Lev MH, Ozsunar Y, Henson JW, Rasheed AA, Barest GD, Harsh GR 4th, et al. Glioma tumor grading and outcome prediction using dynamic spin-echo MR susceptibility mapping compared with conventional contrast-enhanced MR: confounding effect of elevated rCBV of oligodendrogliomas (corrected). *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004; 25: 214–221.
218. Mabray MC, Barajas RF Jr, Cha S. Modern brain tumor imaging. *Brain Tumor Res Treat.* 2015; 3: 8–23.
219. Svolos P, Kousi E, Kapsalaki E, Theodorou K, Fezoulidis I, Kappas C, et al. The role of diffusion and perfusion weighted imaging in the differential diagnosis of cerebral tumors: a review and future perspectives. *Cancer Imaging.* 2014;14:20.
220. Watts JM, Whitlow CT, Maldjian JA. Clinical applications of arterial spin labeling. *NMR Biomed.* 2013; 26: 892–900.
221. Brandes AA, Tosoni A, Spagnoli F, Frezza G, Leonardi M, Calbucci F, et al. Disease progression or pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy treatment: pitfalls in neurooncology. *Neuro Oncol* 2008; 10: 361–7.
222. Van Mieghem E, Wozniak A, Geussens Y, Menten J, De Vleeschouwer S, Van Calenbergh F, et al. Defining pseudoprogression in glioblastoma multiforme. *Eur J Neurol* 2013; 20: 1335–41.
223. Brandsma D, van den Bent MJ. Pseudoprogression and pseudoresponse in the treatment of gliomas. *Curr Opin Neurol* 2009; 22: 633–8.

224. Nguyen TB, Cron GO, Mercier JF, Footitt C, Torres CH, Chakraborty S, et al. Diagnostic accuracy of dynamic contrast-enhanced MR imaging using a phase-derived vascular input function in the preoperative grading of gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012; 33: 1539–1545.
225. Law M, Yang S, Wang H, Babb JS, Johnson G, Cha S, et al. Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *Am J Neuroradiol* 2003; 24: 1989–1998.
226. Arvinda HR, Kesavadas C, Sarma PS, Thomas B, Radhakrishnan VV, Gupta AK, et al. Glioma grading: sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of diffusion and perfusion imaging. *J Neurooncol* 2009; 94: 87–96.
227. Liu X, Tian W, Kolar B, Yeane GA, Qiu X, Johnson MD, et al. MR diffusion tensor and perfusion-weighted imaging in preoperative grading of supratentorial nonenhancing gliomas. *Neuro Oncol* 2011; 13: 447–455.
228. Alvarez-Linera J, Benito-Leon J, Escribano J, Rey G. Predicting the histopathological grade of cerebral gliomas using high b value MR DW imaging at 3-tesla. *J Neuroimaging* 2008; 18: 276–281.
229. Server A, Kulle B, Gadmar OB, Josefsen R, Kumar T, Nakstad PH. Measurements of diagnostic examination performance using quantitative apparent diffusion coefficient and proton MR spectroscopic imaging in the preoperative evaluation of tumor grade in cerebral gliomas. *Eur J Radiol* 2011; 80: 462–470.
230. Kiss R, Dewitte O, Decaestecker C, Camby I, Gordower L, Delbecq K, et al. The combined determination of proliferative activity and cell density in the prognosis of adult patients with supratentorial high-grade astrocytic tumors. *Am J Clin Pathol.* 1997;107:321–331.
231. Calvar JA, Meli FJ, Romero C, Calcagno ML, Yáñez P, Martínez AR, et al. Characterization of brain tumors by MRS, DWI and Ki-67 labeling index. *J Neurooncol.* 2005; 72: 273–280.
232. Murakami R, Sugahara T, Nakamura H, Hirai T, Kitajima M, Hayashida Y, et al. Malignant supratentorial astrocytoma treated with postoperative radiation therapy: prognostic value of pretreatment quantitative diffusion-weighted MR imaging. *Radiology.* 2007; 243: 493–499.

233. Higano S, Yun X, Kumabe T, Watanabe M, Mugikura S, Umetsu A, et al. Malignant astrocytic tumors: clinical importance of apparent diffusion coefficient in prediction of grade and prognosis. *Radiology*. 2006; 241: 839–846.
234. Yamasaki F, Kurisu K, Satoh K, Arita K, Sugiyama K, Ohtaki M, et al. Apparent diffusion coefficient of human brain tumors at MR imaging. *Radiology*. 2005; 235: 985–991.
235. Kono K, Inoue Y, Nakayama K, Shakudo M, Morino M, Ohata K, et al. The role of diffusion-weighted imaging in patients with brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001; 22: 1081–1088.
236. Oh J, Cha S, Aiken AH, Han ET, Crane JC, Stainsby JA, et al. Quantitative apparent diffusion coefficients and T2 relaxation times in characterizing contrast enhancing brain tumors and regions of peritumoral edema. *J Magn Reson Imaging*. 2005; 21: 701–708.
237. Li C, Ai B, Li Y, Qi H, Wu L. Susceptibility-weighted imaging in grading brain astrocytomas. *Eur J Radiol*. 2010; 75: e81–e85.
238. Petrella JR, Shah LM, Harris KM, Friedman AH, George TM, Sampson JH, et al. Preoperative functional MR imaging localization of language and motor areas: effect on therapeutic decision making in patients with potentially resectable brain tumors. *Radiology* 2006; 240: (3), 793–802.
239. Kapsalakis IZ, Kapsalaki EZ, Gotsis ED, Verganelakis D, Toulas P, Hadjigeorgiou G, et al. Preoperative evaluation with FMRI of patients with intracranial gliomas. *Radiol Res Pract*. 2012; 2012:727810.
240. Holodny AI, Schulder M, Liu WC, Wolko J, Maldjian JA, Kalnin AJ. The effect of brain tumors on BOLD functional MR imaging activation in the adjacent motor cortex: implications for image-guided neurosurgery. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000; 21: 1415–1422.
241. Chen W, Cloughesy T, Kamdar N, Satyamurthy N, Bergsneider M, Liau L, et al. Imaging proliferation in brain tumors with ¹⁸F-FLT PET: comparison with ¹⁸F-FDG. *J Nucl Med*. 2005; 46: 945-952.
242. Hirata K, Terasaka S, Shiga T, Hattori N, Magota K, Kobayashi H, et al. (1)(8)F-Fluoromisonidazole positron emission tomography may differentiate glioblastoma

- multiforme from less malignant gliomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012; 39: 760–770.
243. Cher LM, Murone C, Lawrentschuk N, Ramdave S, Papenfuss A, Hannah A, et al. Correlation of hypoxic cell fraction and angiogenesis with glucose metabolic rate in gliomas using 18F-fluoromisonidazole, 18F-FDG PET, and immunohistochemical studies. *J Nucl Med*. 2006; 47: 410–418.
244. Kawai N, Maeda Y, Kudomi N, Miyake K, Okada M, Yamamoto Y, et al. Correlation of biological aggressiveness assessed by 11C-methionine PET and hypoxic burden assessed by 18F-fluoromisonidazole PET in newly diagnosed glioblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011; 38: 441–450.
245. Lee IH, Piert M, Gomez-Hassan D, Junck L, Rogers L, Hayman J, et al. Association of 11C-methionine PET uptake with site of failure after concurrent temozolomide and radiation for primary glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009; 73: 479–485.
246. Nowosielski M, DiFranco MD, Putzer D, Seiz M, Recheis W, Jacobs AH, et al. An intra-individual comparison of MRI, (18F)-FET and (18F)-FLT PET in patients with high-grade gliomas. *PLoS One*. 9(4) (2014) e95830.
247. Singhal T, Narayanan TK, Jacobs MP, Bal C, Mantil JC. 11C-methionine PET for grading and prognostication in gliomas: a comparison study with 18F-FDG PET and contrast enhancement on MRI. *J Nucl Med* 2012; 53: 1709-15.
248. Floeth FW, Pauleit D, Wittsack HJ, Langen KJ, Reifenberger G, Hamacher K, et al. Multimodal metabolic imaging of cerebral gliomas: positron emission tomography with (18F)fluoroethyl-L-tyrosine and magnetic resonance spectroscopy. *J Neurosurg* 2005; 102: 318-27.
249. Pauleit D, Floeth F, Hamacher K, Riemenschneider MJ, Reifenberger G, Müller HW, et al. O-(2-(18F)fluoroethyl)-L-tyrosine PET combined with MRI improves the diagnostic assessment of cerebral gliomas. *Brain* 2005; 128(Pt 3): 678-87.
250. Popperl G, Kreth FW, Mehrkens JH, Herms J, Seelos K, Koch W, et al. FET PET for the evaluation of untreated gliomas: correlation of FET uptake and uptake kinetics with tumour grading. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 1933-42.

251. Terakawa Y, Tsuyuguchi N, Iwai Y, Yamanaka K, Higashiyama S, Takami T, et al. Diagnostic accuracy of ¹¹C-methionine PET for differentiation of recurrent brain tumors from radiation necrosis after radiotherapy. *J Nucl Med* 2008; 49: 694-9.
252. Shishido H, Kawai N, Miyake K, Yamamoto Y, Nishiyama Y, Tamiya T. Diagnostic Value of ¹¹C-Methionine (MET) and ¹⁸F-Fluorothymidine (FLT) Positron Emission Tomography in Recurrent High-Grade Gliomas; Differentiation from Treatment-Induced Tissue Necrosis. *Cancers (Basel)* 2012; 4: 244-56.
253. Chen W, Silverman DH, Delaloye S, Czernin J, Kamdar N, Pope W, et al. ¹⁸F-FDOPA PET imaging of brain tumors: comparison study with ¹⁸F-FDG PET and evaluation of diagnostic accuracy. *J Nucl Med* 2006; 47: 904-11.
254. Ledezma CJ, Chen W, Sai V, Freitas B, Cloughesy T, Czernin J, et al. ¹⁸F-FDOPA PET/MRI fusion in patients with primary/recurrent gliomas: initial experience. *Eur J Radiol* 2009; 71: 242-8.
255. Lizarraga KJ, Allen-Auerbach M, Czernin J, DeSalles AA, Yong WH, Phelps ME, et al. (¹⁸F)-FDOPA PET for differentiating recurrent or progressive brain metastatic tumors from late or delayed radiation injury after radiation treatment. *J Nucl Med* 2014; 55 :30-6.
256. Gorlia T, Wu W, Wang M, Baumert BG, Mehta M, Buckner JC, et al. New validated prognostic models and prognostic calculators in patients with low-grade gliomas diagnosed by central pathology review: a pooled analysis of EORTC/RTOG/NCCTG phase III clinical trials. *Neuro Oncol.* 2013; 15 (11), 1568–1579.
257. Wharton SB, Maltby E, Jellinek DA, Levy D, Atkey N, Hibberd S, et al. Subtypes of oligodendroglioma defined by 1p,19q deletions, differ in the proportion of apoptotic cells but not in replication-licensed non-proliferating cells. *Acta Neuropathol.* 2006; 113(2): 119-27.
258. Kouwenhoven MC, Kros JM, French PJ, Biemond-ter Stege EM, Graveland WJ, Taphoorn MJ, et al. 1p/19q loss within oligodendroglioma is predictive for response to first line temozolomide but not to salvage treatment. *Eur. J. Cancer* 2006; 42 (15): 2499–2503.
259. Smith JS, Perry A, Borell TJ, Lee HK, O'Fallon J, Hosek SM, et al. Alterations of chromosome arms 1p and 19q as predictors of survival in oligodendrogliomas: astrocytomas, and mixed oligoastrocytomas. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18 (3): 636–645.

260. Cohen AL, Holmen SL, Colman H. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013;13(5):345.
261. Rees JH. Low-grade gliomas in adults. *Curr. Opin. Neurol.* 2002; 15 (6): 657–661.
262. Ashby LS, Shapiro WR. Low-grade glioma: supratentorial astrocytoma, oligodendroglioma, and oligoastrocytoma in adults. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 4 (3): 211–217
263. Lebrun C, Fontaine D, Ramaioli A, Vandebos F, Chanalet S, Lonjon M, et al. Long-term outcome of oligodendrogliomas. *Neurology* 2004; 62 (10): 1783–1787.
264. Curran WJ Jr, Scott CB, Horton J, Nelson JS, Weinstein AS, Fischbach AJ, et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. *J. Natl. Cancer Inst.* 1993; 85 (9): 704–710.
265. Scott CB, Scarantino C, Urtasun R, Movsas B, Jones CU, Simpson JR, et al. Validation and predictive power of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) recursive partitioning analysis classes for malignant glioma patients: a report using RTOG 90-06. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998; 40 (1): 51–55.
266. Wick W, Roth P, Hartmann C, Hau P, Nakamura M, Stockhammer F, et al. NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27 (35): 5874–5880.
267. Gorlia T, Delattre JY, Brandes AA, Kros JM, Taphoorn MJ, Kouwenhoven MC, et al. New clinical, pathological and molecular prognostic models and calculators in patients with locally diagnosed anaplastic oligodendroglioma or oligoastrocytoma. A prognostic factor analysis of European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour Group Study 26951. *Eur. J. Cancer* 2013; 49 (16): 3477–3485.
268. Cairncross G, Berkey B, Shaw E, Jenkins R, Scheithauer B, Brachman D, et al. Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24(18): 2707–2714.
269. Weller M, Stupp R, Reifenberger G, Brandes AA, van den Bent MJ, Wick W, et al. MGMT promoter methylation in malignant gliomas: ready for personalized medicine? *Nat. Rev. Neurol.* 2010; 6 (1): 39–51.

270. Weller M, Pfister SM, Wick W, Hegi M, Reifenberger G, Stupp R. Molecular neuro-oncology in clinical practice: a new horizon. *Lancet Oncol.* 2013; 14(9): e370–9.
271. Wiestler B, Capper D, Holland-Letz T, Korshunov A, von Deimling A, Pfister SM, et al. ATRX loss refines the classification of anaplastic gliomas and identifies a subgroup of IDH mutant astrocytic tumors with better prognosis. *Acta Neuropathol.* 2013; 126(3): 443–451.
272. Gorlia T, van den Bent MJ, Hegi ME, Mirimanoff RO, Weller M, Cairncross JG, et al. Nomograms for predicting survival of patients with newly diagnosed glioblastoma: prognostic factor analysis of EORTC and NCIC trial 26981-22981/CE.3. *Lancet Oncol.* 2008; 9 (1): 29–38.
273. Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E, Goodman SN, Hidalgo OF, Vanaclocha V, et al. Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *N Engl J Med.* 2000 Nov 9;343(19):1350-4.
274. Weller M. Assessing the MGMT status in glioblastoma: one step forward, two steps back?. *Neuro Oncol.* 2013;15(3):253-4.
275. Schiffer D, Chio A, Cravioto H, Giordana MT, Migheli A, Soffietti R, et al. Ependymoma: internal correlations among pathological signs: the anaplastic variant. *Neurosurgery* 1991; 29 (2): 206–210.
276. Prayson RA. Myxopapillary ependymomas: a clinicopathologic study of 14 cases including MIB-1 and p53 immunoreactivity. *Mod. Pathol.* 1997; 10 (4): 304–310.
277. Daumas-Duport C. Histological grading of gliomas. *Curr. Opin. Neurol. Neurosurg.* 1992; 5 (6): 924–931.
278. Schiffer D, Chio A, Giordana MT, Migheli A, Palma L, Pollo B, et al. Histologic prognostic factors in ependymoma. *Childs Nerv. Syst.* 1991; 7 (4): 177–182.
279. Korshunov A, Golanov A, Timirgaz V. Immunohistochemical markers for intracranial ependymoma recurrence. An analysis of 88 cases. *J. Neurol. Sci.* 2000; 177 (1): 72–82.
280. Guyotat J, Signorelli F, Desme S, Frappaz D, Madarassy G, Montange MF, et al. Intracranial ependymomas in adult patients: analyses of prognostic factors. *J. Neurooncol.* 2002; 60 (3): 255–268.
281. Guyotat J, Metellus P, Giorgi R, Barrie M, Jouvét A, Fevre-Montange M, et al. Infratentorial ependymomas: prognostic factors and outcome analysis in a multi-center

- retrospective series of 106 adult patients. *Acta Neurochir. (Wien)* 2009; 151 (8): 947–960.
282. Metellus P, Guyotat J, Chinot O, Durand A, Barrie M, Giorgi R, et al. Adult intracranial WHO grade II ependymomas: long-term outcome and prognostic factor analysis in a series of 114 patients. *Neuro Oncol.* 2010; 12 (9): 976–984.
283. Kurt E, Zheng PP, Hop WC, van der Weiden M, Bol M, van den Bent MJ, et al. Identification of relevant prognostic histopathologic features in 69 intracranial ependymomas: excluding myxopapillary ependymomas and subependymomas. *Cancer* 2006; 106 (2): 388–395.
284. Spagnoli D, Tomei G, Ceccarelli G, Grimoldi N, Lanterna A, Bello L, et al. Combined treatment of fourth ventricle ependymomas: report of 26 cases. *Surg. Neurol.* 2000; 54 (1): 19–26.
285. Metellus P, Figarella-Branger D, Guyotat J, Barrie M, Giorgi R, Jouvét A, et al. Supratentorial ependymomas: prognostic factors and outcome analysis in a retrospective series of 46 adult patients. *Cancer* 2008; 113 (1): 175–185.
286. Rodriguez D, Cheung MC, Housri N, Quinones-Hinojosa A, Camphausen K, Koniaris LG. Outcomes of malignant CNS ependymomas: an examination of 2408 cases through the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database (1973-2005). *J. Surg. Res.* 2009; 156 (2): 340–351.
287. Mansur DB, Perry A, Rajaram V, Michalski JM, Park TS, Leonard JR, et al. Postoperative radiation therapy for grade II and III intracranial ependymoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005; 61 (2): 387–391.
288. Paulino AC, Simon JH, Zhen W, Wen BC. Long-term effects in children treated with radiotherapy for head and neck rhabdomyosarcoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000; 48 (5): 1489–1495.
289. Jain RK. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science* 2005; 307:58–62.
290. Sorensen AG, Emblem KE, Polaskova P, Jennings D, Kim H, Ancukiewicz M, et al. Increased survival of glioblastoma patients who respond to antiangiogenic therapy with elevated blood perfusion. *Cancer Res* 2012; 72: 402–7.

291. Goel S, Duda DG, Xu L, Munn LL, Boucher Y, Fukumura D, et al. Normalization of the vasculature for treatment of cancer and other diseases. *Physiol Rev* 2011; 91: 1071–121.
292. Berger MS, Deliganis AV, Dobbins J, Keles GE. The effect of extent of resection on recurrence in patients with low grade cerebral hemisphere gliomas. *Cancer* 1994; 74 (6): 1784–1791.
293. Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, Chang SM, Prados MD, Cha S, et al. Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26 (8): 1338–1345.
294. Soffietti R, Baumert BG, Bello L, von Deimling A, Duffau H, Frénay M, et al. Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO Task Force. *Eur. J. Neurol.* 2010; 17 (9): 1124–1133.
295. NCCN, 2015. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Central Nervous System Cancers. v.1, Available from: <https://education.nccn.org/node/74932>
296. Pignatti F, van den Bent M, Curran D, Debruyne C, Sylvester R, Therasse P, et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20 (8): 2076–2084.
297. Karim AB, Afra D, Cornu P, Bleehan N, Schraub S, De Witte O, et al. Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult: European Organization for Research and Treatment of Cancer Study 22845 with the Medical Research Council study BRO4: an interim analysis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002; 52 (2): 316–324.
298. van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, Ben Hassel M, Schraub S, Hoang-Xuan K, et al. EORTC Radiotherapy and Brain Tumor Groups and the UK Medical Research Council. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet* 2005; 366(9490): 985–990.
299. Kaloshi G, Benouaich-Amiel A, Diakite F, Taillibert S, Lejeune J, Laigle-Donadey F, et al. Temozolomide for low-grade gliomas: predictive impact of 1p/19q loss on response and outcome. *Neurology* 2007; 68 (21): 1831–1836.
300. Soffietti R, Rudà R, Bradac GB, Schiffer D. PCV chemotherapy for recurrent oligodendrogliomas and oligoastrocytomas. *Neurosurgery* 1998; 43 (5): 1066–1073.

301. van den Bent MJ, Kros JM, Heimans JJ, Pronk LC, van Groeningen CJ, Krouwer HG, et al. Response rate and prognostic factors of recurrent oligodendroglioma treated with procarbazine, CCNU, and vincristine chemotherapy. Dutch Neuro-oncology Group. *Neurology* 1998; 51 (4): 1140–1145.
302. Pace A, Vidiri A, Galiè E, Carosi M, Telera S, Cianciulli AM, et al. Temozolomide chemotherapy for progressive low-grade glioma: clinical benefits and radiological response. *Ann. Oncol.* 2003; 14 (12): 1722–1726.
303. Quinn JA, Reardon DA, Friedman AH, Rich JN, Sampson JH, Provenzale JM, et al. Phase II trial of temozolomide in patients with progressive low-grade glioma. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21 (4): 646–651.
304. Walker MD, Alexander E Jr, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS Jr, Mealey J Jr, et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas: a cooperative clinical trial. *J. Neurosurg.* 1978; 49 (3): 333–343.
305. Walker MD, Green SB, Byar DP, Alexander E Jr, Batzdorf U, Brooks WH, et al. Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N. Engl. J. Med.* 1980; 303 (23): 1323–1329.
306. Marko NF, Weil RJ, Schroeder JL, Lang FF, Suki D, Sawaya RE. Extent of resection of glioblastoma revisited: personalized survival modeling facilitates more accurate survival prediction and supports a maximum-safe-resection approach to surgery. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32 (8): 774–782.
307. Kreth FW, Thon N, Simon M, Westphal M, Schackert G, Nikkhah G, et al. Gross total but not incomplete resection of glioblastoma prolongs survival in the era of radiochemotherapy. *Ann. Oncol.* 2013; 24 (12): 3117–3123.
308. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352(10): 987–996.
309. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, 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 (5): 459–466.

310. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352 (10): 997–1003.
311. Weller M, van den Bent M, Hopkins K, Tonn JC, Stupp R, Falini A, et al. EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *Lancet Oncol.* 2014;15 (9): e395–403.
312. Perry JR, Laperriere N, O’Callaghan CJ, Ding K, Roa W, et al. A phase III randomized controlled trial of short-course radiotherapy with or without concomitant and adjuvant temozolomide in elderly patients with glioblastoma (CCTG CE.6, EORTC 26062-22061, TROG 08.02, NCT00482677). 2016 ASCO Annual Meeting. *J. Clin. Oncol.* 2016; 34, suppl; abstr LBA2.
313. Franceschi E, Bartolotti M, Tosoni A, Bartolini S, Sturiale C, Fioravanti A, et al. The effect of re-operation on survival in patients with recurrent glioblastoma. *Anticancer Res.* 2015; 35 (3): 1743–1748.
314. Young RJ, Gupta A, Shah AD, Graber JJ, Zhang Z, Shi W, et al. Potential utility of conventional MRI signs in diagnosing pseudoprogression in glioblastoma. *Neurology.* 2011; 76: 1918-1924.
315. Galban CJ, Chenevert TL, Meyer CR, Tsien C, Lawrence TS, Hamstra DA, et al. The parametric response map is an imaging biomarker for early cancer treatment outcome. *Nat Med.* 2009; 15: 572-576.
316. Carrillo JA, Lai A, Nghiemphu PL, Kim HJ, Phillips HS, Kharbanda S, et al. Relationship between tumor enhancement, edema, IDH1 mutational status, MGMT promoter methylation, and survival in glioblastoma. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012; 33: 1349-1355.
317. Zinn PO, Mahajan B, Sathyan P, Singh SK, Majumder S, Jolesz FA, et al. Radiogenomic mapping of edema/cellular invasion MRI-phenotypes in glioblastoma multiforme. *PLoS One* 2011; 6(10): e25451.
318. Pope WB, Chen JH, Dong J, Carlson MR, Perlina A, Cloughesy TF, et al. Relationship between gene expression and enhancement in glioblastoma multiforme: exploratory DNA microarray analysis. *Radiology* 2008; 249(1): 268-277.

319. Provenzale JM, Ison C, Delong D. Bidimensional measurements in brain tumors: assessment of interobserver variability. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193(6): W515-522.
320. Dempsey MF, Condon BR, Hadley DM. Measurement of tumor "size" in recurrent malignant glioma: 1D, 2D, or 3D? *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26(4): 770-776.
321. Gallego Perez-Larraya J, Lahutte M, Petirena G, Reyes-Botero G, González-Aguilar A, Houillier C, et al. Response assessment in recurrent glioblastoma treated with irinotecan-bevacizumab: comparative analysis of the Macdonald, RECIST, RANO, and RECIST + F criteria. *Neuro Oncol* 2012; 14(5): 667-673.
322. Nowosielski M, Wiestler B, Goebel G, Hutterer M, Schlemmer HP, Stockhammer G, et al. Progression types after antiangiogenic therapy are related to outcome in recurrent glioblastoma. *Neurology* 2014; 82(19): 1684-1692.
323. Macdonald DR, Cascino TL, Schold Jr SC, Cairncross JG. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J. Clin. Oncol.* 1990; 8(7): 1277-1280.
324. Ellingson BM, Lai A, Harris RJ, Selfridge JM, Yong WH, Das K, et al. Probabilistic radiographic atlas of glioblastoma phenotypes. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013; 34(3): 533-540.
325. Naeini KM, Pope WB, Cloughesy TF, Harris RJ, Lai A, Eskin A, et al. Identifying the mesenchymal molecular subtype of glioblastoma using quantitative volumetric analysis of anatomic magnetic resonance images. *Neuro Oncol* 2013; 15(5): 626-634.
326. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J. Clin. Oncol* 2010; 28 (11): 1963-1972.
327. Shah GD, Kesari S, Xu R, Batchelor TT, O'Neill AM, Hochberg FH, et al. Comparison of linear and volumetric criteria in assessing tumor response in adult high-grade gliomas. *Neuro Oncol* 2006; 8(1): 38-46.
328. Hopper KD, Kasales CJ, Van Slyke MA, Schwartz TA, TenHave TR, Jozefiak JA. Analysis of interobserver and intraobserver variability in CT tumor measurements. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 167(4): 851-854.

329. Quoix E, Wolkove N, Hanley J, Kreisman H. Problems in radiographic estimation of response to chemotherapy and radiotherapy in small cell lung cancer. *Cancer* 1988; 62(3): 489-493.
330. Thiesse P, Ollivier L, Di Stefano-Louineau D, Négrier S, Savary J, Pignard K, et al. Response rate accuracy in oncology trials: reasons for interobserver variability. Groupe Francais d'Immunotherapie of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15(12): 3507-3514.
331. Warr D, McKinney S, Tannock I. Influence of measurement error on assessment of response to anticancer chemotherapy: proposal for new criteria of tumor response. *J Clin Oncol* 1984; 2(9): 1040-1046.
332. Chappell R, Miranpuri SS, Mehta MP. Dimension in defining tumor response. *J Clin Oncol* 1998; 16(3): 1234.
333. James K, Eisenhauer E, Christian M, Terenziani M, Vena D, Muldal A, et al. Measuring response in solid tumors: unidimensional versus bidimensional measurement. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(6): 523-528.
334. Corn BW, Yousem DM, Scott CB, Rotman M, Asbell SO, Nelson DF, et al. White matter changes are correlated significantly with radiation dose: Observations from a randomized dose-escalation trial for malignant glioma (Radiation Therapy Oncology Group 83-02). *Cancer* 1994; 74 (10): 2828–2835.
335. Crossen JR, Garwood D, Glatstein E, Neuwelt EA. Neurobehavioral sequelae of cranial irradiation in adults: a review of radiation-induced encephalopathy. *J. Clin. Oncol.* 1994; 12 (3): 627–642.
336. Kumar R, Kaur A. Peduncular hallucinosis: an unusual sequelae of medulloblastoma surgery. *Neurol. India* 2000; 48 (2): 183–185.
337. Boss A, Bisdas S, Kolb A, Hofmann M, Ernemann U, Claussen CD, et al. Hybrid PET/MRI of intracranial masses: initial experiences and comparison to PET/CT. *J Nucl Med.* 2010; 51: 1198–1205.
338. Widhalm G, Krssak M, Minchev G, Wöhrer A, Traub-Weidinger T, Czech T, et al. Value of 1H-magnetic resonance spectroscopy chemical shift imaging for detection of anaplastic foci in diffusely infiltrating gliomas with non-significant contrast-enhancement. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011; 82: 512–520.

339. Abdel-Nabi H, Wright GL, Gulfo JV, Petrylak DP, Neal CE, Texter JE, et al. Monoclonal antibodies and radioimmunocjugates in the diagnosis and treatment of prostate cancer. *Semin. Urol* 1992; 10: 45-54.
340. Israeli RS, Powell CT, Fair WR, Heston WDW. Molecular cloning of a complementary DNA encoding a prostate-specific membrane antigen. *Cancer Res* 1993; 53: 227-230.
341. Carter RE, Feldmann AR, Coyle JT. Prostate-specific membrane antigen is a hydrolase with substrate and pharmacologic characteristics of a neuropeptidase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996; 93: 749-753.
342. Foss CA, Mease RC, Fan H, Wang Y, Ravert HT, Dannals RF, et al. Radiolabeled small-molecule ligands for prostate-specific membrane antigen: in vivo imaging in experimental models of prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2005 Jun 1;11(11): 4022-8
343. Nan F, Bzdega T, Pshenichkin S, Wroblewski JT, Wroblewska B, Neale JH, et al. Dual function glutamate-related ligands: discovery of a novel, potent inhibitor of glutamate carboxypeptidase II possessing mGluR3 agonist activity. *J Med Chem.* 2000; 43: 772.
344. Pomper MG, Musachio JL, Zhang J, Scheffel U, Zhou Y, Hilton J, et al. 11C-MCG: synthesis, uptake selectivity, and primate PET of a probe for glutamate carboxypeptidase II (NAALADase). *Mol Imaging.* 2002; 1(2): 96-101.
345. Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, Hadaschik BA et al. PET imaging with a (68Ga) gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013; 40: 486–495.
346. Rinker-Schaeffer CW, Hawkins AL, Su SL, Israeli RS, Griffin CA, Isaacs JT, et al. Localization and physical mapping of the prostate-specific membrane antigen (PSM) gene to human chromosome 11. *Genomics,* 1995: 30: 105-108.
347. Afshar-Oromieh A, Babich JW, Kratochwil C, Giesel FL, Eisenhut M, Kopka K, et al. The rise of PSMA ligands for diagnosis and therapy of prostate cancer. *J Nucl Med* 2016; 57(Suppl 3): 79S– 89S.
348. Barrio M, Fendler WP, Czernin J, Herrmann K. Prostate specific membrane antigen (PSMA) ligands for diagnosis and therapy of prostate cancer. *Expert Rev Mol Diagn* 2016 ; 16 : 1177 – 88 .

349. Heck MM , Retz M , D'Alessandria C, Rauscher I, Scheidhauer K, Maurer T, et al. Systemic Radioligand therapy with (177)Lu labeled prostate specific membrane antigen ligand for imaging and therapy in patients with metastatic castration resistant prostate cancer. *J Urol* 2016; 196 : 382 – 91
350. Kratochwil C, Afshar-Oromieh A, Kopka K, Haberkorn U, Giesel FL. Current status of prostate-specific membrane antigen targeting in nuclear medicine: clinical translation of chelator containing prostate-specific membrane antigen ligands into diagnostics and therapy for prostate cancer. *Semin Nucl Med* 2016; 46: 405 – 18.
351. Scarpa L, Buxbaum S, Kendler D, Fink K, Bektic J, Gruber L, et al. The 68Ga/177Lu theragnostic concept in PSMA targeting of castration-resistant prostate cancer: correlation of SUVmax values and absorbed dose estimates. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017; 44: 788 – 800.
352. Nomura N, Pastorino S, Jiang P, Lambert G, Crawford JR, Gymnopoulos M et al. Prostate specific membrane antigen (PSMA) expression in primary gliomas and breast cancer brain metastases. *Cancer Cell Int* 2014; 14 :26.
353. Salas Fragomeni RA, Menke JR, Holdhoff M, Ferrigno C, Laterra JJ, Solnes LB, et al. Prostate-Specific Membrane Antigen-Targeted Imaging With (18F)DCFPyL in High-Grade Gliomas. *Clin Nucl Med.* 2017 Oct; 42(10): e433-e435.
354. Sasikumar A, Joy A, Pillai MR, Nanabala R, Anees K M, Jayaprakash PG et al. Diagnostic value of 68Ga PSMA-11 PET/CT imaging of brain tumors—preliminary analysis. *Clin Nucl Med.* 2017; 42: e41–e48.
355. Sasikumar A, Kashyap R, Joy A, Charan Patro K, Bhattacharya P, Reddy Pilaka VK, et al. Utility of 68Ga-PSMA-11 PET/CT in Imaging of Glioma-A Pilot Study. *Clin Nucl Med.* 2018 Sep; 43(9): e304-e309.
356. Mueller D, Klette I, Baum RP, Gottschaldt M, Schultz MK, Breeman WA. Simplified NaCl based (68)Ga concentration and labeling procedure for rapid synthesis of (68)Ga radiopharmaceuticals in high radiochemical purity. *Bioconjugate chemistry.* 2012; 23(8): 1712-7.
357. Wernicke AG, Edgar MA, Lavi E, Liu H, Salerno P, Bander NH, et al. Prostate-specific membrane antigen as a potential novel vascular target for treatment of glioblastoma multiforme. *Arch Pathol Lab Med.* 2011; 135: 1486– 1489.

358. Kunikowska J, Bartosz K, Leszek K. Glioblastoma multiforme: another potential application for ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT as a guide for targeted therapy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2018; 45: 8886-887.
359. Haffner MC, Kronberger IE, Ross JS, Sheehan CE, Zitt M, Muhlmann G, et al. Prostate-specific membrane antigen expression in the neovasculature of gastric and colorectal cancers. *Hum Pathol* 2009; 40: 1754–1761
360. Kim D, Lee ES, Oh KT, Gao ZG, Bae YH. Doxorubicin-loaded polymeric micelle overcomes multidrug resistance of cancer by double-targeting folate receptor and early endosomal pH. *Small* 2008; 4: 2043–2050.
361. Sacha P, Zamecnik J, Barinka C, Hlouchova K, Vicha A, Mlcochova P, et al. Expression of glutamate carboxypeptidase II in human brain. *Neuroscience* 2007, 144: 1361–1372.
362. Li T, Bourgeois JP, Celli S, Glacial F, Le Sourd AM, Mecheri S, et al. Cell-penetrating anti-GFAP VHH and corresponding fluorescent fusion protein VHH-GFP spontaneously cross the blood–brain barrier and specifically recognize astrocytes: application to brain imaging. *FASEB J* 2012; 26: 3969–3979.

8. EKLER

Ek-1: Etik Kurul Onayı

İÜC Tarih ve Sayı: 03/05/2017-166583



T.C.
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı :83045809-604.01.02-
Konu :Uzm.Öğr.Dr. Elife AKGÜN A-
54

NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

İlgi :21.04.2017 tarihli, 153950 sayılı yazı

Anabilim Dalınız öğretim üyesi **Prof.Dr.Haluk Burçak SAYMAN**'nın danışmanlığında **Uzm.Öğr.Dr. Elife AKGÜN**'nün yürütücülüğünde **Prof.Dr. Mustafa UZAN** ve **Prof.Dr. Osman KIZILKILIÇ**'in yardımcılığında yürütülecek olan "**Ga-68 PSMA PET/MR**'m **Glial Beyin Tümörlerinin Gradelemesindeki Doğruluğu**" başlıklı **Uzmanlık Tezi (Araştırma Fonu)** hakkında yazınız ve ekleri **02 Mayıs 2017** tarihinde toplanan Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup; etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

e-İmzalı
Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR
Başkan

e-İmzalı
Prof. Dr. Hüsnüye YÜKSEL
Bölüm Başkanı

EK :
1 Dosya elden teslim edilecektir.

Doğrulamak için:<http://194.27.128.66/envision.Sorgula/belgedogrulama.aspx?V=BE8ANCLDV>

Ayrıntılı bilgi için irtibat : Arzu KARA

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 34303 Cerrahpaşa/ İSTANBUL
Tel : 0 (212) 414 30 00 21107- 21108 Fax : 0 (212) 632 00 33
e-posta : ctfpersonel@istanbul.edu.tr Elektronik Ağ : www.istanbul.edu.tr

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.