



T.C.  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

GLİOBLASTOMALARDAKİ KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİN, KI-67  
PROLİFERASYON İNDEKSİ, IDH-1, EGFR, P53 MUTASYONLARININ  
PROGNOZLA İLİŞKİSİNİN RETROSPEKTİF OLARAK  
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Sevda AKYOL

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2020



T.C.  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

GLİOBLASTOMALARDAKİ KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİN, Kİ-67  
PROLİFERASYON İNDEKSİ, IDH-1, EGFR, P53 MUTASYONLARININ  
PROGNOZLA İLİŞKİSİNİN RETROSPEKTİF OLARAK  
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Sevda AKYOL

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Şahsine TOLUNAY

BURSA-2020

## İÇİNDEKİLER

<b>Türkçe Özet</b> .....	iii
<b>İngilizce Özet</b> .....	iv
<b>Kısaltmalar</b> .....	v
<b>Giriş</b> .....	1
1.Genel Özellikler.....	1
2.SSS Embriyolojisi, Anatomisi ve Histolojisi.....	3
2.1.Embriyoloji.....	3
2.2.Genel Anatomik Özellikler.....	4
2.3.Kan Dolaşımı.....	6
2.4.Histoloji.....	6
3.Santral Sinir Sistemi Tümörleri Sınıflaması.....	7
3.1.Glioblastoma, IDH wild tip.....	11
3.1.1.Epidemiyoloji.....	11
3.1.2.Etiyoloji.....	11
3.1.3.Klinik Özellikler.....	11
3.1.4.Görüntüleme.....	11
3.1.5.Makroskopik Özellikler.....	12
3.1.6.Mikroskopik Özellikler.....	12
3.1.7.Genetik Profil.....	17
3.1.8.Prognoz.....	18
3.1.9.Dev hücreli Glioblastoma.....	18
3.1.10.Gliosarkoma.....	19
3.1.11.Epiteloid Glioblastoma.....	19
3.2.Glioblastoma, IDH mutant tip.....	20
3.2.1.Epidemiyoloji.....	20
3.2.2.Görüntüleme.....	20
3.2.3.Makroskopik Özellikler.....	20
3.2.4.Mikroskopik Özellikler.....	20

3.2.5.Genetik profil.....	21
3.2.6.Prognoz.....	21
3.3.Glioblastoma,NOS.....	21
3.4.Glioblastoma Tedavisi.....	21
<b>Gereç ve Yöntem</b> .....	22
4.Olguların Seçimi ve Biyopsi Raporlarının Değerlendirilmesi.....	22
5. İmmünohistokimyasal Yöntem.....	22
5.1.İmmünohistokimyasal Boyama.....	23
5.2.İmmünohistokimyasal Boyama Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	23
5.3.İstatistiksel Değerlendirme.....	24
<b>Bulgular</b> .....	29
6.Olgular.....	29
7.İmmünohistokimyasal Bulgular.....	31
7.1.Histopatolojik özelliklere göre immünohistokimyasal bulgular.....	33
7.2.İmmünohistokimyasal antikorların birbiri ile ilişkisinin değerlendirilmesi.....	37
8.Sağkalım bulguları.....	40
8.1.Histopatolojik özelliklere göre hasta sağkalımının değerlendirilmesi.....	40
8.2.İmmünohistokimyasal özelliklere göre hasta sağkalımının değerlendirilmesi.....	47
<b>Tartışma ve Sonuç</b> .....	52
<b>Kaynaklar</b> .....	60
<b>Teşekkür</b> .....	69
<b>Özgeçmiş</b> .....	70

## ÖZET

Glioblastoma en sık görülen malign beyin tümörüdür. Literatürde glioblastomların morfolojik bulguları ile hasta prognozu arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda yayın mevcuttur.

Bu çalışmanın amacı glioblastomlarda gözlenen morfolojik özelliklerin (geniş nekroz, fokal nekroz, palizadlanan nekroz, mikrovasküler proliferasyon, atipi, sellülarite, lenfosit infiltrasyonu, mitoz, hücre tipi) ve IDH1, EGFR, p53 immünekspresyon sonuçları ile ki-67 proliferasyon indeksinin hasta prognozu üzerine etkisini araştırmaktır.

Çalışmamızda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2014-2017 yılları arasında glioblastoma tanısı almış 166 olguya ait preparatlar retrospektif olarak değerlendirildi.

Olgularda incelenen morfolojik bulgular (geniş nekroz, fokal nekroz, palizadlanan nekroz, mikrovasküler proliferasyon, atipi, sellülarite, lenfosit infiltrasyonu, mitoz, hücre tipi) varlık/yokluk veya yoğunluk durumlarına göre sınıflara ayrıldı. IDH1, EGFR, p53 ekspresyonları, ki-67 proliferasyon indeksleri ise boyanma/boyanmama durumları veya boyanma yüzdelerine göre gruplandırıldı. Bu bulgular ile hastaların ameliyat sonrası sağkalım süreleri arasındaki ilişki araştırıldı.

Sonuç olarak; glioblastomlarda gözlenen morfolojik bulgular, IDH1, EGFR, p53 ekspresyonları, ki-67 indeksi ile hastaların sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

**Anahtar Kelimeler:** Glioblastoma, IDH1, p53, ki-67, EGFR, morfoloji

## ABSTRACT

### A RETROSPECTIVE EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN CLINICOPATHOLOGICAL PROPERTIES IN GLIOBLASTOMAS, KI-67 PROLIFERATION INDEX, IDH-1, EGFR, P53 MUTATIONS WITH PROGNOSIS

Glioblastoma is the most common malignant brain tumor. In the literature, there are few reports examining the relationship between morphologic findings of glioblastomas and patient prognosis.

The aim of this study was to investigate the effect of morphologic features (broad necrosis, focal necrosis, palisadized necrosis, microvascular proliferation, atypia, cellularity, lymphocyte infiltration, mitosis, cell type) observed in glioblastomas and IDH1, EGFR, p53 immunexpression results and ki-67 proliferation index on patient prognosis.

In our study, we retrospectively evaluated the preparations of 166 patients diagnosed with glioblastoma between 2014 and 2017 at the Department of Pathology, Faculty of Medicine, Uludag University.

Morphological findings (broad necrosis, focal necrosis, palisadized necrosis, microvascular proliferation, atypia, cellularity, lymphocyte infiltration, mitosis, cell type) were classified according to their presence/absence or intensity. IDH1, EGFR, p53 expressions and ki-67 proliferation indices were grouped according to staining/non-staining conditions or staining percentages. The relationship between these findings and postoperative survival time was investigated.

As a result; there was no statistically significant relationship between morphologic findings, IDH1, EGFR, p53 expressions, ki-67 index and survival.

**Keywords:** Glioblastoma, IDH1, p53, ki-67, EGFR, morphology

## KISALTMALAR

- BOS:** Beyin omurilik sıvısı  
**DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü  
**EGFR:** Epidermal büyüme faktör reseptörü  
**FISH:** Floresan in situ hibridizasyon  
**GFAP:** Glial fibriler asidik protein  
**HE:** Hematoksilen-Eozin  
**HIF 1A:** Hipoksiyle indüklenebilen faktör  
**IDH:** İzositrat dehidrojenaz  
**NADP:** Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat  
**NOS:** Başka bir şekilde tanımlanmamış  
**PAS:** Periyodik asit schiff  
**PXA:** Pleomorfik ksantoastrocitoma  
**Shh:** Sonic hedgehog  
**SSS:** Santral sinir sistemi  
**TMZ:** Temozolomid  
**TGF- $\beta$ :** Transforme edici büyüme faktör beta  
**VEGFA:** Vasküler endotelyal büyüme faktörü A

# GİRİŞ

## 1.Genel Özellikler

Glioblastoma, derece IV diffüz astrositik tümördür. Bütün intrakranial neoplazilerin %15'ini, primer malign beyin tümörlerinin %45-50'sini oluşturan, yetişkinlerde en sık görülen malign beyin tümörüdür (1,2). Hızlı büyümesi, kısa sağkalımı, etkin tedavinin yokluğu, hem genetik hem de histolojik olarak fazla miktarda intertümöral ve intratümöral heterojeniteye sahip olması ile bilinir (3-7). Gliomların derecelendirmesinde St Anne/Mayo sistemi kullanılmaktadır. Bu sisteme göre tümörler hematoksilin-eozin (HE) boyalı kesitlerde gözlenen sellüler atipi (derece II), mitoz (derece III), endotel proliferasyonu ve/veya nekroz (derece IV) varlığına göre sınıflandırılır (8). Santral Sinir Sistemi (SSS) tümörlerinin tanısı önceleri sadece mikroskopik morfolojik özelliklere dayanırken Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2016 yılında morfolojik özelliklerin yanında moleküler parametrelerin de sınıflandırmada kullanılmasını önerdi (9). Glioblastomlar izositrat dehidrojenaz (IDH) 1 ve 2'nin mutasyon durumuna göre IDH-wild tip, IDH-mutant tip ve NOS olmak üzere üç gruba ayrılır. IDH-wild tip glioblastomlar olguların %90'ını oluşturur ve de novo olarak gelişirler. Primer glioblastom olarak da adlandırılırlar. IDH-mutant tip glioblastomlar olguların %10'unu oluşturur ve daha önceden var olan bir gliom zemininden geliştikleri için sekonder glioblastom olarak da adlandırılırlar. Glioblastoma, NOS ise IDH mutasyon değerlendirmesinin (immünohistokimyasal veya genetik olarak) yapılamadığı tümörler için kullanılır (10). Glioblastomlar cerrahi rezeksiyon, radyoterapi ve kemoterapötik ajan olan temozolomidden (TMZ) oluşan multimodal tedaviye rağmen hızlı ilerler ve tanı konulduktan sonra ortalama 8-9 ayda nüks görülür, ortalama hayatta kalma süresi ise 15 aydır (6,11,12).

Ki-67 proteini, hücre proliferasyonu ile ilişkili bir antijendir (13). Bu proteine karşı 1983 yılında Gerdes ve ark.'nın (14) keşfettiği ki-67 antikoru sadece taze veya donmuş dokularda kullanılabilirken; daha sonra geliştirilen



MIB1 antikoru fiksasyona uğramış dokularda da ki-67 proteininin saptanmasını sağlamıştır (15). Glial tümörlerde ki-67 proliferasyon indeksi arttıkça tümörün malignite derecesinin de arttığı görülmüştür (16,17). Yapılan çoğu çalışmada ki-67 proliferasyon indeksindeki artışın sağkalımı olumlu yönde etkilediği görülmekle birlikte ki-67 indeksi yüksekliğinin prognozu olumsuz yönde etkilediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (13,18,19).

İzositrat dehidrojenazlar (IDH1 ve IDH2), indirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotit fosfattan (NADP+) NADPH'nin sentezlendiği, izositratın alfa-ketoglutarata dönüşümünü katalize eder. IDH1 mutasyonlarının tümü heterozigot ve somatiktir. En sık görülen IDH1 mutasyonu 132. amino asitte meydana gelen nokta mutasyonudur ve arjinin yerine histidin geçmesi sonucu oluşur (20-22). Diffüz gliomların sınıflandırılmasında IDH1 ve IDH2'nin mutasyon durumuna bakılır (23,24). IDH1 mutasyonu IDH2 mutasyonuna göre daha sık görülür (25). IDH1 mutasyonu ilk olarak glioblastomlarda bulunmuştur (23); daha sonra bu mutasyonların diffüz astrositomlar, oligodendrogliomlar ve bu tümörlerin anaplastik formlarında da var olduğu görülmüştür (22,25-28). Diffüz astrositomların ve sekonder glioblastomların yaklaşık %70'inde, primer glioblastomların ise %10'undan azında IDH1 mutasyonu gözlenir. IDH1 mutasyon durumu hasta sağkalımını belirleyen en önemli prognostik faktörlerdendir. Yapılan çalışmalarda IDH-mutant tip glioblastomun, IDH-wild tip glioblastom ve IDH-wild tip anaplastik astrositoma kıyasla daha iyi prognoz gösterdiği bulunmuştur (29).

Epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR) proliferasyon, anjiyogenez, invazyon ve metastaz gibi hücrel olaylarda rol oynayan bir proteindir (30). Astrositik tümörlerin %90'ında EGFR proteini fazla miktarda sentezlenir. EGFR proteini sentezindeki artış tümörogenize katkı sağlamaktadır (31). EGFR genindeki değişiklikler, primer glioblastomlarda daha sık görülür. EGFR olguların %40'ında amplifiye, %60'ında overeksprese edilir; %20-30'unda da mutasyona uğramıştır (32). EGFR amplifikasyonu ve yeniden düzenlenmesi yüksek dereceli gliomlarda bulunur ve bu tümörler histopatolojik derecelerinden tahmin edilene göre daha kötü prognoz sergiler (33). Literatürde EGFR amplifikasyonunun genel sağkalımı

kötü yönde etkilediğini gösteren çalışmalar yanında EGFR amplifikasyonunun prognoza etkisi olmadığını gösteren yayınlar da bulunmaktadır (34-36).

TP53, kromozom 17'nin kısa kolunda lokalize olan tümör süpresör bir genidir (37). TP53 tarafından kodlanan p53 proteini, hücre siklusu, hücre yaşlanma, apoptozis ve DNA tamirinde görev alır (38). TP53 geni, insan kanserlerinde en sık mutasyona uğrayan genidir (39). P53 ve IDH mutasyonları gliomagenезде erken dönemde meydana gelir (28,40,41). TP53 mutasyonu sekonder glioblastomlarda %60 oranında görülürken, primer glioblastomlarda nadiren izlenir (42). Literatürde p53 mutasyonunun glioblastomların prognozu üzerine etkisiyle ilgili çelişkili yayınlar mevcuttur (31,35,43).

Glioblastomlar mitotik aktiviteleri yüksek, atipik glial hücrelerden oluşan, sellüler tümörlerdir. Mikrovasküler proliferasyon ve/veya nekroz glioblastom tanısı için şart olan histopatolojik özelliklerdir. Günümüzde kullanılmayan 'Glioblastoma multiforme' terminolojisi, bu tümörün histopatolojik olarak değişken morfolojilerde bulunabileceğini belirtir. Glioblastoma tanısı, hücre tipinden çok doku paternine dayanır (44). Literatürde glioblastomların histopatolojik özelliklerini ele alan ve bazı morfolojik özelliklerin tümörlerin büyüme hızına etkisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (45). Glial tümörlerdeki histopatolojik özelliklerin EGFR amplifikasyon durumuna etkisini inceleyen çalışmalar yanında glioblastomlarda görülen bazı morfolojik özelliklerin prognoz üzerine etkisini inceleyen yayınlar da bulunmaktadır (36,46,47). Bizim bu çalışmada amacımız; glioblastomlarda gördüğümüz klinikopatolojik özelliklerin, immünohistokimyasal olarak saptadığımız p53, IDH1, EGFR mutasyonlarının ve ki-67ekspresyonlarının hasta prognozu üzerine etkisini incelemektir.

## **2.Santral Sinir Sistemi Embriyolojisi, Anatomisi ve Histolojisi**

### **2.1.Embriyoloji**

SSS 3. haftanın ortasında primitif çizginin ön kısmındaki ektodermin kalınlaşması sonucu oluşan nöral plaktan gelişim gösterir. Ektodermin nöral plağa dönüşümü, notokord ve paraksiyal mezoderm tarafından uyarılır. Nöral plağın kıvrımlanması ile nöral oluk oluşur, nöral oluğun her iki yanında nöral katlantılar bulunur. 4. haftada nöral katlantıların kaynaşması sonucu nöral tüp oluşur ve bu süreç nörolasyon olarak adlandırılır (48).

Nörolasyon, 4-6. somit çifti lokalizasyonundan başlar. Nöral tübün kranial 2/3'ünden veya 4. somit çiftinin distaline kadar olan bölgeden beyin; nöral tübün distal 1/3'ünden ise medulla spinalis gelişir. Nöral tübün kanalından ise, ventriküler sistem ve santral kanal gelişir (48).

Nöral tübün duvarı, psödostratifiye silindirik nöroepitel hücreleri ile döşelidir. Bu hücreler, ventriküler tabakayı oluşturur. Ventriküler tabakadan medulla spinalisteki nöronlar gelişir. Ventriküler tabakanın dış kısmında marjinal tabaka oluşur. Bu bölgeden medulla spinalisin beyaz cevheri gelişir. Ventriküler tabakadaki hücrelerden bazıları, nöroblastlara (primordial nöronlar) farklılaşır. Nöroblastlar akson ve dendritlerin gelişimi sonucu nöronlara dönüşür (48).

Ventriküler tabakadaki hücreler, nöroblastları oluşturduktan sonra SSS'nin primordial destekleyici hücrelerine (glioblastlar) farklılaşma gösterirler. Glioblastlar da astroblastlara ve oligodendroblastlara farklılaşır. Bu hücreler de sırasıyla astrositlere ve oligodendrositlere dönüşüm gösterir. Shh sinyal proteini, bazı transkripsiyon faktörlerini uyararak ventriküler tabakadaki nöroepitel progenitör hücrelerin çoğalmasını ve bunlardan farklılaşan hücrelerin hedef yerlerine gitmesini sağlar. Mikroglial hücreler kemik iliğinden kaynaklanan, mononükleer fagositer sisteme dahil hücrelerdir (48).

## **2.2.Genel Anatomik Özellikler**

İnsan beyni 1300-1400 gr olup vücut ağırlığının %2'sini oluşturur. Beyin, prozensefalon (ön beyin), mezensefalon (orta beyin), rombensefalon (arka beyin) olarak adlandırılan üç beyin keseciğinden gelişir. Üçü birlikte ensefalonu oluşturur. Nöral tübün distal bölümünden ise medulla spinalis gelişir (49).

Ön beyin; telensefalon ve diensefalonu oluşturur. Telensefalon, korpus kallozum ile birbirine bağlanan iki serebral hemisferden meydana gelir. Her bir hemisfer serebral korteks, beyaz cevher ve bazal nükleuslardan oluşur ve frontal lob, parietal lob, temporal lob, oksipital lob olmak üzere 4 bölüme ayrılır. Ayrıca bu lobların derininde insular lob bulunur. Diensefalon ise talamus, hipotalamus, subtalamus ve epitalamus denilen bölümlerden oluşur (49).

Orta beyin; pons ile diensefalon arasında yerleşir. Orta kısmından geçen aquaduktus mezensefali 3. ventrikül ile 4. ventrikülü birbirine bağlar (49).

Arka beyin; myelensefalon (medulla oblongata) ve metensefalonu (pons ve serebellum) oluşturur. Pons, serebellumun hemisferleri arasında bağlantı sağlar ve orta beyinden gelen iletileri medulla spinalise iletir. Serebellum, dengenin sağlanması, hareketlerin uyum içinde yapılması gibi motor fonksiyonların yerine getirilmesinden sorumludur. Medulla oblongata, beyin sapının en alt bölümünü oluşturur. Solunum ve dolaşım merkezidir. Serebral korteks ve spinal kord arasındaki bağlantı yollarını düzenler (49).

Beyin ve beyin sapının içerisindeki, beyin-omurilik sıvısı (BOS) ile dolu boşluklara ventrikül denilir. Her bir beyin hemisferi içerisinde lateral ventriküller, her iki talamus ve hipotalamus arasında 3. ventrikül, beyin sapı ile serebellum arasında ise 4. ventrikül olmak üzere dört adet ventrikül bulunur. Lateral ventriküller, interventriküler foramen ile 3. ventriküle; 3. ventrikül aquaduktus serebri ile 4. ventriküle açılır. 4. ventrikül posteriorda bulunan foramen Magendi ve her iki lateralde bulunan foramen Luschka vasıtasıyla subaraknoid boşluğa açılır. Ayrıca, medulla spinalis içindeki santral kanal ile devamlılık gösterir (49).

SSS meninks adı verilen bağ doku tabakası ile çevrilidir. Meninks üç kısımdan oluşur. Bunlar dıştan içe doğru dura mater, araknoid mater ve pia materdir. Araknoid mater ve pia mater arasında subaraknoid boşluk bulunur ve içinde BOS dolaşır. Dura materin lamina interna ve lamina eksterna tabakaları arasında venöz sinüsler yer alır. Bu venöz sinüslerle, serebral

venlerden gelen kan ve granulationes arachnoidea ile subaraknoid boşluktan gelen BOS drene edilir (49).

### **2.3.Kan Dolaşımı**

Beyne kalp debisinin yaklaşık beşte biri gelir ve beyinden dakikada yaklaşık 800 ml kan geçer. Beyin, 2 adet a. karotis interna ve 2 adet a. vertebralis olmak üzere 4 arterden kanlanmasını sağlar. Bu arterler beyin alt yüzünde anastomozlaşarak Willis poligonu'nu oluştururlar. Beyin dokusundan çıkan venler, önce subaraknoid boşluğa geçer; daha sonra araknoid mater ve dura materin iç yaprağını delerek dura sinüslerine açılırlar (49). Beyin dokusunda lenfatik yapı bulunmamaktadır (49).

### **2.4.Histoloji**

SSS nöronlar ve destek hücreleri olmak üzere iki tip hücreden oluşur. SSS'nin yapısında ise iki farklı kısım bulunur. Bunlar gri cevher ve beyaz cevherdir. Beyaz cevherde sinir lifleri ve glial hücreler bulunurken, gri cevherde nöronların gövdeleri bulunur (50,51).

Nöronlar sinir sisteminin yapısal ve fonksiyonel birimini oluşturur. İnsan sinir sisteminde 10 milyardan fazla nöron bulunur. Nöronlar, hücre gövdesi ve sitoplazmik uzantılar olan akson ve dendritlerden oluşur. Hücre gövdesi, nükleolü belirgin çekirdek ve sitoplazmadan oluşur. Dendritler diğer nöronlardan aldıkları impulsları hücre gövdesine ileten kısa uzantılar iken, akson impulsları hücre gövdesinden uzaklaştıran uzun uzantılardır. Nöronlar, hücre gövdesinden çıkan uzantı sayısına göre multipolar, bipolar, psödounipolar olarak sınıflandırılır. Multipolar nöronlar bir akson ve birden fazla dendrit içerir. Bipolar nöronlar bir akson ve bir dendrit olmak üzere iki uzantı içerir. Psödounipolar nöronların tek uzantısı (akson) vardır. Psödounipolar nöronlar, SSS yakınında bulunan duyusal nöronlardır. Nöronlar fonksiyonlarına göre ise duyusal, motor ve ara nöronlar olmak üzere üçe ayrılır (50,51).

Glial hücreler astrositler, oligodendrositler, ependimal hücreler ve mikroglia hücreleri olmak üzere dört hücre tipinden oluşur. Nicel olarak nöronlardan en az 10 kat fazladırlar. Mikroglia hücreleri granülosit/monosit

progenitör hücrelerinden köken alır. Glial hücrelerin en küçüğüdür ve küçük, yassı nükleus içerir (50,51).

Astrositler glial hücrelerin en büyüğü olan yıldız şekilli hücrelerdir. Çekirdekleri dikdörtgen şeklindedir, oligodendrositlerden veya neoplastik astrositlerden daha açık kromatin paternine sahiptirler. Sitoplazmik uzantıları çevre nöropil ile karıştığı için görülmez. Nöronların aksine astrositlerde nükleol belirgin değildir. Sitoplazmik uzantıları ile kan-beyin bariyerine katkı sağlarlar. Nöronları desteklerler. Astrositler, fibriler ve protoplazmik olmak üzere iki çeşittir. Fibriler astrositler beyaz cevherde, protoplazmik astrositler ise gri cevherde bulunur. SSS hasarlanmasında veya yavaş büyüyen bir lezyonun etrafında astrositler proliferer olur ve gliosis tabakası oluştururlar. Bu reaksiyon şekli pilositik astrositlerdeki kompakt bölgelere benzemesi nedeniyle piloid gliosis olarak adlandırılır. Bergmann glia, serebellumdaki moleküler ve granüler tabakaları arasında bulunan özelleşmiş astrositlerdir. Purkinje hücre kaybına sekonder proliferer olmaları Bergmann gliosisi olarak adlandırılır (50,51).

Oligodendrositler, astrositlerden daha küçüktür ve az sayıda uzantıya sahiptir. Oligodendrositler, koyu yuvarlak bir çekirdek, perinükleer halo ve hücre sitoplazmasından çıkan az sayıda uzantıdan oluşur. SSS'inde ağırlıklı olarak beyaz cevherde bulunurlar. Temel görevleri aksonal myelinizasyondur. (50,51).

Ependimal hücreler, beyin ventrikülleri ve santral kanalı döşeyen kübik veya prizmatik epitel hücreleridir. Ependimin görevi BOS ile beyin arasında seçici bir engel oluşturmaktır. Tanisitler özelleşmiş ependimal hücrelerdir ve kan-BOS bariyeri oluştururlar (50,51).

### **3.Santral Sinir Sistemi Tümörleri Sınıflaması**

Geçtiğimiz yüzyılda, beyin tümörlerinin sınıflandırılması tümörlerin histolojik özelliklerine göre yapılmıştır. Tümörler orjin aldıkları varsayılan hücrelere benzerlik ve farklılaşma derecelerine göre sınıflandırılmıştır. Bu tür histolojik benzerliklerin karakterizasyonunda ışık mikroskopik bulgular,

immünohistokimyasal ekspresyon profili, elektron mikroskopik bulgular kullanılmıştır (52).

Geçtiğimiz yirmi yıl boyunca yapılan araştırmalar, sık ve bazı nadir görülen beyin tümörlerindeki tümör oluşumunun genetik temelini netleştirmiştir (53). Bu kanonik genetik değişikliklerin bazıları 2007 DSÖ SSS tümörleri sınıflamasından beri biliniyordu, ancak bunların belirli antiteleri tanımlamak için kullanılabileceği düşünülmemiştir ve bu genetik değişiklikler geleneksel histoloji tarafından oluşturulan tümör kategorileri içinde prognostik veya prediktif veriler sağlamıştır (52).

Uluslararası Nöropatoloji Derneği'nin, Haarlem kentinde 2014 yılında yaptığı toplantıda, moleküler bulguların beyin tümörü tanılarına nasıl dahil edileceğine dair kılavuzlar oluşturulmuştur ve bu durum 2007 DSÖ SSS sınıflamasının büyük bir revizyonuna zemin hazırlamıştır (54). Mevcut 2016 DSÖ SSS sınıflamasında tümörlerinin tamamen mikroskopiye dayanan asırlık tanı ilkesi kırılmıştır ve sınıflandırmaya moleküler parametreler de dahil edilmiştir (9). Entegre tanı; histolojik tip, derece ve moleküler değişiklikleri içeren standart bir format halinde olmalıdır (54). Hem histolojinin hem de moleküler değişikliklerin tanısal kullanımı, uyumsuz sonuçların ortaya çıkma olasılığını arttırmaktadır. Histolojik özellikleri ile moleküler özelliklerinin uyumsuz olduğu olgularda moleküler özellikler baskındır ve tümörler moleküler özelliklerine göre sınıflandırılır (52).

Tümörlerin sınıflandırılmasında kullanılan moleküler özellikler immünohistokimyasal yolla ya da FISH yöntemi ile değerlendirilebilir. Bu yöntemlerin kullanılmadığı ya da sonucun belirlenemediği durumlar için DSÖ sınıflamasına “NOS (başka bir şekilde tanımlanmamış)” terimi eklenmiştir. Yani, NOS tanımı, spesifik bir antiteden ziyade, yeterli bilgi olmadığı için daha kesin olarak tanımlanmış bir gruba dahil edilememiş lezyonları tanımlamak için kullanılır (9).

Gliyal tümörlerin derecelendirmesinde St Anne/Mayo sistemi kullanılmaktadır. Bu sisteme göre tümörler sellüler atipi (derece II), mitoz (derece III), endotel proliferasyonu ve/veya nekroz (derece IV) varlığına göre derecelendirilir (8). Bu derecelendirme tümörün biyolojik davranışı ve

hastanın prognozu hakkında bilgi sağlar. Tedavi seçiminde tümörün derecesi ana belirleyici faktörü oluşturmaktadır. Glioblastom ve embriyonel tümörler derece IV tümörlerdir (9). 2016 DSÖ SSS tümörleri sınıflamasındaki glial tümörler Tablo-1'de gösterilmiştir.

**Tablo-1:** 2016 DSÖ SSS glial tümörler sınıflaması

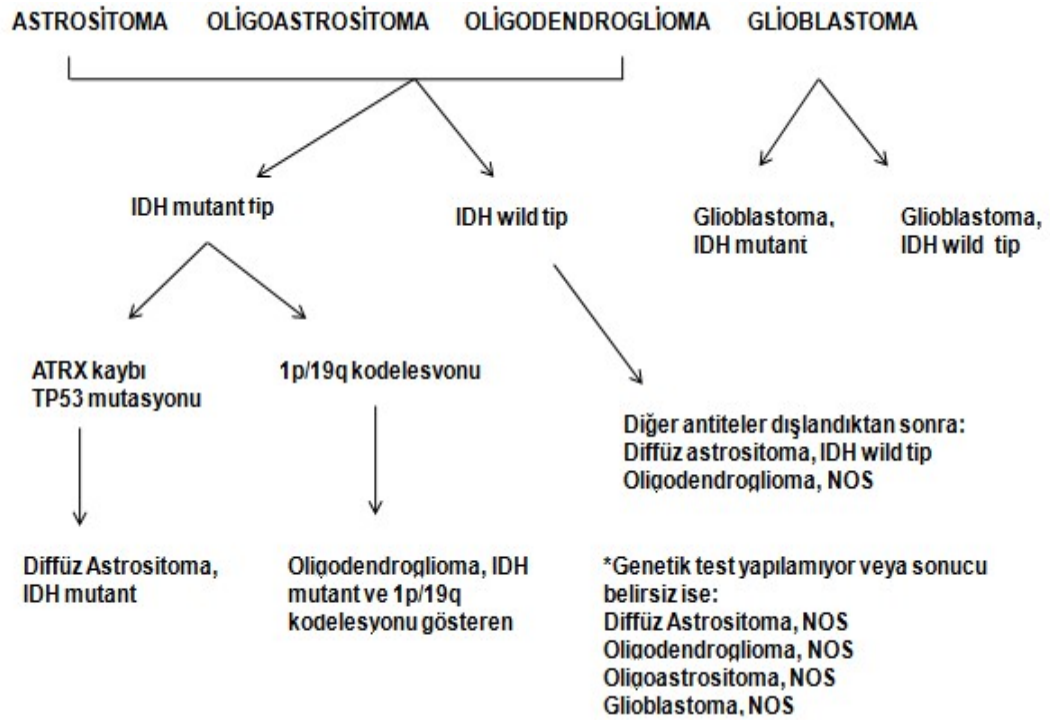
<p>1. Diffüz astrositik ve oligodendroglial tümörler</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Diffüz astrositom, IDH-mutant<ul style="list-style-type: none"><li>Gemistositik astrositom, IDH-mutant</li></ul></li><li>- Diffüz astrositom, IDH-wild tip</li><li>- Diffüz astrositom, NOS</li><li>- Oligodendrogliom, IDH-mutant ve 1p/19q kodelesyonu</li><li>- Oligodendrogliom, NOS</li><li>- Oligoastrositom, NOS</li><li>- Anaplastik astrositom, IDH-mutant</li><li>- Anaplastik astrositom, IDH-wild tip</li><li>- Anaplastik astrositom, NOS</li><li>- Anaplastik oligodendrogliom, IDH-mutant ve 1p/19q kodelesyonu</li><li>- Anaplastik oligodendrogliom, NOS</li><li>- Anaplastik Oligoastrositom, NOS</li></ul> <p><b>-Glioblastom, IDH-wild tip</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li><b>Dev hücreli glioblastom</b></li><li><b>Gliosarkom</b></li><li><b>Eiteloid glioblastom</b></li></ul> <ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Glioblastom, IDH-mutant</b></li><li>- <b>Glioblastom, NOS</b></li><li>- Diffüz orta hat gliomu, H3 K27M-mutant</li></ul>
<p>2. Diğer astrositik tümörler</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Pilositik astrositom<ul style="list-style-type: none"><li>Pilomiksoid astrositoma</li></ul></li><li>- Subependimal dev hücreli astrositom</li><li>- Pleomorfik ksantoastrositom</li><li>- Anaplastik pleomorfik ksantoastrositom</li></ul>
<p>3. Ependimal tümörler</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Subependimom</li><li>- Miksopapiller ependimom</li></ul>



**Tablo-1**'in devamı: 2016 DSÖ SSS glial tümörler sınıflaması

- Ependimom
Papiller ependimom
Clear cell ependimom
Tanisitik ependimom
- Ependimom, RELA füzyon pozitif
- Anaplastik ependimom
4.Diğer gliomlar
- Üçüncü ventrikül kordoid gliomu
- Angiosentrik gliom
- Astroblastom

2016 DSÖ SSS tümörleri sınıflamasında bütün diffüz infiltratif gliomlar (astroitik veya oligodendroglial kökenli) birlikte gruplandırılır. Bu sınıflama sadece büyüme düzenlerine ve davranışlarına göre değil, IDH1 ve IDH2 genlerinde görülen genetik mutasyonlara da dayanır (52). Diffüz gliomların tanı algoritması Şekil-1'de gösterilmiştir.



**Şekil-1:** Diffüz gliomlarda tanı algoritması

### **3.1.Glioblastoma, IDH wild tip**

IDH wild tip glioblastoma en sık görülen ve en malign astrositik tümördür. Bütün glioblastomların %90'ını oluşturur. Nükleer atipi, sellüler pleomorfizm, mitotik aktivite, mikrovasküler proliferasyon ve/veya nekroz içeren, diffüz büyüme paterni sergileyen, IDH geninde mutasyon bulunmayan, astrositik diferansiyasyon gösteren yüksek dereceli tümörlerdir. IDH wild tip glioblastomanın zemininde daha önceden tanımlanmış düşük dereceli prekürsör lezyon yoktur, de novo oluşur (9).

#### **3.1.1.Epidemiyoloji**

Primer malign beyin tümörlerinin %45-50'sini oluşturur, erişkinlerde en sık görülen malign beyin tümörüdür (1,2). Herhangi bir yaşta görülebilmekle birlikte en sık 55-85 yaş arasında görülür. 40 yaş altı erişkinlerde nadirdir. Ortalama tanı yaşı 62'dir. Erkeklerde kadınlara oranla 1,6 kat daha fazla görülür (2).

#### **3.1.2.Etiyoloji**

Çoğu glioblastomun etiyojisi bilinmemektedir. Baş boyun bölgesine iyonize radyasyon maruziyeti sonrası riskin arttığı, atopik hastalık ve alerji öyküsü olan bireylerde ise riskin azaldığı görülmüştür (55).

#### **3.1.3.Klinik Özellikler**

Glioblastoma sıklıkla subkortikal beyaz cevherde ya da derin gri cevherde yerleşim gösterir. Yapılan bir çalışmada, en sık temporal lob, sonra sırasıyla parietal lob, frontal lob ve oksipital lob yerleşimli oldukları görülmüştür (56). Çocuklarda bazal ganglia ve talamusta sık görülür (57). Serebellum ve spinal kordda nadiren görülür.

Glioblastoma hızlı büyüme gösterir. Semptomlar tümörün lokalizasyonuna göre değişir. Fokal nörolojik defisit ve tümöre sekonder ödeme bağlı intrakranial basınç artışı görülür. Diğer sık görülen semptomlar içinde nöbet, davranışsal ve nörokognitif değişiklikler, bulantı, kusma, pulsatil tarzda baş ağrısı bulunur (58).

#### **3.1.4. Görüntüleme**

T1A ağırlıklı MR görüntülerinde glioblastoma düzensiz şekillidir ve siyah, nekrotik, hipodens merkez çevresinde halka tarzında kontrast tutulumu izlenir (59).

### **3.1.5.Makroskopik Özellikler**

Lezyonlar sıklıkla tek taraflıdır. Beyin sapı ve korpus kallosum yerleşimli olanlar bilateral simetrik olabilir. Serebral hemisfer yerleşimli çoğu glioblastom net bir şekilde intraparakinkimal yerleşimlidir ve merkezi beyaz cevherdir. Nadiren, yüzeysel yerleşimli olup leptomeninksler ve dura mater ile temas halinde olur. Bu durumda metastatik karsinoma ya da meningioma gibi ekstra-aksiyel yerleşimli bir lezyonla karıştırılabilir. Tümörün kesit yüzünde periferde yerleşimli hiperselüler zon makroskopik olarak yumuşak, gri-pembe bir sınır şeklinde görülür. Sarımsı santral nekroz alanı kitlenin %80'inden fazlasını işgal edebilir (60).

### **3.1.6.Mikroskopik Özellikler**

Glioblastomalar belirgin atipi gösteren, yüksek mitotik aktiviteye sahip, sellüller, astrosit kökenli tümörlerdir. Mikrovasküler proliferasyon ve/veya nekroz tanısız özellikleridir.

Tümörün astrositik doğası bazı neoplazilerde kolaylıkla tanınabilmekle birlikte az diferansiye neoplazilerde tanımak zorlaşır. Glioblastoma tanısı spesifik hücre tipinden çok doku paternine dayanır (44).

Glioblastom belirgin derecede heterojen bir tümördür. Morfolojideki ani bir değişiklik, ek genetik mutasyonun eklendiğini yansıtabilir (61). Pek çok hücresel morfoloji glioblastomlarda görülür. Bazı glioblastomlarda, belirli bir hücre tipinin baskınlığı ile karakterize paternler görülür (9). Bu histolojik paternlere ve glioblastomlarda görülen diğer morfolojik özelliklere ayrıntılı olarak değinilecektir.

### **Histolojik paternler**

Küçük hücreli glioblastom: Bu alt tip, monomorfik, küçük, yuvarlak ya da hafif elonge, hiperkromatik çekirdekler içeren, artmış mitotik aktiviteye sahip hücrelerden baskındır. Nükleer düzeni, perinükleer haloları, mikrokalsifikasyonlar ve tavuk kümesi teli benzeri damarlanması nedeniyle, anaplastik oligodendroglioma ile örtüşürler. Oligodendrogliomalardan farklı

olarak, küçük hücreli glioblastomlarda sıklıkla EGFR amplifikasyonu ve 10. kromozom kaybı bulunur. IDH mutasyonları yoktur. Klinik davranışı, diğer primer glioblastomalara benzerdir (62).

Primitif nöronal komponentli glioblastoma: Nöronal farklılaşma gösteren, primitif nodüller içeren tümörlerdir. Primitif nodüller, bitişik gliomadan keskin sınırla ayrılır. Homer Wright rozetleri ve embriyonal neoplazmlara benzer anaplazi görülür. İmmünohistokimyasal olarak sinaptofizin gibi nöronal belirteçlerle pozitiflik saptanırken glial fibriler asidik protein (GFAP) ekspresyonunda azalma veya kayıp görülür. Ki-67 proliferasyon indeksi belirgin derecede artmıştır. Sağkalımı ve genetik değişiklikleri, klasik glioblastoma benzer (63). Bununla birlikte, bu alt tipte BOS'a yayılım sık olarak (%30-40) gözlenir. MYCN veya MYC gen amplifikasyonunun sıklığı (%40) artmıştır (64).

Oligodendroglioma komponentli: Glioblastomlarda oligodendrogliomaya benzer odaklar bulunabilir. Eskiden bu tümörler oligodendroglioma komponentli glioblastoma olarak isimlendirilirdi ve prognozlarının standart glioblastomlara göre daha iyi seyirli olduğu saptanırdı (65). Son çalışmalarda bunun heterojen bir tümör grubu olduğu ve bazı vakaların IDH1 veya IDH2 mutant glioblastomalar olduğu görülmektedir. Mevcut DSÖ sınıflandırması, oligodendroglioma bileşenli glioblastomu ayrı bir tanı antitesi olarak içermemektedir. Genetik analiz ile bu tümörler IDH wild tip glioblastoma (özellikle küçük hücreli varyant), IDH mutant glioblastoma veya IDH mutant ve 1p/19q kodelesyonlu anaplastik oligodendroglioma olarak sınıflandırılmalıdır (9).

Gemistositik astrositik neoplaziler: Gemistositler, bol, camsı sitoplazmalı, hücrenin periferinde yerleşmiş koyu, açılı çekirdeği olan hücrelerdir. GFAP boyanması büyük ölçüde hücrenin periferine sınırlıdır, organelden zengin merkezi bölgesi boyanma göstermez. Gemistositik bölgelerde sıklıkla perivasküler lenfositler bulunur. İmmünohistokimyasal çalışmalarda neoplastik gemistositlerin düşük proliferasyon oranlarına rağmen, derece II veya III gemistositik astrositoma lezyonlarının aynı

derecedeki gemistositik olmayan lezyonlara kıyasla daha hızlı glioblastomaya ilerlediği bildirilmiştir (66).

**Multinükleer dev hücreler:** Multinükleer dev hücrelerin varlığı agresif bir klinik gidişle ilişkili değildir. Bu hücrelerin bir tür regresif değişiklik olduğu düşünülmektedir (67).

**Granüler hücreli glioblastoma:** Periyodik asit schiff (PAS) pozitif, granüler sitoplazmaya sahip büyük hücreler glioblastom içinde bulunabilir. Granüler tümör hücreleri, CD68 gibi makrofaj belirteçleri ile immünreaktif olabilir, ancak CD163 gibi makrofajlara daha spesifik belirteçlerle negatiftir. Bazen hücrelerde GFAP ile periferik pozitiflik görülür, ancak genellikle negatif boyanırlar (68).

**Lipidize hücreli glioblastoma:** Köpüklü sitoplazmaya sahip hücreler, glioblastomda görülebilir. Eğer böyle bir lezyon genç bir hastada yüzeyde lokalize ve eozinofilik granüler cisimler eşlik ediyorsa pleomorfik ksantoastrositoma (PXA) ayırıcı tanıda düşünülmelidir (69).

**Metaplazi ve gliosarkoma:** Glioblastomda skuamöz epitel hücrelerinin özelliklerini gösteren odaklarla karşılaşılabılır (70). Glandüler, kurdele benzeri epitel yapıları da bulunabilir (71). Yaygın mezenkimal komponent varlığında gliosarkom tanısı düşünülmelidir (70).

### **Proliferasyon**

Glioblastomlarda belirgin proliferatif aktivite izlenir. Atipik mitozlar sıklıkla mevcuttur. Mitotik aktivite intertümöral ve intratümöral büyük varyasyonlar gösterir. Andiferansiye hücreler belirgin proliferatif aktivite gösterirken, neoplastik gemistositlerden oluşan tümör hücreleri daha az seviyede proliferatif aktiviteye sahiptir. Proliferasyon indeksi ve hasta prognozu arasındaki ilişki incelendiğinde farklı sonuçlar içeren yayınlar olduğu görülmüştür (13,18,19,72).

### **Mikrovasküler proliferasyon ve anjiogenez**

Mikrovasküler proliferasyon glioblastomun temel histopatolojik özelliklerinden biridir. Düz kas hücreleri/perisitler ile birlikte tabakalanma gösteren mitotik açıdan aktif endotel hücrelerinin glomeruloid şeklinde kümelenmeleri ile karşılaşırlar. Diğer formunda, orta büyüklükteki damarlarda

hipertrofik proliferatif endotel hücreleri görülür. Glomeruloid tip mikrovasküler proliferasyon, sıklıkla nekroz komşuluğunda bulunur ve iskemik tümör hücrelerinden salınan vazostimülatör faktörlere cevaben oluşur. Vasküler tromboz sıktır. Bu, iskemik tümör nekrozunun patogenezinde rol oynayabilir (73). Morfolojik olarak seçilemeyen damarların ki-67 proliferasyon indeksi %2-4 iken, çoğalmış tümör damarlarındaki proliferasyon indeksi %10'dan büyüktür.

Glioblastoma, insanlarda görülen en vasküler tümördür. Vaskülarizasyon, vasküler koopsiyon ( göç eden tümör hücrelerinin önceden var olan damarları sahiplenmesi), klasik anjiogenez (önceden var olan damarlardan endotel hücrelerinin proliferasyonu ile kapillerlerin filizlenmesi), vaskülogenez (damar büyümesini parakrin etkileşimle sağlayan kemik iliği kaynaklı hücrelerin yuvalanması) gibi birkaç mekanizmayla gerçekleşir (9). Hipoksi, glioblastoma anjiyogenezinin temel başlatıcı gücüdür ve temel düzenleyici hipoksiyle indüklenebilen faktör 1A (HIF1A)'nın hücre içi stabilizasyonuna yol açar (74). HIF1A birikimi, anjiyogenezi, hücre metabolizmayı, sağkalım/apoptozu ve migrasyonu kontrol eden proteinleri kodlayan 100'den fazla hipoksi düzenleyici genin transkripsiyonel aktivasyonuna yol açar. Anjiogenezde rol oynayan proteinlerden vasküler endotelial büyüme faktörü A (VEGFA), glioma ile ilişkili vasküler fonksiyonların en önemli aracıdır; hipoksi ve hipoglisemi gibi hücre stresin bir sonucu olarak perinekrotik palizadlaşan hücreler tarafından üretilir. VEGFA, tümör anjiyogenezini indükler, vasküler geçirgenliği (ödem) artırır ve kemik iliği kaynaklı hücrelerin yuvalanmasını düzenler (75).

### **Nekroz**

Nekroz, glioblastomanın temel özelliklerindedir ve nekroz varlığı astrositik tümörün agresif davranacağını gösteren en güçlü unsurlardan biridir (67). MRI'da nekrozun fazla miktarda izlenmesi, kısa sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (76). Bir diğer tipte nekroz formu glioblastomun histolojik belirtisi olan palizadlanan tipte nekrozdur. Glioma hücrelerinin ışınal olarak düzenlenip, bant benzeri ya da serpingiöz şekilli, multipl, küçük odakları çevrelemesiyle oluşur. Palizadlanan hücreler hipoksiktir; HIF1A ve diğer

hipoksi ile indüklenebilir transkripsiyon faktörlerini eksprese ederler (77). VEGF, IL8 ve diğer proanjiogenik faktörler, palizadlanan hücrelere bitişik olarak ortaya çıkan mikrovasküler proliferasyondan sorumludur. Bu durum glioblastomun temel özellikleri olan nekroz ve mikrovasküler proliferasyon arasındaki biyolojik bağlantıyı gösterir (78). Başlatıcı nekrojenik olaylar henüz kesin olarak tespit edilmemiştir. Mikroskopik vazo-oklüzyon ve intravasküler trombozun neredeyse tüm glioblastomlarda nekroz bölgelerinin yakınında bulunması, hipoksi ve nekroz gelişimini başlatabilecek faktörler olduğunu düşündürmektedir (79). Bu durumda hipoksi ile indüklenen hücrelerin, hipoksik merkezden göçü, palizadlanan yapıları meydana getirir (80).

### **İnflamasyon**

Glioblastomlarda bulunan inflamatuvar hücrelerin sayısı değişkendir. Belirgin perivasküler lenfosit infiltrasyonu, gemistositik bileşeni bulunan glioblastomlarda görülür. İnflamatuvar hücreler esas olarak CD8+ T lenfositlerden oluşur (81).

### **İmmüfenotip**

Glioblastomlar GFAP eksprese eder, ancak reaktivite derecesi vakalar arasında farklılık gösterir. Gliosarkomun gliomatöz komponentinde GFAP ekspresyonu izlenirken, sarkomatöz komponentinde izlenmez. OLIG2 ekspresyonu, az diferansiye tümörlerde tanısız fayda sağlar (82). Nestin, sıklıkla eksprese edilir ve glioblastomun diğer yüksek dereceli gliomlardan ayırımında yarar sağlar (83). TP53 geninde missens mutasyonu olan glioblastomlarda, p53'ün güçlü ve yaygın immünohistokimyasal ekspresyonunu görülür (84). Bu, neoplastik astrositler ve tedavi edilmiş glioblastomlarda görülen reaktif gliosis alanları arasında ayırım yapılmasını kolaylaştırır (85). Hem düşük dereceli hem de yüksek dereceli gliomlarda eksprese edilen WT1 de reaktif gliosisi ayırmada yardımcıdır (86). EGFR ekspresyonu, glioblastomların yaklaşık %40-98'inde meydana gelir (87). Bazı IDH wild tip glioblastomlarda IDH1 mutasyonu nadiren görülür (9).

### **Hücresel orijin**

Glioblastomun hücresel kökeni bilinmemektedir. Yakın zamanlarda, histolojik olarak benzer morfolojideki tümörlerin, farklı klinik cevaplar

göstermeleri ve hücrel, biyokimyasal ve genetik heterojeniteye sahip olmaları, bu tümörlerin nöral kök hücrenin veya bipotansiyel prekürsör hücrelerin malign transformasyonu sonucu oluştuğu hipotezini ortaya koymuştur (88). Bu yorum, kök hücre benzeri özelliklere sahip hücrelerin ve glioblastoma gelişiminin beynin subventriküler bölgesinden kaynaklanması ile desteklenir (89).

### **3.1.7.Genetik profil**

Nöroepitelyal hücrelerin malign transformasyonu, genetik ve epigenetik değişikliklerin kazanımıyla giden çok aşamalı bir süreçtir. Glioblastomlar, çok sayıda genetik değişiklik içerir. IDH wild tip glioblastomlar için karakteristik olan genetik değişikliklerinin birçoğu, DSÖ derece II ve III IDH wild tip gliomların çoğunda mevcuttur. Bu, farklı derecelerdeki IDH wild tip tümörlerin bir sürecin devamlılığını oluşturduğunu desteklemektedir (90).

#### **Kromozomal değişiklikler**

En yaygın kromozomal değişiklikler kromozom 7 kazanımı ve kromozom 9, 10, 13 kaybıdır. Glioblastomda en sık kromozom 7p kazanımı ile birlikte 10q kaybı görülür (91). Bu genetik değişiklik, EGFR amplifikasyonu ile ilişkilidir. PTEN genini içeren kromozomal bölgenin allelik kaybı, glioblastomların %75-95'inde meydana gelirken, PTEN mutasyonu vakaların %30-44'ünde bulunur (9).

#### **Epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR)**

EGFR, glioblastomlarda en sık amplifiye olan gendir. EGFR amplifikasyonu primer glioblastomların %40'ında meydana gelirken, sekonder glioblastomlarda nadirdir (92). EGFR genindeki değişiklikler, primer glioblastomlarda daha sık görülür. EGFR olguların %40'ında amplifiye, %60'ında overeksprese edilir; %20-30'unda da mutasyona uğramıştır (32). EGFR amplifikasyonu ve yeniden düzenlenmesi yüksek dereceli gliomlarda bulunur ve bu tümörler histopatolojik derecelerinden tahmin edilene göre daha kötü prognoz sergiler (33).

#### **P53/ MDM2/ p14 ARF yolağı**

Glioblastomların yaklaşık %90'ında p53 yolağında değişiklikler meydana gelir. P53 mutasyonu, sekonder glioblastomların, prekürsör düşük



dereceli veya anaplastik astrositomların genetik belirtecidir (42). Primer glioblastomlarda belirgin derecede az görülür.

TP53 mutasyonu olmaksızın MDM2 amplifikasyonu glioblastomların %10'undan azında izlenir (93).

#### TERT promotör mutasyonu

TERT geni, hücrelerin büyümesi için gerekli olan, telomer devamlılığından sorumlu bir proteini kodlar. TERT mutasyonları primer glioblastomlarda sekonder glioblastomlara göre daha sık gözlenir (94). TERT mutasyonu olan olgularda TP53 mutasyonuna rastlanmaz. TERT geninde mutasyon olan hastaların sağkalımı, TERT mutasyonu olmayanlara göre daha kısadır (95).

#### IDH mutasyonları

IDH1 ve IDH2 genlerinin mutasyonları, diffüz astrositomlarda, anaplastik astrositomlarda, oligodendrogliomlarda, anaplastik oligodendrogliomlarda, oligoastrositomlarda ve anaplastik oligoastrositomlarda görülür. Bu mutasyonlar, sekonder glioblastomlarda bulunur, ancak primer glioblastomlarda ve pilositik astrositomlarda yoktur (22).

#### **3.1.8.Prognoz**

Glioblastom ölümcül bir hastalıktır, çoğu hasta tanı sonrası 15-18 ay içinde ölür ve 5 yıl sonra hayatta olanların oranı %5'in altındadır (96). Hastanın genç yaşta olması (<50), cerrahi olarak tümörün tamamının rezeksiyonu, tümörde IDH mutasyonu ve MGMT promotör metilasyonu bulunması daha uzun sağkalım ile ilişkilidir (97).

#### **3.1.9.Dev Hücreli Glioblastom**

Tüm glioblastomların %1'inden azını oluşturan, multinükleer dev hücrelerle ve yoğun retikülin lif ağı ile karakterize IDH wild tip glioblastomdur (98). Pediatrik popülasyonda daha sık görülür. Sıklıkla temporal ve parietal lobda yerleşir. Radyolojik görüntülemelerde metastaz sanılabilir. Makroskopik olarak yüksek bağ dokusu içeriği nedeniyle sert, düzgün sınırlı olup meningiom ya da metastazla karıştırılır. Histolojik olarak çok sayıda multinükleer dev hücreler ve belirgin retiküler lif ağı ile karakterizedir (9).

GFAP ekspresyonu farklı yoğunlukta olabilmekle birlikte her zaman mevcuttur. Tümörlerin %80'den fazlasında p53 mutasyonu mevcuttur. PXA'dan farklı olarak nöral markerlar negatiftir (99). EGFR amplifikasyonu tipik olarak izlenmez. Dev hücreli glioblastom, klasik glioblastoma göre daha iyi prognozludur (98).

### **3.1.10.Gliosarkom**

Gliosarkom bütün glioblastomların yaklaşık %2'sini oluşturur (100). Glial ve mezenkimal diferansiyasyon alanları içeren IDH wild tip glioblastomdur. Görülme sıklığına göre temporal lob, frontal lob, parietal lob, oksipital lobda lokalize olurlar. Glial komponent astrositik orijinli olup genellikle glioblastomun tipik özellikleri izlenir. Sarkomatöz komponent, iğsi hücre demetlerinden oluşur. Bazı olgularda kıkırdak, kemik, çizgili kas gibi doku tipleri bulunabilir (101). Sarkomatöz alanlar glial bileşen ile aynı mutasyonları göstermektedir (102). Gliosarkomda glial komponent GFAP pozitif iken, mezenkimal komponent negatiftir. P53 immünpozitifliği her iki komponentte de bulunur (103).

Gliosarkom ve klasik glioblastomun klinik gidişi benzer olmakla birlikte gliosarkomda sistemik metastaz ve kemik invazyonu görülebilir (104).

### **3.1.11.Epiteloid glioblastoma**

Bazıları rabdoid görünümde, epiteloid hücrelerden oluşan yüksek dereceli diffüz astrositik tümör varyantıdır. Epiteloid glioblastom gençlerde görülür. Epiteloid glioblastom diskoheziv, eozinofilik sitoplazmalı, nükleusları periferde yerleşmiş hücrelerden oluşur. Ksantomatöz değişiklikler az miktarda görülür. PXA'de görülen Rosenthal lifleri ve eozinofilik granüler cisimler epiteloid glioblastomda görülmez (105). PXA ile birliktelik gösterebilir. Bu iki tümörde sıklıkla BRAF V600E mutasyonu bulunması, PXA'nın anaplastik progresyonu sonucu epiteloid glioblastomun oluşabileceği olasılığını güçlendirmektedir. Epiteloid glioblastomların %50'sinde BRAF V600E mutasyonu bulunur (106).

Epiteloid glioblastomda immünohistokimyasal boyamalarda GFAP ekspresyonu yama tarzında görülür. Bazılarında epitelyal belirteç

ekspresyonu görülür (105). IDH1 ve IDH2 mutasyonu görülmez. Klinik gidişatı kötü seyirlidir (107).

### **3.2.Glioblastom, IDH mutant Tip**

IDH1 veya IDH2 genlerinde mutasyon bulunan, yüksek mitotik aktivite, mikrovasküler proliferasyon ve/veya nekroz içeren, astrositik diferansiyasyon gösteren yüksek dereceli tümörlerdir (9).

#### **3.2.1.Epidemiyoloji**

Bütün glioblastomların yaklaşık %10'unu oluşturur. Sekonder glioblastom, primer glioblastoma göre daha genç yaşlarda izlenir ve ortalama 45 yaşlarında görülür (56). Özellikle frontal lobda lokalize olur (108). Astrositom ve oligodendrogliomların da sıklıkla frontal lobda lokalize olması, IDH mutant tip glioblastomun prekürsör bir lezyondan geliştiğini destekler (10).

#### **3.2.2.Görüntüleme**

Radyolojik olarak IDH mutant tip glioblastomda geniş santral nekroz alanı izlenmez. IDH wild tip glioblastoma göre tanı sırasında daha büyük boyuttadır, ödem daha az izlenir, kistik ve diffüz komponent sıklığı artmıştır (108).

#### **3.2.3.Makroskopik Özellikler**

IDH mutant tip glioblastom, beyin parankimini diffüz olarak infiltr eder. Geniş sarı renkte santral nekroz veya hemoraji alanları genellikle yoktur (9).

#### **3.2.4.Mikroskopik Özellikler**

Histolojik olarak IDH mutant tip ve IDH wild tip glioblastom birbirinden ayırt edilemez. Palizadlanan nekroz alanları olguların yarısında bulunur ve bu nekroz alanları IDH wild tip glioblastomlara göre daha az orandadır. Oligodendroglioma benzeri alanlar ise IDH mutant tip glioblastomlarda daha sık görülür (41).

IDH1 R132H mutasyonu varlığı immünohistokimyasal olarak saptanır. Pozitifliği, IDH mutant tip glioblastomu destekler; negatif bulunması mutasyon varlığını dışlatmaz. ATRX geninde mutasyon, tipik olarak

IDH1/IDH2 mutasyonu ve p53 mutasyonu ile birlikte DSÖ derece II ve III astrositomlarda ve IDH mutant tip glioblastomlarda görülür (41).

### **3.2.5.Genetik profil**

IDH mutant glioblastomda IDH, ATRX ve TP53 mutasyonu tipik olarak izlenir (109). EGFR overekspresyonu ise nadiren görülür (42).

### **3.2.6.Prognoz**

IDH mutant tip glioblastomun prognozu IDH wild tipe göre daha iyidir (56).

### **3.3.Glioblastoma, NOS**

IDH mutasyon durumunun tam olarak değerlendirilemediği, atipi, yüksek mitotik aktivite, mikrovasküler proliferasyon ve/veya nekrozun izlendiği, astrositik diferansiyasyon gösteren yüksek dereceli tümörlerdir. IDH mutasyon analizinin yapılamadığı durumlarda, histolojik varyantlar olan dev hücreli glioblastom, gliosarkom, epiteloïd glioblastom dışlandıktan sonra glioblastom, NOS tanısı kullanılabilir (9).

### **3.4.Glioblastom Tedavisi**

Glioblastom tedavisinde geniş cerrahi rezeksiyon sonrasında adjuvan radyoterapi verilir. Uygun görülen hastalara kemoterapi eklenir. Cerrahi sonrası rezidü tümör bulunmaması sağkalımı artırır ve adjuvan tedavi sonuçlarını etkileyen önemli bir prognostik faktördür (110).

Radyoterapi, tümör ilerlemesini ve rekürrensini geciktirmektedir (110). Kemoradyoterapi uygulaması sadece radyoterapi uygulamasına göre sağkalım oranını daha da artırır. Gliomların tedavisinde alkilleyici ajan olan temozolomid kullanılır (111).

## **GEREÇ VE YÖNTEM**

### **4.Olguların Seçimi ve Biyopsi Raporlarının Değerlendirilmesi**

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda elektronik hastane veritabanındaki raporlar incelenerek 2014-2017 tarihleri arasında glioblastoma tanısı almış 192 olgunun tıbbi kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen olguların arşivden lamalarına ve bloklarına ulaşıldı. Dokuların yeterliliği, tespit ve takip kalitesi değerlendirilerek gözden geçirildi. Hastaların yaş, cinsiyet, klinik ve radyolojik bilgilerine hastane veritabanından ulaşıldı. Çalışmaya dahil ve red edilme kriterleri belirlendi. Yaş ve cinsiyet ayrımı yapılmaksızın glioblastoma tanısı alan, klinik ve radyolojik verilerine ulaşılabilen olgular çalışmaya dahil edilirken; klinik ve radyolojik verilerine ulaşılamayan, tespit-takip kalitesi kötü olan dokular, HE boyalı preparatlarına ulaşılamayan dokular çalışma dışında bırakıldı. Bunların sonucunda çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan 166 olgu değerlendirmeye alındı. Olguların opere oldukları gün ile 2019 Eylül ayı tarihleri arasındaki sağkalım bilgileri prognoz hesaplamasında kullanıldı. Hastaların sağkalım bilgilerine Ölüm Bildirim Sistemi'nden ulaşıldı.

Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nun 09 Nisan 2019 tarih ve 2019-7/28 nolu kararı ile onay alındı.

### **5.İmmünohistokimyasal Yöntem**

HE ile boyalı kesitlerin incelenmesi ile immünohistokimyasal boyamalar için her olguda lezyon morfolojisini en iyi temsil eden ve değerlendirmeye en uygun preparatlar seçildi. Bu preparatların, patoloji arşivindeki parafin bloklarına ulaşıldı. Bu bloklardan IDH1, ki-67, p53, EGFR immünohistokimyasal boyamaları için 4 mikrometre kalınlığında kesitler hazırlandı. İmmünohistokimyasal yöntemde kullanılacak olan kesitler pozitif şarjlı lamlara alındı. Pozitif kontrol olarak IDH1 antikoru için diffüz gliom

olgusu, EGFR antikoruna için plasenta dokusu, ki-67 antikoruna için lenf nodu, p53 antikoruna için kolon adenokarsinom olgusu kullanıldı.

### 5.1. İmmünohistokimyasal Boyama

İmmünohistokimyasal boyama için bir saat etüvde bekletilen lamlar Leica Bond Max Otomatik İmmünohistokimya Boyama Cihazına (Leica Microsystems, Berlin, Germany) yerleştirildi ve aşağıdaki prosedür uygulandı;

- 1) 40 dakika deparafinizasyon
- 2) Standart CC1 ile hücresel iyileştirme
- 3) Primer antikor ile inkübasyon (EGFR antikoruna 20 dakika, ki-67 antikoruna 24 dakika, p53 antikoruna 40 dakika, IDH antikoruna 30 dakika)
- 4) HE ile zıt boyama.

Makineden çıkarılan lamlar sırasıyla köpüklü su, normal sudan geçirildi. 3 kez 3 dakika boyunca saf alkolde, ardından 3 kez 3 dakika boyunca ksilende bekletildi. Sakura Tissue-Tek Film kapama cihazında film ile kapama yapıldı. Olgulara IDH1, EGFR, ki-67 ve p53 immünohistokimyasal boyamaları yapıldı. İmmünohistokimyasal belirteçlerin firma, klon, dilüsyon ve pozitif kontrol bilgileri Tablo 2'de gösterildi.

**Tablo-2:** Çalışmada kullanılan immünohistokimyasal belirteçlerin özellikleri

İmmünohistokimyasal belirteç	Marka	Klon	Dilüsyon	Pozitif kontrol
IDH1	Histonova	H09	1/20	Glial tümör
p53	Novocastra	DO-7	1/800	Kolon adenokarsinomu
EGFR	Novocastra	EGFR.113	1/10-1/20	Plasenta
Ki 67	Novocastra	SP 6	1/100-1/500	Lenf nodülü

### 5.2. İmmünohistokimyasal Boyama Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Her olguya ait arşivden çıkarılan HE boyalı lamlar eş zamanlı olarak immünohistokimya preparatları ile birlikte incelendi. Tümörler 2016 DSÖ SSS tümörleri sınıflamasına göre yeniden değerlendirildi. Olguların HE boyalı preparatları geniş nekroz (Resim-1 sol), fokal nekroz (Resim-1 sağ),

palizadlanan nekroz (Resim-2 sol), sellülarite, atipi, mikrovasküler proliferasyon (Resim-2 sağ), mitoz sayısı, lenfosit varlığı (Resim-3 sol) açısından ve içerdiği hücre tipine göre (gemistositik hücreler (Resim-3 sağ), küçük hücreli alanlar (Resim-4 sol), sarkomatoid alanlar (Resim-4 sağ), dev hücreli alanlar (Resim-5 sol) ve oligodendroglial alanlar (Resim-5 sağ) tekrar değerlendirildi.

#### **IDH1 değerlendirilmesi**

IDH1 değerlendirmesinde tümör hücrelerinde sitoplazmik boyanma ve boyanma şiddeti değerlendirildi. Tümör hücrelerinde belirgin sitoplazmik boyanma izlenen olgular pozitif (+) olarak değerlendirildi (Resim-6 sol). Boyanmanın olmadığı ya da tümör hücrelerinde zayıf boyanma izlenen olgular negatif (-) olarak değerlendirildi (Resim-6 sağ) (43).

#### **P53 değerlendirilmesi**

Tümörde p53 ile nükleer boyanmalar dikkate alındı. p53 oranı yüzdelik dilimler halinde ele alındı. Literatürde yer alan çalışmalar baz alınarak skorlama yapıldı. p53 ile tümör hücrelerinin %10'dan azında boyanma skor 1 (Resim-7 sol), %10-30'u arasında boyanma skor 2 (Resim-7 sağ), %30'dan fazla nükleer boyanma izlenen olgular skor 3 olarak değerlendirildi (Resim-8 sol) (30).

#### **Ki-67 değerlendirilmesi**

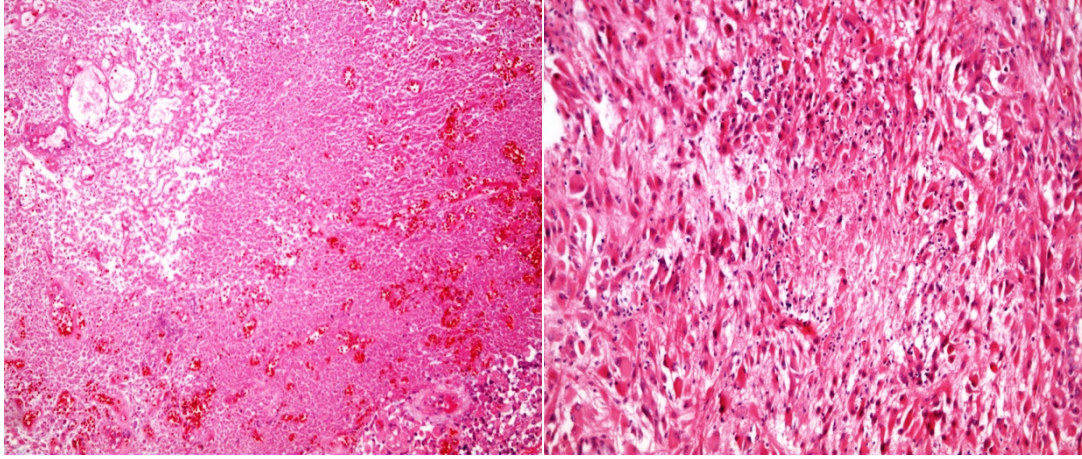
Tümörde ki-67 ile nükleer boyanmalar dikkate alındı. Tümör içerisinde en kuvvetli boyanan alanlar belirlendi ve ki-67 oranı yüzde olarak hesaplandı. Literatürde yer alan çalışmalar baz alınarak skorlama yapıldı. %10'dan azında boyanma skor 1 (Resim-8 sağ), %10-30 arasında boyanma skor 2 (Resim-9 sol), %30'dan fazla nükleer boyanma gösteren olgular ise skor 3 olarak değerlendirildi (Resim-9 sağ) (30).

#### **EGFR değerlendirilmesi**

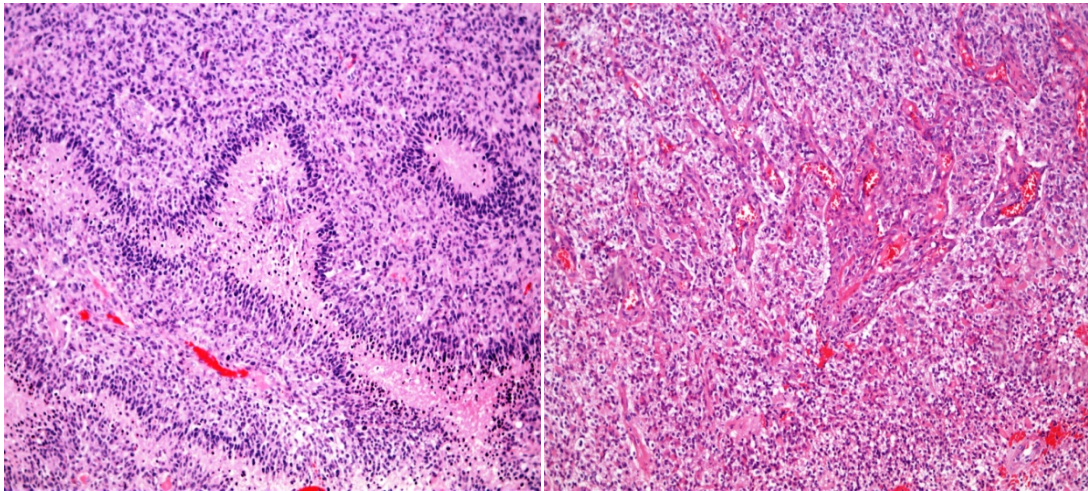
EGFR değerlendirmesinde sitoplazma ve membran boyanması dikkate alındı. Boyanmanın izlendiği vakalar pozitif (+) (Resim-10 sol), izlenmediği vakalar negatif (-) (Resim-10 sağ) kabul edildi.

### **5.3. İstatistiksel Değerlendirme**

Sonuçların istatistiksel değerlendirmesi Uludağ Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı tarafından SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp) istatistik paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Sürekli değişkenler medyan (minimum-maksimum) ve ortalama±standart sapma değerleriyle, kategorik değişkenler ise n (%) ile ifade edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare, Fisher'in kesin ki-kare testi ya da Fisher Freeman-Halton testleri kullanıldı. Sağkalım süreleri arasındaki farkı belirlemek için Log-Rank testi kullanıldı ve Kaplan–Meier ile genel sağkalım süreleri verildi. p değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

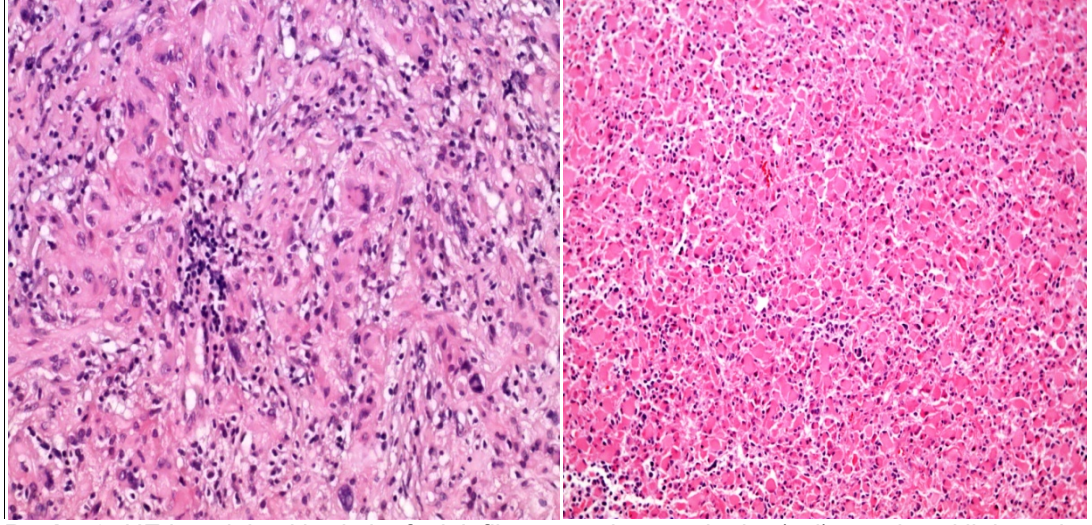


**Resim-1:** HE boyalı kesitlerde geniş nekroz alanı (sol), fokal nekroz alanı (sağ) (x200)

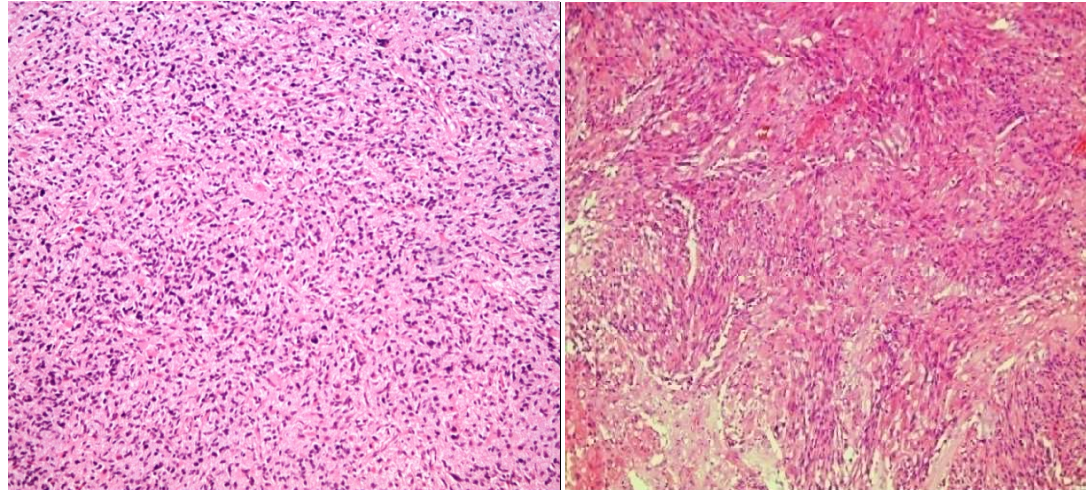


**Resim-2:** HE boyalı kesitlerde palizadlanan nekroz alanları (sol), mikrovasküler proliferasyon (sağ) (x200)

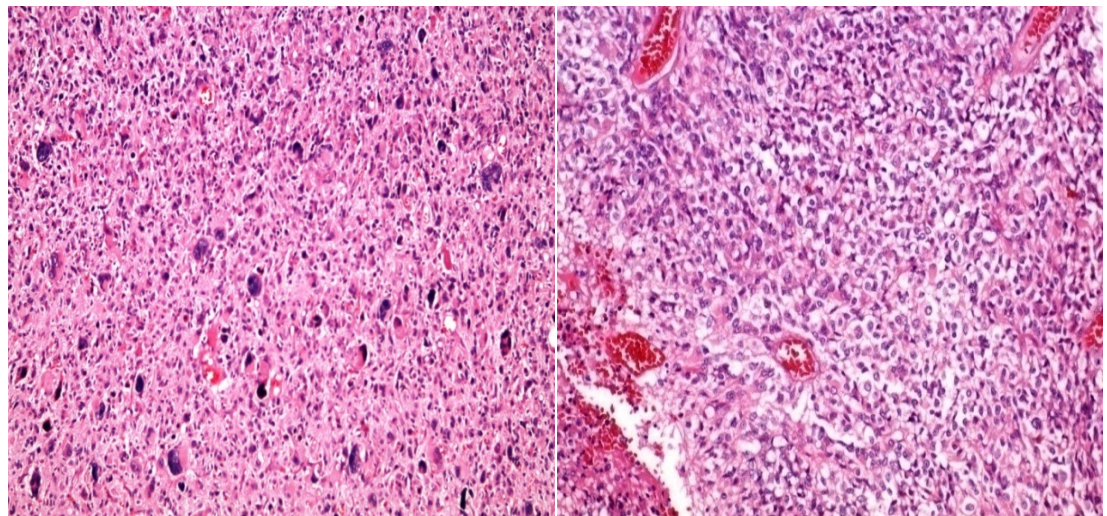




**Resim-3:** HE boyalı kesitlerde lenfosit infiltrasyonu içeren alanlar (sol), gemistositik hücreler içeren alanlar (sağ) (x200)

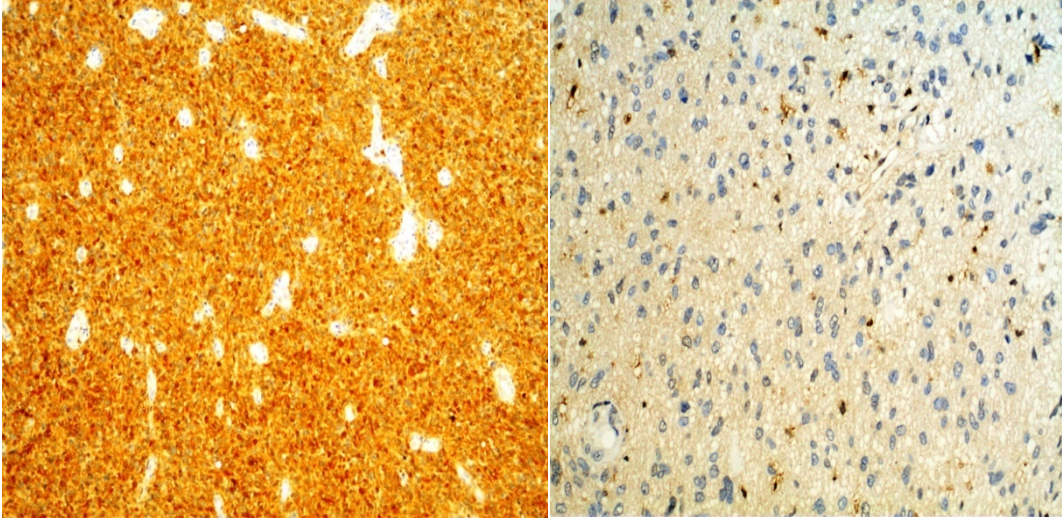


**Resim-4:** HE boyalı kesitlerde küçük hücreli alanlar (sol), sarkomatoid alanlar (sağ) (x200)

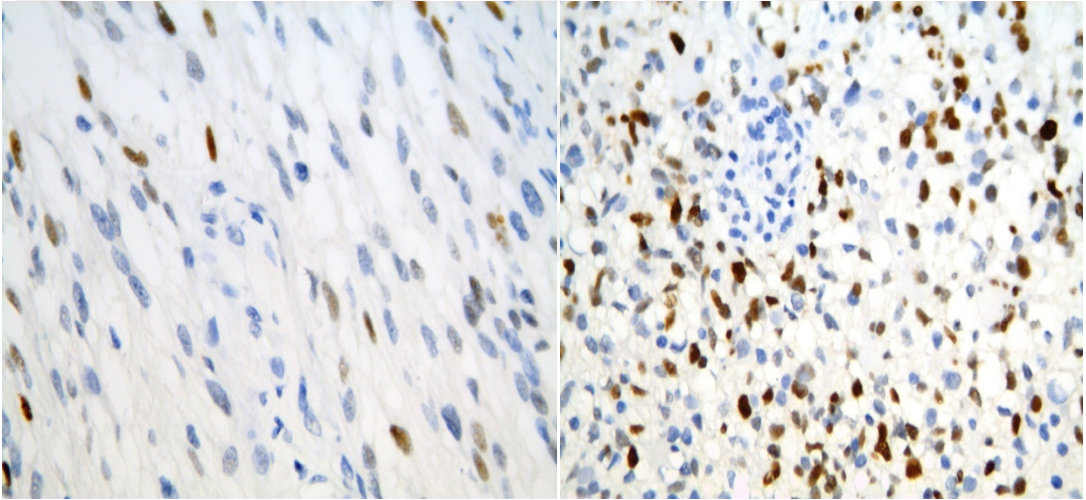


**Resim-5:** HE boyalı kesitlerde dev hücreli alanlar (sol), oligodendroglial alanlar (sağ) (x200)

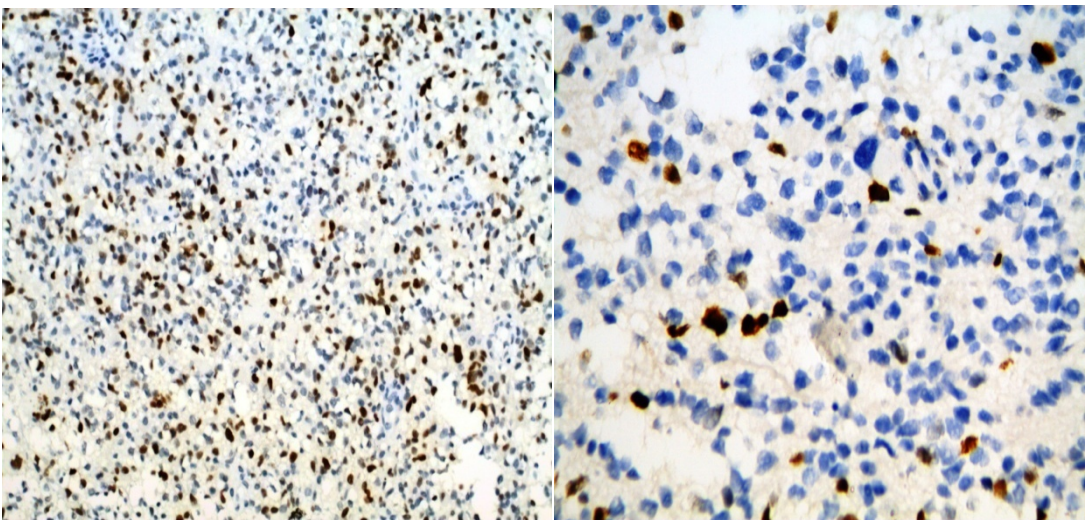




**Resim-6:** IDH1 pozitif boyanma (sol), IDH1 negatif boyanma (sağ) (x400)

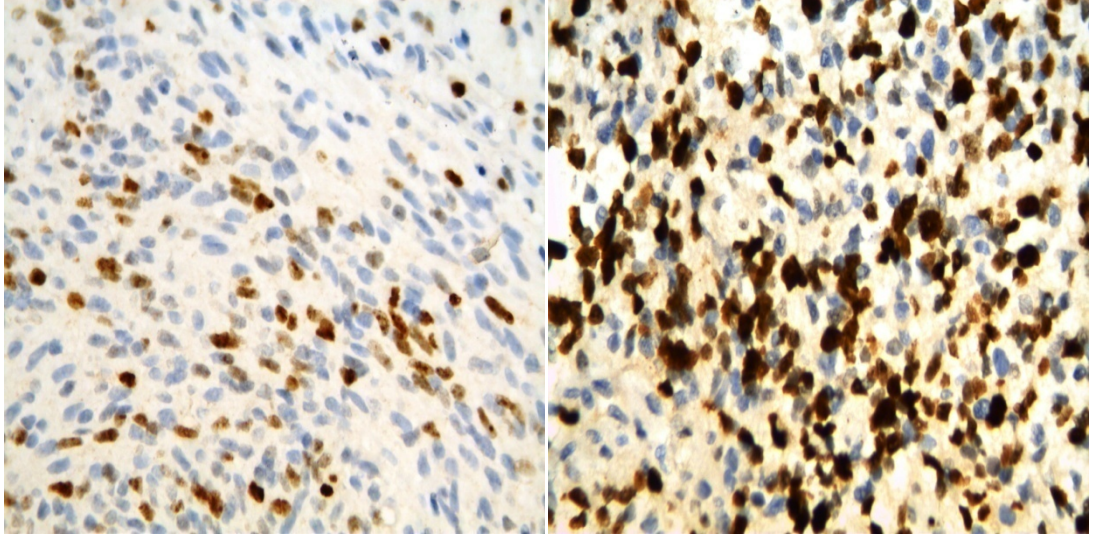


**Resim-7:** p53 skor 1 pozitif boyanma (sol), p53 skor 2 pozitif boyanma (sağ) (x400)

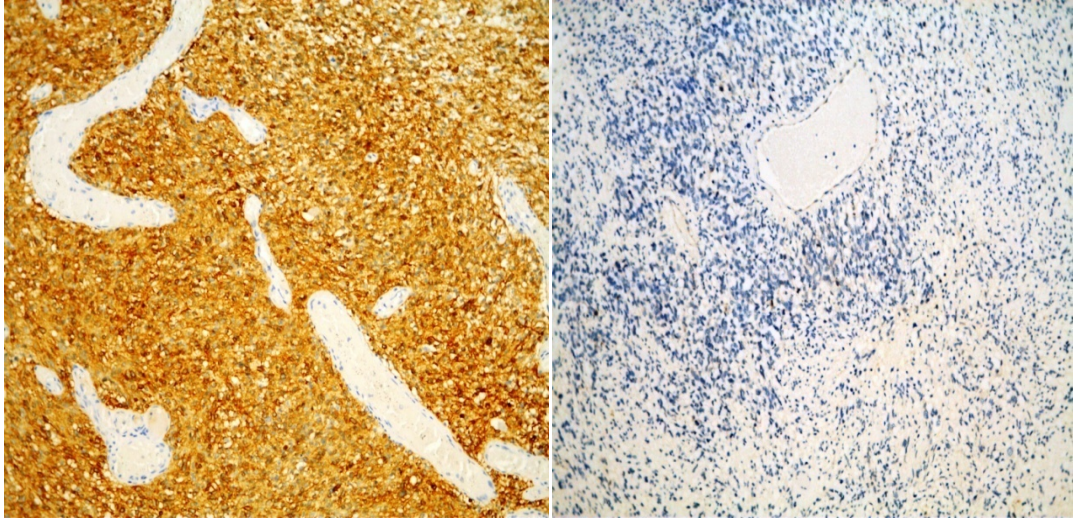


**Resim-8:** p53 skor 3 pozitif boyanma (sol) (x200), ki-67 skor 1 pozitif boyanma (sağ) (x400)





**Resim-9:** ki-67 skor 2 pozitif boyanma (sol), ki-67 skor 3 pozitif boyanma (sağ) (x400)



**Resim-10:** EGFR pozitif boyanma (sol), EGFR negatif boyanma (sağ) (x200)

## BULGULAR

### 6.Olgular

Çalışmamızda 2014-2017 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda glioblastoma tanısı alan 166 olgu değerlendirildi. 166 olgunun yaş ortalaması 59,88, medyan yaşı 61 olarak saptandı. Olguların yaşları 19 ile 85 yıl arasında değişmektedir. Olguların %42,2 (n= 70) kadın; %57,8'i ( n=96) erkektir. Erkek/kadın oranı 1,37/1 olarak tespit edildi. Olgular en sık frontal lob, temporal lob, parietal lobda lokalize olup görülme oranları sırasıyla %31,9 (n=53), %31,3 (n=52), %18,7 (n=31)'dir.

126 olgunun (%75,9), %42,2'si (n=70) IDH1 mutant glioblastom; %33,7'si (n=56) IDH1 wild glioblastomdur; kalan 40 olguya (%24,1) IDH1 boyası uygulanamamış ya da boyamalardan nonspesifik sonuç alınmıştır. IDH1 mutant olguların yaş ortalaması 60,26 iken, IDH1 wild olguların yaş ortalaması 59,44 bulunmuştur. Tümörler histopatolojik olarak incelendiğinde 166 olgunun %47'sinde (n=78) gemistositik hücreler, %25,3'ünde (n=42) küçük hücreli alanlar, %3,6'sında (n=6) sarkomatöz alanlar, %38,1'inde (n=30) dev hücreli alanlar, %46,4'ünde (n=77) oligodendrogial alanlar izlendi. Geniş nekroz alanı 135 (%81,3) olguda, fokal nekroz alanı 91 (%54,8) olguda, mikrovasküler proliferasyon 126 (%75,9) olguda, palizadlanan nekroz 81 (%48,8) olguda izlenmiştir. 94 (%56,6) olguda sellülarite belirgin artmıştır. 23 olguda belirgin atipi (%13,9) izlenmiştir. Mitotik aktivite 107 (%64,5) olguda 10 büyük büyütme alanında 10'un altında, 37 (%22,3) olguda 10-25 arasında, 22 (%13,2) olguda ise 25'in üzerinde bulunmuştur. Lenfositik infiltrasyon olguların 67'sinde (%40,4), histiositik infiltrasyon olguların 15'inde (%9) mevcuttur. Olguların 28'i (%16,9) multifokal olup 49 (%29,5) hastanın radyolojik görüntüleri tipik glioblastomu yansıtmaktadır.

153 olgunun %62,7'si (n=104) cerrahi tedavi sonrasında radyoterapi tedavisi almıştır. 153 olgunun %51,8'i (n=86) cerrahi tedavi sonrasında kemoterapi tedavisi almıştır. 13 olgunun radyoterapi ve kemoterapi tedavi bilgilerine ulaşılammıştır. Eylül 2019'a kadar olan verilere göre 166 olgunun %8,4'ü (n=14) yaşamlarını sürdürmektedir, %91,6'sı (n=152) eksitus olmuştur. Olguların klinik bulguları Tablo-3'te, histopatolojik bulguları Tablo-4'te gösterilmiştir.

**Tablo-3:** Olguların klinik bulgulara göre dağılımı

<b>Yaş</b>	
Yaş ortalaması	59,88
Dağılım aralığı	19-85
<b>Cinsiyet</b>	
Erkek	96 (%57,8)
Kadın	70 (%42,2)
<b>Sık görülen lokalizasyonlar</b>	
Frontal lob	53 (%31,9)
Temporal lob	52 (%31,3)
Parietal lob	31 (%18,7)
<b>Multifokalite</b>	
Var	28 (%16,9)
Yok	125 (%75,3)
<b>Radyoterapi</b>	
Tedavi almış	104 (%62,7)
Tedavi almamış	49 (%29,5)
<b>Kemoterapi</b>	
Tedavi almış	86 (%51,8)
Tedavi almamış	67 (%40,4)
<b>Sağkalım</b>	
Sağ	14 (%8,4)
Ölü	152 (%91,6)

**Tablo-4:** Olguların histopatolojik bulgulara göre dağılımı

<b>Sellüler bileşim</b>	
Gemistosit varlığı	78 (%47)
Dev hücrelerin varlığı	30 (%38,1)
Oligodendroglial hücrelerin varlığı	77 (%46,4)
Sarkomatöz komponent varlığı	6 (%3,6)
Küçük hücreli komponent varlığı	42 (%25,3)
<b>Primer-Sekonder gruba göre sınıflama</b>	
Primer glioblastoma	56 (%33,7)
Sekonder glioblastoma	70 (%42,2)
<b>Geniş nekroz</b>	
Var	135 (%81,3)
Yok	31 (%18,7)
<b>Fokal nekroz</b>	
Var	91 (%54,8)
Yok	75 (%45,2)
<b>Palizadlanan nekroz</b>	
Var	81 (%48,8)
Yok	85 (%51,2)
<b>Mikrovasküler proliferasyon</b>	
Var	126 (%75,9)
Yok	40 (%24,1)
<b>Sellülarite artışı</b>	
Var	94 (%56,6)
Yok	72 (%43,4)
<b>Belirgin atipi</b>	
Var	23 (%13,9)
Yok	143 (%86,1)
<b>Mitoz sayısı</b>	
<10	107 (%64,5)
10-25	37 (%22,3)
>25	22 (%13,3)

## 7.İmmünohistokimyasal Bulgular

### IDH1

166 olgunun %42,2'sinde (n=70) IDH1 ile tümör hücre sitoplazmalarında pozitif boyanma tespit edildi ve IDH mutant olarak kabul edildi. Olguların %33,7'sinde (n=56) IDH1 ile negatif boyanma elde edildi ve mutasyon yok olarak kabul edildi. Kalan %24,1 (n=40) olguda IDH1 değerlendirilemedi. Tümör içi endotel hücrelerinin pozitif boyanması yanlış pozitiflik (nonspesifik boyanma) olarak kabul edildi.

### **p53**

Toplam 166 olgunun %61,4'ünde (n=102) tümör hücrelerinde %10'un altında, %15,1'inde (n=25) tümör hücrelerinde %10-30 arasında, %18,7'sinde (n=31) tümör hücrelerinde %30 üzerinde p53 ile boyanma izlendi.

### **Ki-67**

Toplam 166 olgunun %10,2'sinde (n=17) tümör hücrelerinde %10'un altında, %56'sında (n=93) tümör hücrelerinde %10-30 arasında, %30,1'inde (n=50) tümör hücrelerinde %30 üzerinde ki-67 ile boyanma izlendi.

### **EGFR**

Toplam 166 olgunun %54,2'sinde (n=90) tümör hücrelerinde EGFR ile sitoplazmik veya membranöz boyanma izlendi. Olguların %3'ünde (n=5) EGFR ile tümör hücrelerinde boyanma izlenmedi. Olguların immünohistokimyasal boyanma özellikleri tablo-5'te gösterilmiştir.

<b>Tablo-5: İmmünohistokimyasal belirteçlerin dağılımı</b>		
IDH1	Pozitif	%42,2 (n=70)
	Negatif	%33,7 (n=56)
p53	Skor 1	%61,4 (n=102)
	Skor 2	%15,1 (n=25)
	Skor 3	%18,7 (n=31)
Ki67	Skor 1	%10,2 (n=17)
	Skor 2	%56 (n=93)
	Skor 3	%30,1 (n=50)
EGFR	Pozitif	%54,2 (n=90)
	Negatif	%3 (n=5)

## 7.1.Histopatolojik özelliklere göre immünohistokimyasal bulgular

Histopatolojik özelliklerine göre gemistositik hücre içeren 61 olgunun %62,3'ü (n =38) IDH1 ile pozitif boyanma, %37,7'si (n =23) IDH1 ile negatif boyanma, gemistositik hücre içeren 42 olgunun %95,2'si (n =40) EGFR ile pozitif boyanma, %4,8'i (n =2) EGFR ile negatif boyanma, gemistositik hücre içeren 75 olgunun %72'si (n =54) p53 ile %10'un altında boyanma, %14,7'si (n =11) p53 ile %10-30 arasında boyanma, %13,3'ü (n =10) p53 ile %30'un üzerinde boyanma, gemistositik hücre içeren 76 olgunun %10,5'i (n =8) ki 67 ile %10'un altında boyanma, %63,2'si (n =48) ki 67 ile %10-30 arasında boyanma, %26,3'ü (n =20) ki 67 ile %30'un üzerinde boyanma göstermiştir. Gemistositik hücre içeriğine göre immünohistokimyasal bulguların dağılımı Tablo-6'da gösterilmiştir.

**Tablo-6:** Gemistosit içeren tümörlerde immünohistokimyasal bulgular

	Gemistositik hücre içerenler	Gemistositik hücre içermeyenler
IDH1 pozitif	%62,3 (n =38)	%49,2 (n=32)
IDH1 negatif	%37,7 (n =23)	%50,8(n=33)
EGFR pozitif	%95,2 (n =40)	%93,8 (n=45)
EGFR negatif	%4,8 (n =2)	%6,3 (n=3)
p53 skor 1	%72 (n =54)	%57,8 (n=48)
p53 skor 2	%14,7 (n =11)	%16,9 (n=14)
p53 skor 3	%13,3 (n =10)	%25,3 (n=21)
Ki 67 skor 1	%10,5 (n =8)	%10,7 (n=9)
Ki 67 skor 2	%63,2 (n =48)	%53,6 (n=45)
Ki 67 skor 3	%26,3 (n =20)	%35,7 (n=30)



Histopatolojik özelliklerine göre küçük hücreli alanlar içeren 33 olgunun %48,5'i (n =16) IDH1 ile pozitif boyanma, %51,5'i (n =17) IDH1 ile negatif boyanma, küçük hücreli alanlar içeren 20 olgunun %85'i (n =17) EGFR ile pozitif boyanma, %15'i (n =3) EGFR ile negatif boyanma, küçük hücreli alanlar içeren 38 olgunun %47,4'ü (n =18) p53 ile %10'un altında boyanma, %23,7'si (n =9) p53 ile %10-30 arasında boyanma, %28,9'u (n =11) p53 ile %30'un üzerinde boyanma, küçük hücreli alanlar içeren 40 olgunun %10'u (n =4) ki-67 ile %10'un altında boyanma, %45'i (n =18) ki-67 ile %10-30 arasında boyanma, %45'i (n =18) ki-67 ile %30'un üzerinde boyanma görülmüştür. Histopatolojik olarak küçük hücreli alanlar içeren olgular ile EGFR ve p53 mutasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (p<0,05). Küçük hücreli alanların varlık durumuna göre immünohistokimyasal bulguların dağılımı Tablo-7'de gösterilmiştir.

**Tablo-7:** Küçük hücreli alanlar içeren tümörlerde immünohistokimyasal bulgular

	Küçük hücreli alanlar içerenler	Küçük hücreli alanlar içermeyenler
IDH1 pozitif	%48,5 (n =16)	%58,1 (n=54)
IDH1 negatif	%51,5 (n =17)	%41,9 (n=39)
EGFR pozitif	%85 (n =17)	%97,1 (n=68)
EGFR negatif	%15 (n =3)	%2,9 (n=2)
p53 skor 1	%47,4 (n =18)	%70 (n=84)
p53 skor 2	%23,7 (n =9)	%13,3 (n=16)
p53 skor 3	%28,9 (n =11)	%16,7 (n=20)
Ki 67 skor 1	%10 (n =4)	%10,8 (n=13)
Ki 67 skor 2	%45 (n =18)	%62,5 (n=75)
Ki 67 skor 3	%45 (n =18)	%26,7 (n=32)

Histopatolojik özelliklerine göre sarkomatöz alanlar içeren 5 olgunun %80'inde (n =4) IDH1 ile pozitif boyanma, %20'sinde (n=1) IDH1 ile negatif

boyanma, sarkomatöz alanlar içeren 3 olgunun %100'ü (n =3) EGFR ile pozitif boyanma, sarkomatöz alanlar içeren 6 olgunun %100'ü (n =6) p53 ile %10'un altında boyanma, sarkomatöz alanlar içeren 6 olgunun %33,3'ü (n =2) ki 67 ile %10'un altında boyanma, %50'si (n =3) ki 67 ile %10-30 arasında boyanma, %16,7'si (n =1) ki 67 ile %30'un üzerinde boyanma göstermiştir. Sarkomatöz alanların varlık durumuna göre immünohistokimyasal bulguların dağılımı Tablo-8'de gösterilmiştir.

**Tablo-8:** Sarkomatöz alanlar içeren tümörlerde immünohistokimyasal bulgular

	Sarkomatöz alanlar içerenler	Sarkomatöz alanlar içermeyenler
IDH1 pozitif	%80 (n =4)	%54,5 (n=66)
IDH1 negatif	%20 (n=1)	%45,5 (n=55)
EGFR pozitif	%100 (n =3)	%94,3 (n=82)
EGFR negatif	0	%5,7 (n=5)
p53 skor 1	%100 (n =6)	%63,2 (n=96)
p53 skor 2	0	%16,4 (n=25)
p53 skor 3	0	%20,4 (n=31)
Ki 67 skor 1	%33,3 (n =2)	%9,7 (n=15)
Ki 67 skor 2	%50 (n =3)	%58,4 (n=90)
Ki 67 skor 3	%16,7(n =1)	%31,8 (n=49)

Histopatolojik özelliklerine göre dev hücreli alanlar içeren 23 olgunun %69,6'sı (n =16) IDH1 ile pozitif boyanma, %30,4'ü (n =7) IDH1 ile negatif boyanma, dev hücreli alanlar içeren 16 olgunun %93,8'i (n =15) EGFR ile pozitif boyanma, %6,3'ü (n =1) EGFR ile negatif boyanma, dev hücreli alanlar içeren 30 olgunun %63,3'ü (n =19) p53 ile %10'un altında boyanma, %6,7'si (n =2) p53 ile %10-30 arasında boyanma, %30'u (n =9) p53 ile %30'un üzerinde boyanma, dev hücreli alanlar içeren 30 olgunun %10'u (n =3) ki 67 ile %10'un altında boyanma, %53,3'ü (n =16) ki 67 ile %10-30 arasında

boyanma, %36,7'si (n =11) ki 67 ile %30'un üzerinde boyanma görülmüştür. Dev hücreli alanların varlık durumuna göre immünohistokimyasal bulguların dağılımı Tablo-9'da gösterilmiştir.

**Tablo-9:** Dev hücreli alanlar içeren tümörlerde immünohistokimyasal bulgular

	Dev hücreli alanlar içerenler	Dev hücreli alanlar içermeyenler
IDH1 pozitif	%69,6 (n =16)	%52,4 (n=54)
IDH1 negatif	%30,4 (n =7)	%47,6 (n=49)
EGFR pozitif	%93,8 (n =15)	%94,6 (n=70)
EGFR negatif	%6,3 (n =1)	%5,4 (n=4)
p53 skor 1	%63,3 (n =19)	%64,8 (n=83)
p53 skor 2	%6,7 (n =2)	%18 (n=23)
p53 skor 3	%30 (n =9)	%17,2 (n=22)
Ki 67 skor 1	%10 (n =3)	%10,8 (n=14)
Ki 67 skor 2	%53,3 (n =16)	%59,2 (n=77)
Ki 67 skor 3	%36,7 (n =11)	%30 (n=39)

Histopatolojik özelliklerine göre oligodendrogliyal alanlar içeren 62 olgunun %59,7'si (n =37) IDH1 ile pozitif boyanma, %40,3'ü (n =25) IDH1 ile negatif boyanma, oligodendrogliyal alanlar içeren 41 olgunun %92,7'si (n=38) EGFR ile pozitif boyanma, %7,3'ü (n =3) EGFR ile negatif boyanma, oligodendrogliyal alanlar içeren 73 olgunun %60,3'ü (n =44) p53 ile %10'un altında boyanma, %20,5'i (n=15) p53 ile %10-30 arasında boyanma, %19,2'si (n=14) p53 ile %30'un üzerinde boyanma, oligodendrogliyal alanlar içeren 74 olgunun %9,5'i (n =7) ki-67 ile %10'un altında boyanma, %45,9'u (n =34) ki-67 ile %10-30 arasında boyanma, %44,6'sı (n =33) ki-67 ile %30'un üzerinde boyanma görülmüştür. Histopatolojik özelliklerine göre

oligodendroglial alanlar içeren olgular ile ki-67 indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttur ( $p<0,05$ ). Oligodendroglial alanların varlık durumuna göre immünohistokimyasal bulguların dağılımı Tablo-10'da gösterilmiştir.

**Tablo-10:** Oligodendroglial alanlar içeren tümörlerde immünohistokimyasal bulgular

	Oligodendroglial alanlar içerenler	Oligodendroglial alanlar içermeyenler
IDH1 pozitif	%59,7 (n =37)	%51,6 (n=33)
IDH1 negatif	%40,3 (n =25)	%48,4 (n=31)
EGFR pozitif	%92,7 (n=38)	%95,9 (n=47)
EGFR negatif	%7,3 (n =3)	%4,1 (n=2)
p53 skor 2	%20,5 (n=15)	%11,8 (n=10)
p53 skor 3	%19,2 (n=14)	%20 (n=17)
Ki 67 skor 1	%9,5 (n =7)	%11,6 (n=10)
Ki 67 skor 2	%45,9 (n =34)	%68,6 (n=59)
Ki 67 skor 3	%44,6 (n =33)	%19,8 (n=17)

## 7.2.İmmünohistokimyasal antikörlerin birbiri ile ilişkisinin değerlendirilmesi

Olguların IDH1 ekspresyon durumu ile EGFR ekspresyon durumunu karşılaştırdığımızda IDH1 ekspresyonu gösteren 49 hastanın %95,9'unda (n=47) EGFR ekspresyonu mevcut iken, %4,1'inde (n=2) EGFR ekspresyonu bulunmamaktadır. IDH1 ekspresyonu bulunmayan 31 hastanın %90,3'ünde (n=28) EGFR ekspresyonu mevcut iken, %9,7'sinde (n=3) EGFR ekspresyonu da bulunmamaktadır. IDH1 ekspresyon durumu ile EGFR ekspresyon durumunu karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,065$ ). IDH1 ve EGFR ekspresyon durumu arasındaki ilişki Tablo-11'de gösterilmiştir.

**Tablo-11:** Olgulardaki IDH1 ve EGFR ekspresyon durumu arasındaki ilişki

	EGFR negatif	EGFR pozitif
IDH negatif	3 (%9,7)	28 (%90,3)
IDH pozitif	2 (%4,1)	47 (%95,9)

IDH1 ekspresyon durumuyla ki-67 skorunu karşılaştırdığımızda IDH1 ekspresyonu saptanan 68 olgunun %7,3'ünde (n=5) ki-67 skor 1, %57,4'ünde (n=39) ki-67 skor 2, %35,3'ünde (n=24) ki-67 skor 3 olarak saptandı. IDH1 ekspresyonu bulunmayan 53 olgunun %13,2'sinde (n=7) ki-67 skor 1, %54,7'sinde (n=29) ki-67 skor 2, %32,1'inde (n=17) ki-67 skor 3 olarak saptandı. IDH1 ekspresyonu ile ki-67 indeksi arasındaki ilişki incelediğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,561). IDH1 ve ki-67 indeksi arasındaki ilişki Tablo-12'de gösterilmiştir.

**Tablo-12:** Olgulardaki IDH1 ekspresyon durumuna göre ki 67 skor ilişkisi.

	Ki 67 skor 1	Ki 67 skor 2	Ki 67 skor 3
IDH1 negatif	%13,2 (n=7)	%54,7 (n=29)	%32,1 (n=17)
IDH1 pozitif	%7,3 (n=5)	%57,4 (n=39)	%35,3 (n=24)

IDH1 ekspresyonu ile p53 skorunu karşılaştırdığımızda IDH1 ekspresyonu saptanan 67 olgunun %67,2'sinde (n=45) p53 skor 1, %13,4'ünde (n=9) p53 skor 2, %19,4'ünde (n=13) p53 skor 3 olarak saptandı. IDH1 ekspresyonu saptanmayan 53 olgunun %64,2'sinde (n=34) p53 skor 1, %17'sinde (n=9) p53 skor 2, %18,8'inde (n=10) p53 skor 3 olarak saptandı. IDH1 pozitif olgularda p53 skor 1 ve skor 3'te daha yüksek oranda ekspresyon saptanmış olmakla birlikte, IDH1 ve p53 ekspresyonu arasındaki

ilişki incelediğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,863$ ). IDH1 ve p53 arasındaki ilişki Tablo-13'te gösterilmiştir.

**Tablo-13:** Olgulardaki IDH1 ekspresyon durumuna göre p53 skor ilişkisi

	p53 skor 1	p53 skor 2	p53 skor 3
IDH1 negatif	%64,2 (n=34)	%17 (n=9)	%18,8 (n=10)
IDH1 pozitif	%67,2 (n=45)	%13,4 (n=9)	%19,4 (n=13)

EGFR ekspresyonu ile p53 skorunu karşılaştırdığımızda EGFR ekspresyonu saptanan 85 olgunun %70,6'sında (n=60) p53 skor 1, %9,4'ünde (n=8) p53 skor 2, %20'sinde (n=17) p53 skor 3 olarak saptandı. EGFR ekspresyonu saptanmayan 5 olgunun %60'ında (n=3) p53 skor 1, %40'ında (n=2) p53 skor 3 olarak saptandı. EGFR pozitif olgularda p53 skor 3'te daha düşük oranda ekspresyon saptanmış olmakla birlikte, EGFR ve p53 ekspresyonu arasındaki ilişki incelediğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,487$ ). EGFR ve p53 arasındaki ilişki Tablo-14'te gösterilmiştir.

**Tablo-14:** Olgulardaki EGFR ekspresyon durumuna göre p53 skor ilişkisi

	p53 skor 1	p53 skor 2	p53 skor 3
EGFR negatif	%60 (n=3)	0	%40 (n=2)
EGFR pozitif	%70,6 (n=60)	%9,4 (n=8)	%20 (n=17)

EGFR ekspresyon durumuyla ki-67 skorunu karşılaştırdığımızda EGFR ekspresyonu saptanan 85 olgunun %5,9'unda (n=5) ki 67 skor 1, %56,5'inde (n=48) ki 67 skor 2, %37,6'sında (n=32) ki 67 skor 3 olarak saptandı. EGFR ekspresyonu bulunmayan 5 olgunun %60'ında (n=3) ki 67 skor 1, %20'sinde (n=1) ki 67 skor 2, %20'sinde (n=1) ki 67 skor 3 olarak

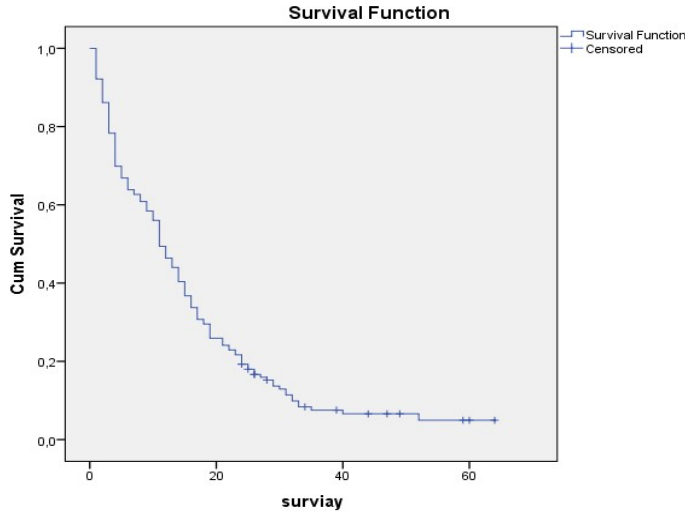
saptandı. EGFR ekspresyonu ile ki 67 indeksi arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttur ( $p=0,00$ ). EGFR ve ki 67 indeksi arasındaki ilişki Tablo-15'te gösterilmiştir.

**Tablo-15:** Olgulardaki EGFR ekspresyon durumuna göre ki 67 skor ilişkisi

	Ki 67 skor 1	Ki 67 skor 2	Ki 67 skor 3
EGFR negatif	%60 (n=3)	%20 (n=1)	%20 (n=1)
EGFR pozitif	%5,9 (n=5)	%56,5 (n=48)	%37,6 (n=32)

## 8.Sağkalım bulguları

Eylül 2019'a kadar olan verilere göre 166 olgunun %8,4'ü (n=14) yaşamlarını sürdürmektedir, %91,6'sı (n=152) eksitus olmuştur. Ortalama genel sağkalım süresi (OS)  $15,52 \pm 1,22$  ay, medyan değeri 11 ay olarak saptandı. Genel sağkalım analiz grafiği Şekil-2'de gösterilmiştir.



**Şekil-2:** Genel sağkalım analiz grafiği

### 8.1.Histopatolojik özelliklere göre hasta sağkalımının değerlendirilmesi

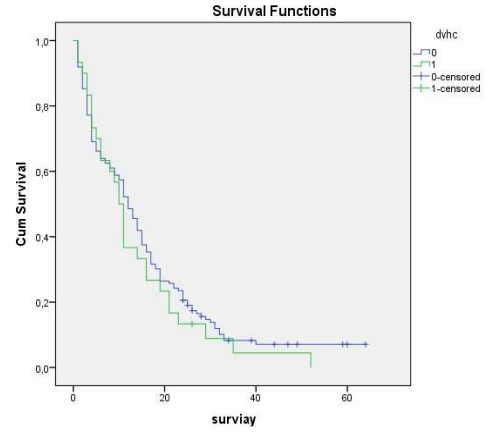
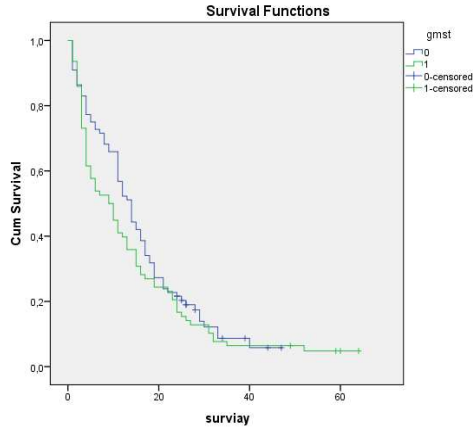
Gemistositik hücreler içeren 78 olgunun %5,1'i (n=4) yaşamakta, %94,9'u (n=74) eksitus olmuştur. Dev hücreli alanlar içeren 30 olgunun %3,3'ü (n=1) yaşamakta, %96,7'si (n=29) eksitus olmuştur. Oligodendroglial hücreler içeren 77 olgunun %9,1'i (n=7) yaşamakta, %90,9'u (n=70) eksitus olmuştur. Sarkomatöz alanlar içeren 6 olgunun %100'ü eksitus olmuştur. Küçük hücreli alanlar içeren 42 olgunun %9,5'i (n=4) yaşamakta, %90,5'i (n=38) eksitus olmuştur.

Gemistositik hücreler içeren olgularda ortalama genel sağkalım süresi  $14,051 \pm 1,737$  ay, medyan değeri 9 ay olarak saptandı. Dev hücreli alanlar içeren olgularda ortalama genel sağkalım süresi  $13,439 \pm 2,277$  ay, medyan değeri 10 ay olarak saptandı. Oligodendroglial alanlar içeren olgularda ortalama genel sağkalım süresi  $16,434 \pm 1,601$  ay, medyan değeri 13 ay olarak saptandı. Sarkomatöz alanlar içeren olgularda ortalama genel sağkalım süresi  $12,833 \pm 4,636$  ay, medyan değeri 9 ay olarak saptandı. Küçük hücreli alanlar içeren olgularda genel sağkalım süresi  $16,934 \pm 2,633$  ay, medyan değeri 12 ay olarak saptandı. Histopatolojik özelliklere göre sağkalım analizi Tablo-16'da ve histopatolojik özelliklere göre sağkalım analizi grafiği Şekil-3,4,5'te gösterilmiştir. Histopatolojik sınıflamaya göre genel sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

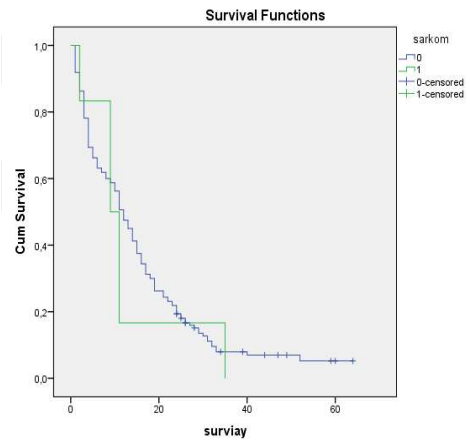
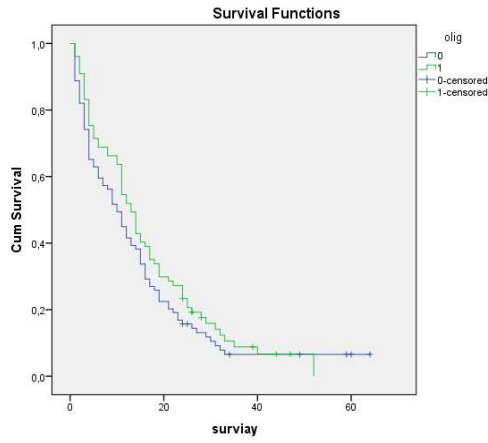
**Tablo-16:** Histopatolojik özelliklere göre sağkalım analizi

	N	Sağ	Eksitus	Genel sağkalım	Medyan değer
Gemistositik alanlar içeren	78	4	74	$14,051 \pm 1,737$	9
Dev hücreli alanlar içeren	30	1	29	$13,439 \pm 2,277$	10
Oligodendroglial alanlar içeren	77	7	70	$16,434 \pm 1,601$	13
Sarkomatöz alanlar içeren	6	0	6	$12,833 \pm 4,636$	9
Küçük hücreli alanlar içeren	42	4	38	$16,934 \pm 2,633$	12

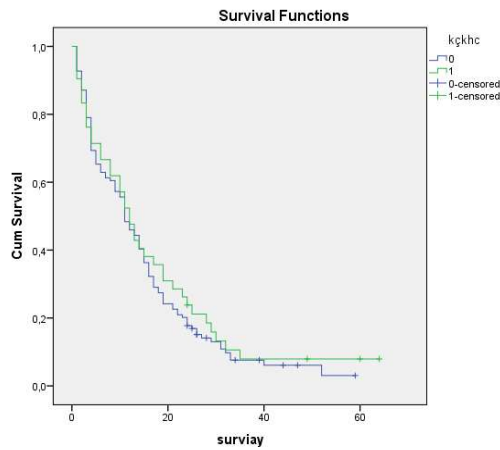




**Şekil-3:** Gemistosit içerme durumuna göre sağkalım analiz grafiği (Sol), Dev hücre içerme durumuna göre sağkalım analiz grafiği (Sağ)



**Şekil-4:** Oligodendroglial hücre içerme durumuna göre sağkalım analiz grafiği (Sol), Sarkomatöz alanlar içerme durumuna göre sağkalım analiz grafiği (Sağ)



**Şekil-5:** Küçük hücreli alanlar içerme durumuna göre sağkalım analiz grafiği

Geniş nekroz içeren 135 olgunun %7,4'ü (n=10) yaşamakta, %92,6'sı (n=125) eksitus olmuştur. Geniş nekroz içermeyen 31 hastanın %12,9'u (n=4) yaşamakta, %87,1'i (n=27) eksitus olmuştur. Geniş nekroz içeren olgularda ortalama genel sağkalım süresi  $14,356 \pm 1,236$  ay, medyan değeri 11 ay; geniş nekroz içermeyen olgularda  $19,323 \pm 3,135$  ay, medyan değeri 15 ay olarak saptandı. Geniş nekroz içirme durumuna göre genel sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,123$ ).

Fokal nekroz içeren 91 olgunun %7,7'si (n=7) yaşamakta, %92,3'ü (n=84) eksitus olmuştur. Fokal nekroz içermeyen 75 hastanın %9,3'ü (n=7) yaşamakta, %90,7'si (n=68) eksitus olmuştur. Fokal nekroz içeren olgularda ortalama genel sağkalım süresi  $15,580 \pm 1,657$  ay, medyan değeri 11 ay; fokal nekroz içermeyen olgularda  $15,396 \pm 1,749$  ay, medyan değeri 11 ay olarak saptandı. Fokal nekroz içirme durumuna göre genel sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,951$ ).

Palizadlanan nekroz içeren 81 olgunun %11,1'i (n=9) yaşamakta, %88,9'u (n=72) eksitus olmuştur. Palizadlanan nekroz içermeyen 85 hastanın %5,9'u (n=5) yaşamakta, %94,1'i (n=80) eksitus olmuştur. Palizadlanan nekroz içeren olgularda ortalama genel sağkalım süresi  $17,474 \pm 1,956$  ay, medyan değeri 12 ay; palizadlanan nekroz içermeyen olgularda  $13,592 \pm 1,412$  ay, medyan değeri 11 ay olarak saptandı. Palizadlanan nekroz içirme durumuna göre genel sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,112$ ).

Mikrovasküler proliferasyon içeren 126 olgunun %7,9'u (n=10) yaşamakta, %92,1'i (n=116) eksitus olmuştur. Mikrovasküler proliferasyon içermeyen 40 hastanın %10'u (n=4) yaşamakta, %90'ı (n=36) eksitus olmuştur. Mikrovasküler proliferasyon içeren olgularda ortalama genel sağkalım süresi  $15,341 \pm 1,266$  ay, medyan değeri 11 ay; mikrovasküler proliferasyon içermeyen olgularda  $15,263 \pm 2,773$  ay, medyan değeri 11 ay olarak saptandı. Mikrovasküler proliferasyon içirme durumuna göre genel sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,668$ ).

Belirgin sellülarite içeren 94 olgunun %9,6'sı (n=9) yaşamakta, %90,4'ü (n=85) eksitus olmuştur. Belirgin sellülarite içermeyen 72 hastanın %6,9'u (n=5) yaşamakta, %93,1'i (n=67) eksitus olmuştur. Belirgin sellülarite içeren olgularda ortalama genel sağkalım süresi  $16,056 \pm 1,778$  ay, medyan değeri 11 ay; belirgin sellülarite içermeyen olgularda  $14,04 \pm 1,254$  ay, medyan değeri 12 ay olarak saptandı. Belirgin sellülarite içirme durumuna göre genel sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,765).

Belirgin atipi gösteren 23 olgunun %4,3'ü (n=1) yaşamakta, %95,7'si (n=22) eksitus olmuştur. Belirgin atipi göstermeyen 143 hastanın %9,1'i (n=13) yaşamakta, %90,9'u (n=130) eksitus olmuştur. Belirgin atipi gösteren olgularda ortalama genel sağkalım süresi  $14,391 \pm 2,339$  ay, medyan değeri 11 ay; belirgin atipi göstermeyen olgularda  $15,636 \pm 1,357$  ay, medyan değeri 12 ay olarak saptandı. Belirgin atipi gösterme durumuna göre genel sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,845).

Mitoz sayısı 10'un altında olan 107 olgunun %9,3'ü (n=10) yaşamakta, %90,7'si (n=97) eksitus olmuştur. Mitoz sayısı 10-25 arası olan 37 olgunun %2,7'si (n=1) yaşamakta, %97,3'ü (n=36) eksitus olmuştur. Mitoz sayısı 25'in üzerinde olan 22 olgunun %13,6'sı (n=3) yaşamakta, %86,4'ü (n=19) eksitus olmuştur. Mitoz sayısı 10'un altında olan olgularda ortalama genel sağkalım süresi  $19,953 \pm 1,586$  ay, medyan değeri 12 ay; mitoz sayısı 10-25 arasında olan olgularda ortalama genel sağkalım süresi  $15,189 \pm 2,236$  ay, medyan değeri 11 ay; mitoz sayısı 25'in üzerinde olan olgularda ortalama genel sağkalım süresi  $13,636 \pm 3,141$  ay, medyan değeri 6 ay olarak saptandı. Mitoz sayısına göre gruplar arasında genel sağkalım süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,097).

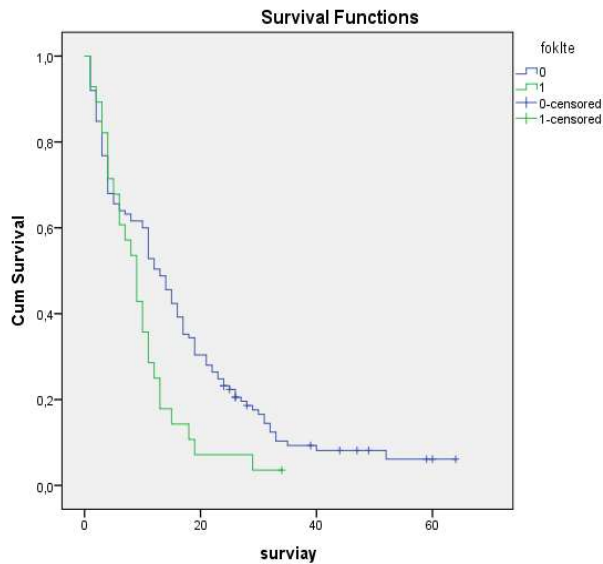
Lenfositik infiltrasyon içeren 67 olgunun %9'u (n=6) yaşamakta, %91'i (n=61) eksitus olmuştur. Lenfositik infiltrasyon içermeyen 99 olgunun %8,1'i (n=8) yaşamakta, %91,9'i (n=91) eksitus olmuştur. Lenfositik infiltrasyon içeren olgularda ortalama genel sağkalım süresi  $15,236 \pm 1,868$  ay, medyan değeri 11 ay; lenfositik infiltrasyon içermeyen olgularda  $15,674 \pm 1,587$  ay, medyan değeri 12 ay olarak saptandı. Lenfositik

infiltrasyon içerme durumuna göre genel sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,875$ ).

Multifokal olan 28 olgunun %3,6'sı ( $n=1$ ) yaşamakta, %96,4'ü ( $n=27$ ) eksitus olmuştur. Unifokal olan 125 olgunun %10,4'ü ( $n=13$ ) yaşamakta, %89,6'sı ( $n=112$ ) eksitus olmuştur. Multifokal olan olgularda ortalama genel sağkalım süresi  $9,857\pm 1,444$  ay, medyan değeri 9 ay; unifokal olan olgularda  $16,896\pm 1,521$  ay, medyan değeri 13 ay olarak saptandı. Olguların fokalite durumuna göre sağkalım analizi Tablo-17'de ve fokalite durumuna göre sağkalım analizi grafiği Şekil-6'da gösterilmiştir. Olguların fokalite durumuna göre genel sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur ( $p<0,05$ ).

**Tablo-17:** Fokaliteye göre sağkalım analizi

	N	Sağ	Eksitus	Genel Sağkalım	Medyan değer
Unifokal	125	13	112	$16,896\pm 1,521$	13
Multifokal	28	1	27	$9,857\pm 1,444$	9

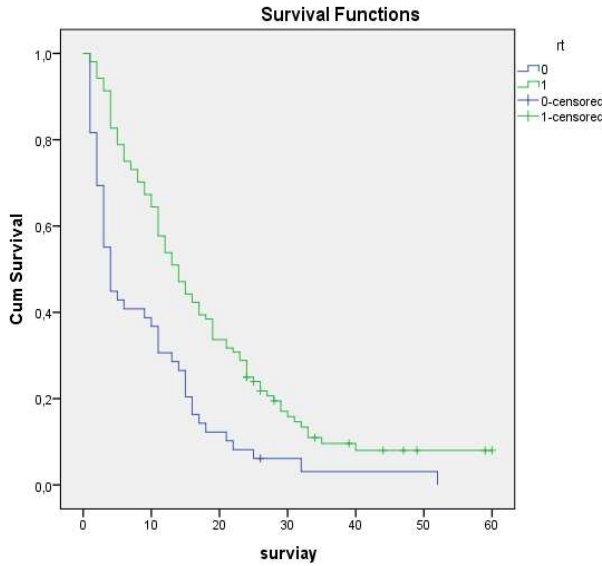


**Şekil-6:** Fokalite durumuna göre sağkalım analiz grafiği

Radyoterapi almış 104 olgunun %11,5'i (n=12) yaşamakta, %88,5'i (n=92) eksitus olmuştur. Radyoterapi almamış 49 olgunun %2'si (n=1) yaşamakta, %98'i (n=48) eksitus olmuştur. Radyoterapi almış olgularda ortalama genel sağkalım süresi  $18,294 \pm 1,565$  ay, medyan değeri 14 ay; radyoterapi almamış olgularda  $9,347 \pm 1,592$  ay, medyan değeri 4 ay olarak saptandı. Radyoterapi alma durumuna göre sağkalım analizi Tablo-18'de ve sağkalım analiz grafiği Şekil-7'de gösterilmiştir. Olguların radyoterapi alma durumuna göre genel sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur ( $p < 0,05$ ).

**Tablo-18:** Radyoterapi alma durumuna göre sağkalım analizi

	n	Sağ	Eksitus	Genel Sağkalım	Medyan değer
Radyoterapi almış	104	12	92	$18,294 \pm 1,565$	14
Radyoterapi almamış	49	1	48	$9,347 \pm 1,592$	4



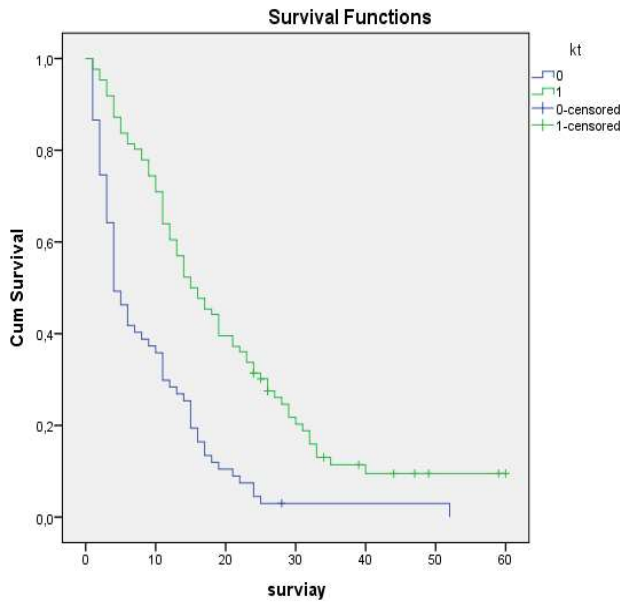
**Şekil-7:** Radyoterapi alma durumuna göre sağkalım analiz grafiği

Kemoterapi almış 86 olgunun %14'ü (n=12) yaşamakta, %86'sı (n=74) eksitus olmuştur. Kemoterapi almamış 67 olgunun %1,5'i (n=1) yaşamakta, %98,5'i (n=66) eksitus olmuştur. Kemoterapi almış olgularda

ortalama genel sağkalım süresi  $20,374 \pm 1,786$  ay, medyan değeri 15 ay; kemoterapi almamış olgularda  $9,164 \pm 1,246$  ay, medyan değeri 4 ay olarak saptandı. Kemoterapi alma durumuna göre sağkalım analizi Tablo-19'da ve sağkalım analiz grafiği Şekil-8'de gösterilmiştir. Olguların kemoterapi alma durumuna göre genel sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur ( $p < 0,05$ ).

**Tablo-19:** Kemoterapi alma durumuna göre sağkalım analizi

	n	Sağ	Eksitus	Genel Sağkalım	Medyan değer
Kemoterapi almış	86	12	74	$20,374 \pm 1,786$	15
Kemoterapi almamış	67	1	66	$9,164 \pm 1,246$	4



**Şekil-8:** Kemoterapi alma durumuna göre sağkalım analiz grafiği

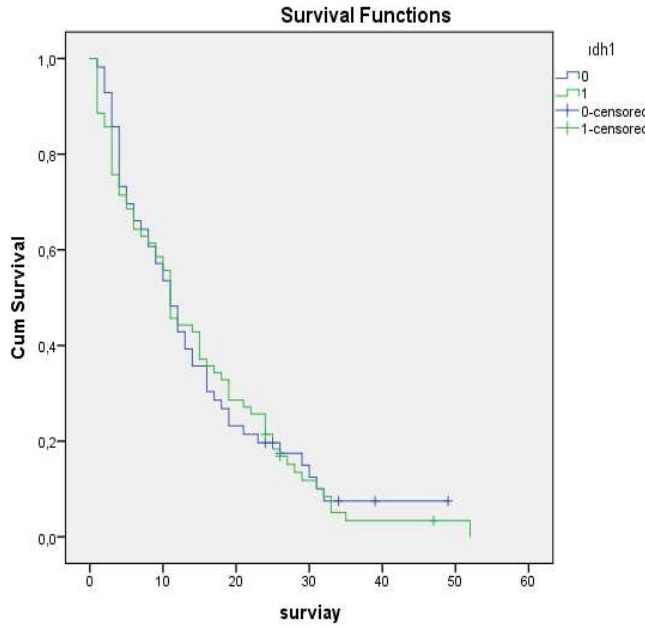
## 8.2. İmmünohistokimyasal özelliklere göre hasta sağkalımının değerlendirilmesi

IDH1 pozitif olan 70 olgunun %4,3'ü ( $n=3$ ) yaşamakta, %95,7'si ( $n=67$ ) eksitus olmuştur. IDH1 negatif olan 56 olgunun %10,7'si ( $n=6$ ) yaşamakta, %89,3'ü ( $n=50$ ) eksitus olmuştur. IDH1 ekspresyonu izlenen

olgularda ortalama genel sağkalım süresi  $14,404 \pm 1,487$  ay, medyan değeri 11 ay; IDH1 ekspresyonu izlenmeyen olgularda ortalama genel sağkalım süresi  $14,741 \pm 1,759$  ay, medyan değeri 11 ay olarak saptandı. IDH1 ekspresyon durumuna göre sağkalım analizi Tablo-20'de ve sağkalım analiz grafiği Şekil-9'da gösterilmiştir. IDH1 ekspresyon durumuna göre genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,896$ ).

**Tablo-20:** IDH1 ekspresyon durumuna göre sağkalım analizi

	N	Sağ	Eksitus	Genel Sağkalım	Medyan değer
IDH1 pozitif	70	3	67	$14,404 \pm 1,487$	11
IDH1 negatif	56	6	50	$14,741 \pm 1,759$	11



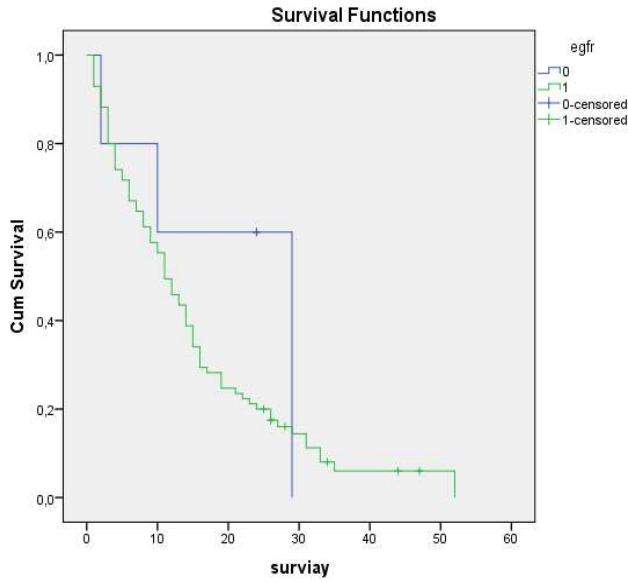
**Şekil-9:** IDH1 ekspresyon durumuna göre sağkalım analizi grafiği

EGFR pozitif olan 85 olgunun %8,2'si ( $n=7$ ) yaşamakta, %91,8'i ( $n=78$ ) eksitus olmuştur. EGFR negatif olan 5 olgunun %40'ı ( $n=2$ ) yaşamakta, %60'ı ( $n=3$ ) eksitus olmuştur. EGFR ekspresyonu izlenen olgularda ortalama genel sağkalım süresi  $14,863 \pm 1,472$  ay, medyan değeri

11 ay; EGFR ekspresyonu izlenmeyen olgularda ortalama genel sağkalım süresi  $19,8 \pm 6,325$  ay, medyan değeri 29 ay olarak saptandı. EGFR ekspresyon durumuna göre sağkalım analizi Tablo-21’de ve sağkalım analiz grafiği şekil-10’da gösterilmiştir. EGFR ekspresyon durumuna göre genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,268$ ).

**Tablo-21:** EGFR ekspresyon durumuna göre sağkalım analizi

	N	Sağ	Eksitus	Genel Sağkalım	Medyan değer
EGFR pozitif	85	7	78	$14,863 \pm 1,472$	11
EGFR negatif	5	2	3	$19,8 \pm 6,325$	29



**Şekil-10:** EGFR ekspresyon durumuna göre sağkalım analiz grafiği

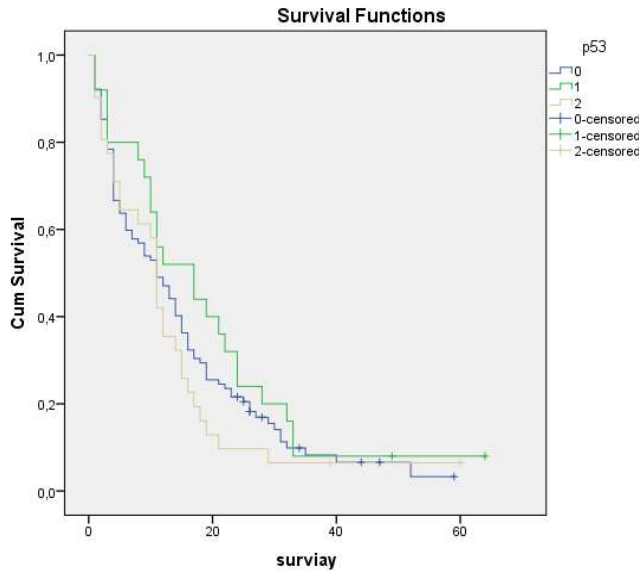
P53’ü skor 3 pozitif olan 31 olgunun %6,5’i ( $n=2$ ) yaşamakta, %93,5’i ( $n=29$ ) eksitus olmuştur. P53’ü skor 2 pozitif olan 25 olgunun %8’i ( $n=2$ ) yaşamakta, %92’si ( $n=23$ ) eksitus olmuştur. P53’ü skor 1 pozitif olan 102 olgunun %9,8’i ( $n=10$ ) yaşamakta, %90,2’si ( $n=92$ ) eksitus olmuştur. P53’ü skor 3 pozitif olan olgularda ortalama genel sağkalım süresi  $13,258 \pm 2,514$  ay, medyan değeri 11 ay; p53’ü skor 2 pozitif olan olgularda ortalama genel



sağkalım süresi  $19,2\pm 3,283$  ay, medyan değeri 17 ay; p53'ü skor 1 pozitif olan olgularda ortalama genel sağkalım süresi  $15,047\pm 1,494$  ay, medyan değeri 11 ay olarak saptandı. P53 ekspresyon durumuna göre sağkalım analizi Tablo-22'de ve sağkalım analiz grafiği Şekil-11'de gösterilmiştir. P53 ekspresyonuna göre gruplar arasında genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,110$ ).

**Tablo-22:** p53 ekspresyon durumuna göre sağkalım analizi

	N	Sağ	Eksitus	Genel Sağkalım	Medyan değer
P53 skor 1	102	10	92	$15,047\pm 1,494$	11
P53 skor 2	25	2	23	$19,2\pm 3,283$	17
P53 skor 3	31	2	29	$13,258\pm 2,514$	11



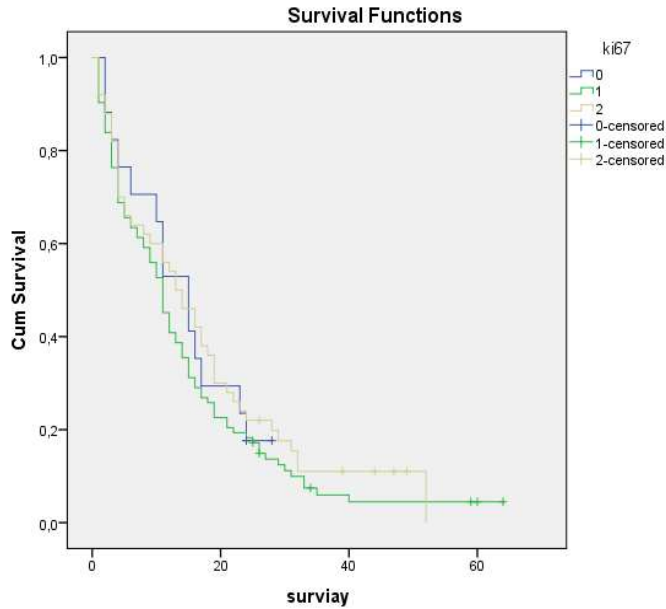
**Şekil-11:** p53 ekspresyon durumuna göre sağkalım analiz grafiği

Ki 67'si skor 3 pozitif olan 50 olgunun %10'u ( $n=5$ ) yaşamakta, %90'ı ( $n=45$ ) eksitus olmuştur. Ki 67'si skor 2 pozitif olan 93 olgunun %6,5'i ( $n=6$ ) yaşamakta, %93,5'i ( $n=87$ ) eksitus olmuştur. Ki 67'si skor 1 pozitif olan 17 olgunun %17,6'sı ( $n=3$ ) yaşamakta, %82,4'ü ( $n=14$ ) eksitus olmuştur. Ki 67'si

skor 3 pozitif olan olgularda ortalama genel sağkalım süresi 16,924±2,196 ay, medyan değeri 13 ay; ki 67'si skor 2 pozitif olan olgularda ortalama genel sağkalım süresi 14,281±1,525 ay, medyan değeri 11 ay; ki 67'si skor 1 pozitif olan olgularda ortalama genel sağkalım süresi 14,294±2,193 ay, medyan değeri 15 ay olarak saptandı. Ki 67 ekspresyon durumuna göre sağkalım analizi Tablo-23'te ve sağkalım analiz grafiği Şekil-12'de gösterilmiştir. Ki 67 indeksine göre gruplar arasında genel sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,241).

**Tablo-23:** Ki 67 ekspresyon durumuna göre sağkalım analizi

	N	Sağ	Eksitus	Genel Sağkalım	Medyan değer
Ki 67 skor 1	17	3	14	14,294±2,193	15
Ki 67 skor 2	93	6	87	14,281±1,525	11
Ki 67 skor 3	50	5	45	16,924±2,196	13



**Şekil-12:** Ki 67 ekspresyon durumuna göre sağkalım analiz grafiği

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Glioblastoma, primer malign beyin tümörlerinin yaklaşık %45-50'sini oluşturan, erişkinlerde en sık görülen malign beyin tümörüdür (1,2). Hem genetik hem de histolojik olarak heterojen yapıya sahip olan glioblastomlarda, tanı sonrası hasta sağkalım süresi ortalama 15-18 ay olup prognozu kötüdür (96). Biz bu çalışmada glioblastomlardaki klinikopatolojik özelliklerin (geniş nekroz, fokal nekroz, palizadlanan nekroz, mikrovasküler proliferasyon, atipi, sellülarite, lenfosit infiltrasyonu, mitoz, hücre tipi), ki-67 proliferasyon indeksinin, IDH1, EGFR ve p53 ekspresyonlarının hastaların prognozu üzerine etkisini inceledik.

Bouvier ve ark.'nın (35) 63 glioblastom üzerinde yaptığı çalışmada olguların yaş ortalaması  $56\pm 13$  yıl, Popova ve ark.'nın (30) yaptığı çalışmada yaş ortalaması 48 yıl, Combs ve ark.'nın (112) yaptığı çalışmada yaş ortalaması 56 yıl olarak saptanmıştır. Watanabe ve ark.'nın (42) yaptığı çalışmada primer glioblastomlu hastaların yaş ortalaması  $55\pm 12$  yıl iken sekonder glioblastomlu hastalarinki  $39\pm 12$  yıl saptanmıştır. Bizim çalışmamızda 166 glioblastom olgusunun yaş ortalaması 59,88 yıldır. IDH wild tip olguların yaş ortalaması 59,44 yıl, IDH mutant olguların yaş ortalaması 60,26 yıl saptandı.

Popova ve ark.'nın (30) yaptığı çalışmada erkek/kadın oranı 1,5/1, Combs ve ark.'nın (112) yaptığı çalışmada erkek/kadın oranı 1,4/1, Montgomery ve ark.'nın (31) yaptığı çalışmada ise erkek/kadın oranı 0,8/1 olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda 166 glioblastom olgusunda erkek/kadın oranı 1,37/1 olarak tespit edildi.

2014 yılında Haarlem'de gerçekleştirilen Uluslararası Nöropatoloji Toplantısı ile SSS tümörlerinin sınıflandırmasında entegre tanı kavramının kullanılması kararlaştırılmıştır ve sınıflandırma için histolojik tip yanı sıra genetik ve moleküler bilgilerin gerektiği bildirilmiştir (54). 2016 DSÖ

sınıflaması ile bu moleküler parametreler sınıflandırmada kullanılmaya başlanmıştır (9).

IDH mutasyonları, ilk olarak 2008 yılında Parsons ve ark. tarafından rapor edilmiştir. Yazarlar bu çalışmada, IDH1 mutasyonu olan olguların çoğunlukla sekonder glioblastom olduğunu, hastaların genç yaşta olduğunu ve genel sağkalımlarının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (23). IDH1 mutasyonu primer glioblastomda %10'dan az izlenirken; sekonder glioblastomda yaklaşık %70 oranında görülür (27,29). Primer ve sekonder glioblastomlar benzer histolojik özelliklere sahip olmakla birlikte epigenetik ve genetik yapılarının ve klinik gidişlerinin farklı olması nedeniyle aynı hücreden köken almadıkları düşünülmektedir. Sekonder glioblastomların tanımlanmasında IDH1 mutasyonunun, klinik ve/veya patolojik kriterlerden daha güvenilir olduğu kabul edilmiştir (10). Literatürde yer alan çalışmalarda gliomlarda en sık görülen IDH mutasyonun IDH1 R132H mutasyonu olduğu bildirilmiştir (22,27). Primer ve sekonder glioblastom ayırımında R132H mutasyonuna spesifik antikorun sensitivitesi %71, spesifitesi ise %96 olarak tespit edilmiştir (113). Song Tao ve ark. (114) 86 sekonder glioblastom olgusuna ait parafin bloklardan elde edilen DNA'da %69,6 oranında IDH1 mutasyonu saptamışlardır. Popova ve ark.'nın (30) 219 glial tümör ile yaptığı çalışmada olguların %11'inde, Nobusawa ve ark.'nın (41) 407 glioblastom üzerinde yaptığı çalışmada olguların %8,8'inde IDH mutasyonu saptanmıştır. Biz de çalışmamızda immünohistokimyasal olarak IDH1 mutasyonu tespiti için IDH1 R132H mutasyonuna spesifik antikor ve klon olarak da çalışmalarda kullanılan H09 klonunu kullandık. Çalışmamızdaki 166 glioblastom olgusunun 126'sında IDH1 antikoruna sonuç vermiştir ve 126 olgunun 70'inde (%42,2) IDH1 ekspresyonu saptadık. Bölümümüzde IDH1 antikorunun immünohistokimyasal değerlendirmesi 2016 yılından beri yapıldığı için vakalarımızın bir kısmının IDH1 ekspresyon sonucu bulunmamaktadır. Ancak çalışmamızdaki çoğu vakada IDH1 ekspresyon varlığı saptandı.

Glioblastomlarda IDH1 ve IDH2 mutasyon varlığı iyi prognostik faktördür (22,29). Cai ve ark. (19) 117 glioblastom olgusu üzerinde yaptıkları

çalışmada IDH1 mutasyonu olan olgularda ortalama progresyonsuz sağkalımı 802 gün, IDH1 mutasyonu olmayan olgularda ise ortalama progresyonsuz sağkalımı 461,5 gün olarak saptamışlardır. Hartmann ve ark.'nın (29) 382 olgu üzerinde yaptığı çalışmada olgular IDH1 mutasyonu içeren anaplastik astrositomdan, IDH1 mutasyonu içeren glioblastom, IDH1 mutasyonu içermeyen anaplastik astrositoma, IDH1 mutasyonu içermeyen glioblastomaya doğru gittikçe prognozlarının daha kötü seyrettiği görülmüştür. Nobusawa ve ark.'ları (41) 407 glioblastom olgusu üzerinde yaptıkları çalışmada IDH1-mutant olgularda ortalama genel sağkalım süresini 27,1 ay; IDH-wild tip olgularda ise ortalama genel sağkalım süresini 11,3 ay olarak saptamışlardır. Yan ve ark.'nın (22) yaptığı çalışmada IDH-mutant tip glioblastom olgularının genel sağkalım süresi, IDH-wild tip olgulara göre yaklaşık 2 kat uzun bulunmuştur. Polivka ve ark. (115) revers transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile glioblastom olgularında IDH1 mutasyonunu değerlendirmişler ve IDH1 mutasyonlu hastalarda genel sağkalımı 270 gün, IDH mutasyonu olmayan hastalarda genel sağkalımı 130 gün olarak raporlamışlardır. Mandel ve ark. (116) kendi verilerini incelemişler ve IDH1 mutasyonu gösteren olgularda genel sağkalımı 83 ay, IDH1 mutasyonu göstermeyen olgularda ise 22 ay olarak saptamışlardır. Literatürde yer alan diğer çalışmalarda da IDH1 mutasyonu gösteren olguların genel sağkalım sürelerinin IDH1 mutasyonu göstermeyen olgulara kıyasla daha uzun olduğu saptanmıştır (43). Biz çalışmamızda IDH1 mutasyonu izlenen olgularda ortalama genel sağkalım süresini  $14,404 \pm 1,487$ , medyan genel sağkalım süresini 11 ay; IDH1 mutasyonu izlenmeyen olgularda ortalama genel sağkalım süresini  $14,741 \pm 1,759$  ay, medyan genel sağkalım süresini 11 ay olarak saptadık. IDH1 mutasyonu olan olgularla IDH mutasyonu olmayan olgular arasında ortalama genel sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlemedik.

Ki 67 proteini, G0 ve erken G1 fazı hariç hücre siklusunun kalan bütün fazlarında eksprese edilen, proliferen olan hücrelerde bulunan çekirdek antijenidir. Astrositik tümörlerde klinik sonuçları ve sağkalımı saptamadaki sorunlar nedeniyle prognostik belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle,

birçok çalışmada ki 67 indeksinin hastanın klinik gidişi üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Literatürde yer alan çalışmalarda sınır bir değer verilmekle birlikte çalışmalar arasında sabit bir sınır değer bulunmamaktadır (117). Yapılan çalışmalarda sınır değer %1,5 ile %15,3 arasında değişmektedir (118-121). Düşük ve yüksek dereceli tümörler arasında ki-67 indeksi açısından anlamlı bir farklılık bulunsa da, tümör gruplarının ortalama ki-67 değerleri belirgin ölçüde değişim gösterebilmektedir (117). Hsu ve ark.'nın (118) yaptığı çalışmada ortalama ki 67 değeri %9,12 saptanmış iken, Eneström ve ark.'nın (119) yaptığı çalışmada ki 67 değeri %24,3 bulunmuştur. Glioblastomların ki 67 değerleri düşük dereceli glial tümörlerde görülen kadar olabileceği için ki 67 değeri tanı belirteci olarak kullanılmamalıdır. Yapılan çalışmalarda ki 67 değeri arttıkça malignite derecesinin de arttığı görülmüştür. Fakat çoğu çalışmada artan ki 67 değeri ile sağkalım arasında pozitif kolerasyon izlenmiştir (117). Wong ve ark.'nın (11) yaptığı çalışmada da ki 67 indeksi ile genel sağkalımın pozitif kolerasyon gösterdiği görülmüştür. Bredel ve ark.'nın (122) 114 glioblastom olgusundan oluşan bir çalışmada ki 67 değerinin %27'nin üzerinde olduğu olgularda sağkalımın daha uzun olduğu saptanmıştır. Bu durum proliferasyon indeksi arttıkça kemoterapötik ajanlara duyarlılığın artması ile ilişkilendirilmiştir (122). Ho ve ark.'nın (14) ise 275 olguda yaptıkları çalışmada sağkalımı 2 yıldan az olan hastaların, 2 yıldan daha uzun süre yaşayan hastalara oranla daha yüksek ki 67 ve topoizomeraz IIa proliferasyon indekslerine sahip olduğu görülmüştür. Rodriguez-Perreira ve ark.'nın (123) 137 olgu üzerinde yaptıkları çalışmada ki 67 indeksinin %1 artmasının ölüm riskini 1.03 oranında arttırdığı bulunmuştur; ancak istatistiksel açıdan anlamlı bir prognostik faktör olarak bulunmamıştır. Bouvier ve ark.'nın (35) 63 glioblastom olgusu üzerinde yaptıkları çalışmada ki 67 indeksi ile sağkalım arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Biz çalışmamızda Popova ve ark.'nın (30) 219 glial tümör üzerinde yaptıkları çalışmadaki gibi ki 67 sınır değeri olarak %10 ve %30'luk boyanma yüzdelerini aldık ve ki 67 değerini üç grupta skorladık ve ki 67 değerinin genel sağkalım süresi üzerine etkisini inceledik. Genel sağkalım süresini ki 67 skor 1 olgularda  $14,294 \pm 2,193$  ay, ki

67 skor 2 olgularda  $14,281 \pm 1,525$  ay, ki 67 skor 3 olgularda  $16,924 \pm 2,196$  ay olarak tespit ettik. Ki 67 skor değerleri ile genel sağkalım arasında anlamlı bir fark tespit etmedik. Bu durumun örneklenen dokunun tümörün tamamını yansıtmamasından, tümörlerin heterojen özellikler taşımalarından kaynaklanabileceğini gibi ki 67 değerlendirmesinin gözlemciler arası ve gözlemci içinde farklılık göstermesi nedeniyle olabileceği düşünüldü.

EGFR glioblastomlarda en sık amplifiye olan gendir. EGFR amplifikasyonu primer glioblastomların yaklaşık %40'ında görülür (9). Montgomery ve ark. (31) yaptıkları çalışmada 36 glioblastom olgusuna EGFR antikoru uygulayıp boyanma yüzdelerine göre gruplara ayırmışlardır. Boyanma yüzdesi yüksek olan gruplarda sağkalım ile anlamlı ilişki olduğunu rapor etmişlerdir. Bouvier-Labit ve ark.'nın (35) 63 glioblastom olgusu üzerinde yaptığı çalışmada EGFR ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Hobbs ve ark. (124) heterojen bir glioblastom popülasyonu üzerinde çalışmış ve EGFR ile prognoz arasında anlamlı ilişki bulamamışlardır; ancak daha sonra EGFR amplifikasyon seviyesine göre incelediklerinde amplifikasyonun artmış olduğu grupta sağkalım daha uzun saptamışlardır. Bizim çalışmamızda, EGFR ekspresyonu gösteren olguların ortalama genel sağkalımı  $14,863 \pm 1,472$  ay, EGFR ekspresyonu göstermeyen olguların ortalama genel sağkalımı ise  $19,8 \pm 6,325$  ay saptanmıştır. EGFR ekspresyon durumu ile genel sağkalım arasındaki ilişkiye baktığımızda aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Bunun nedeninin EGFR immünohistokimya sonuçlarının, EGFR amplifikasyonu ile uyumunun zayıf olmasından kaynaklandığını düşündürmektedir (125).

TP53 tarafından kodlanan p53 proteini, hücre siklusu, hücre sel yaşlanma, apoptozis ve DNA tamirinde görev alır (38). P53 ve IDH mutasyonları gliomageneziste erken dönemde meydana gelir (28,40,41). TP53 mutasyonu sekonder glioblastomlarda %60 oranında görülürken, primer glioblastomlarda nadiren izlenir (42). Bouvier-Labit ve ark.'nın (35) 63 glioblastom olgusu üzerinde yaptığı çalışmada p53 ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Montgomery ve ark. (31) 36 glioblastom olgusu üzerinde yaptıkları çalışmada p53 mutasyonu ile sağkalım arasında

negatif yönde ilişki saptamışlardır. Ogura ve ark. (43) 312 glial tümör üzerinde yaptıkları çalışmada p53 boyanmasını negatif/pozitiflik olarak değerlendirdiklerinde prognoz üzerine etkisini görmemekle birlikte IDH1, MGMT ve p53 mutasyonlarının üçünün birlikte değerlendirdiklerinde sağkalım üzerine etkisi olduğunu görmüşlerdir. Biz çalışmamızda Popova ve ark. gibi p53 boyanmasına göre olguları 3 gruba ayırdık. P53'ü %10'un altında boyanan olguların genel sağkalımını 15,047±1,494 ay, p53 'ü %10-30 arasında boyanma gösteren olguların genel sağkalımını 19,200±3,283 ay, p53'ü %30'un üzerinde boyanma gösteren olguların genel sağkalımını ise 13,258±2,514 ay saptadık. P53 boyanma oranı ile genel sağkalım arasındaki ilişkiyi incelediğimizde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görmedik.

Glioblastoma tanısı hücre tipinden çok doku paternine dayanmaktadır (44). Morfolojik bulguların prognoz üzerine etkisini inceleyen az sayıda çalışma mevcuttur (36,46,47). İki kapsamlı malign glioma çalışmasında, nekrozun, hem oligodendroglial hem de astrositik bileşenlerle oluşan anaplastik gliomda belirgin olarak daha kötü bir prognoza neden olduğunu göstermektedir; tümör nekrozu olan hastaların, olmayan hastalara göre ortalama sağkalımının önemli ölçüde kısa olduğu görülmüştür (126,127). Baskın hücre paterni açısından incelendiğinde epiteloid glioblastomlar klasik glioblastomlara göre daha kötü seyirli iken dev hücreli glioblastomların ise daha iyi prognozlu olduğu görülmüştür (98,107). Bigner ve ark. (36) histopatolojik özelliklerin EGFR amplifikasyon durumu ile ilişkisini incelemişler ve nekroz, palizadlanan nekroz, multinükleer dev hücreler ve mikrovasküler proliferasyon arasında anlamlı ilişki bulmamışlardır. Lenfositik infiltrasyon ile sınırdan anlamlı bulunmuştur. Palma ve ark.'nın (47) 42 olgudan oluşan çalışmasında tümördeki lenfositik infiltrasyonun sağkalımı olumlu yönde etkilediği raporlanmıştır. Lenfositik infiltrasyonun sağkalımı olumlu yönde etkilediğini gösteren başka çalışmalarda bulunmaktadır (128). Biz olguları glioblastomlarda izlenen geniş nekroz, fokal nekroz, palizadlanan nekroz, mikrovasküler proliferasyon, sellülarite, atipi, lenfositik infiltrasyon, hücre tipi gibi morfolojik özelliklerin varlık/yokluklarına göre sınıflandırıp



sağkalımlarını incelediğimizde morfolojik bulgulardan hiçbirinin sağkalıma etkisi olmadığını saptadık.

Son yıllarda yapılan araştırmalarda yaş, Karnofsky performans durumu ve MGMT promotör hipermetilasyonu standart prognostik faktörler olarak tanımlanmıştır (22). Ahmadipour ve ark. (129) 565 olgu üzerinde yaptıkları çalışmada proliferasyon belirteçlerinin ve multifokalitenin sağkalım üzerine etkisini araştırmışlardır. Tek lob tutulumunda sağkalım süresini 13,5 ay, aynı hemisferin multifokal tutulumda sağkalım süresini 11,4 ay, kontralateral hemisferde tutulum olduğunda sağkalım süresini 9,3 ay olarak saptamışlardır. Çalışmaları sonucunda multifokalitenin de bağımsız prognostik faktör olarak kullanılabileceğine değinmişlerdir. Biz de çalışmamızda multifokal olgularda ortalama genel sağkalım süresini  $9,857 \pm 1,444$  ay, medyan değeri 9 ay; unifokal olgularda ortalama genel sağkalım süresini  $16,896 \pm 1,521$  ay, medyan değeri 13 ay olarak saptadık. Olguların fokalite durumuna göre genel sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izledik.

Glioblastom tedavisinde geniş cerrahi rezeksiyon sonrasında adjuvan radyoterapi verilir. Uygun görülen hastalara kemoterapi eklenir. Arvold ve ark. (130) TMZ'nin radyoterapiye eklenmesinin az bir sağkalım kazancı ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Franceschi ve ark. (131) radyoterapi+TMZ'nin sadece MGMT promotör metilasyonu olan tümörlerde etkili olduğunu bildirmişlerdir. Perry ve ark. (132) tarafından yapılan faz 3 çalışmasında, kısa süreli radyoterapiye TMZ eklenmesi anlamlı olarak daha uzun sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. Biz çalışmamızda radyoterapi almış olgularda ortalama genel sağkalım süresi  $18,294 \pm 1,565$  ay, medyan değeri 14 ay; radyoterapi almamış olgularda  $9,347 \pm 1,592$  ay, medyan değeri 4 ay olarak saptadık. Kemoterapi almış olgularda ise ortalama genel sağkalım süresi  $20,374 \pm 1,786$  ay, medyan değeri 15 ay; kemoterapi almamış olgularda  $9,164 \pm 1,246$  ay, medyan değeri 4 ay olarak saptadık. Olguların radyoterapi ve kemoterapi alma durumuna göre genel sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izledik.

## **SONUÇ;**

Çalışmamızda glioblastom olgularındaki klinik ve morfolojik özelliklerin, IDH1, EGFR, ki-67, p53 ekspresyon durumlarının hasta prognozu üzerine etkisi incelenmiştir.

Elde edilen veriler sonucunda glioblastomlarda izlenen morfolojik özelliklerin (geniş nekroz, fokal nekroz, palizadlanan nekroz, mikrovasküler proliferasyon, atipi, sellülarite, lenfosit infiltrasyonu, mitoz, hücre tipi) hasta sağkalımı üzerine etkisi olmadığı görülmüştür. Tümörün morfolojik özellikleri yanı sıra p53 ve EGFR ekspresyonları ile ki 67 proliferasyon indeksinin de hasta sağkalımı üzerine etkisi olmadığı saptanmıştır. IDH1 mutasyon durumunun da sağkalım üzerine etkisiz olduğunu gösteren veriler elde etsek de çalışmamız IDH1 immünohistokimyasal boyasının laboratuvarımızda ilk kullanılmaya başladığı dönemleri kapsadığı için bu konu hakkında net yorum yapılamamıştır. Radyoterapi ve TMZ kemoterapisi alan olguların sağkalımlarının, tedavi almayanlara göre anlamlı derecede arttığı görülmüştür. Tümörün multifokal olması ise sağkalımı olumsuz yönde etkilemektedir. Glioblastomların prognozunu öngörmek için morfolojik özelliklerden çok moleküler çalışmalar üzerinde durulması gerektiği düşünülmektedir.

Glioblastomalar, eskiden tabir edildiği gibi morfolojik olarak multiform özellikler taşıyan ve bu nedenle de birbirinden farklı immünohistokimyasal özelliklere sahip tümörlerdir. İmmünohistokimyasal ve istatistiksel değerlendirmenin yapılmasında kullanılan tümöre ait doku alanı, bu multiform özellikteki tümörün tamamının özelliklerini yansıtmayabilir. Bizim çalışmamızda ele aldığımız özelliklerin gruplar arasında anlamlı bir farklılığa neden olmaması, tümörün bu heterojenitesine bağlı olabileceği gibi immünohistokimyasal boyamalarda kullanılan antikor cinsi, boyama cihazı gibi faktörlerin de sonuçları etkilediğini düşünmekteyiz. Daha sonra yapılacak çalışmalarda, standardizasyonların sağlanması ile daha anlamlı sonuçların elde edileceği kanaatindeyiz.

## KAYNAKLAR

1. 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(6):479-89.
2. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2007–2011. *Neuro Oncol* 2014;16 Suppl 4:iv1–63.
3. Stensjoen AL, Solheim O, Kvistad KA, et al. Growth dynamics of untreated glioblastomas in vivo. *Neuro Oncol* 2015;17:1402-11.
4. Ellingson BM, Nguyen HN, Lai A, et al. Contrast-enhancing tumor growth dynamics of preoperative, treatment-naive human glioblastoma. *Cancer* 2016;122:1718-27.
5. Helseth R, Helseth E, Johannesen TB, et al. Overall survival, prognostic factors, and repeated surgery in a consecutive series of 516 patients with glioblastoma multiforme. *Acta Neurol Scand* 2010;122:159-67.
6. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352:987-96.
7. Eder K, Kalman B. Molecular heterogeneity of glioblastoma and its clinical relevance. *Pathol Oncol Res* 2014;20:777-87.
8. Dumas-Duport C, Scheithauer B, O'Fallon J, et al. Grading of astrocytomas. A simple and reproducible method. *Cancer* 1988;62:2152–65.
9. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. World Health Organization Histological Classification of Tumours of the Central Nervous System. International Agency for Research on Cancer. Lyon, France: IARC Press, 2016.
10. Ohgaki H, Kleihues P. The definition of primary and secondary glioblastoma. *Clin Cancer Res* 2013;19:764–72.
11. Hegi ME, Diserens A-C, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352(10):997–1003.
12. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009;10(5):459–66.
13. Wong E, Nahar N, Hau E, et al. Cut-point for Ki-67 proliferation index as a prognostic marker for glioblastoma. *Asia-Pac J Clin Oncol* 2018;1–5.
14. Gerdes J, Schwab U, Lemke H, et al. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer* 1983;31:13-20.
15. Key G, Becker MHG, Baron B, et al. New Ki-67-equivalent murine monoclonal antibodies (MIB 1-3) generated against bacterially expressed parts of the Ki-67 cDNA containing three 62 base pair repetitive elements encoding for the Ki-67 epitope. *Lab Invest* 1993;68:629-36.

16. Faria MH, Gonçalves BP, do Patrocinio RM, et al. Expression of Ki-67, Topoisomerase II $\alpha$  and c-MYC in astrocytic tumors: Correlation with the histopathological grade and proliferative status. *Neuropathology* 2006;26:519-27.
17. Arshad H, Ahmad Z, Hasan SH. Gliomas: correlation of histologic grade, Ki-67 and p53 expression with patient survival. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010;11:1637-40.
18. Ho DM, Hsu C, Ting L, et al. MIB-1 and DNA Topoisomerase II $\alpha$  could be helpful for predicting long-term survival of patients with glioblastoma. *Am J Clin Pathol* 2003;119:715–22.
19. Cai J, Zhang C, Zhang W, et al. ATRX, IDH1-R132H and Ki-67 immunohistochemistry as a classification scheme for astrocytic tumors. *Oncoscience* 2016;3:7-8.
20. Dang L, White DW, Gross S, et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. *Nature* 2009;462(7274):739-44.
21. Smeitink J. Metabolism, gliomas, and IDH1. *N Engl J Med* 2010;362(12):1144-5.
22. Yan H, Parsons DW, Jin G, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med* 2009;360(8):765-73.
23. Parsons DW, Jones S, Zhang X, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science* 2008;321(5897):1807–12.
24. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive, integrative genomic analysis of diffuse lower grade gliomas. *N Engl J Med* 2015.
25. Hartmann C, Meyer J, Balss J, et al. Type and frequency of IDH1 and IDH2 mutations are related to astrocytic and oligodendroglial differentiation and age: a study of 1,010 diffuse gliomas. *Acta Neuropathol* 2009;118(4):469–74.
26. Balss J, Meyer J, Mueller W, et al. Analysis of the IDH1 codon 132 mutation in brain tumors. *Acta Neuropathol* 2008;116:597–602.
27. Ichimura K, Pearson DM, Kocialkowski S, et al. IDH1 mutations are present in the majority of common adult gliomas but are rare in primary glioblastomas. *Neuro Oncol* 2009;11:341–7.
28. Watanabe T, Nobusawa S, Kleihues P, et al. IDH1 mutations are early events in the development of astrocytomas and oligodendrogliomas. *Am J Pathol* 2009;174:1149-53.
29. Hartmann C, Hentschel B, Wick W. Patients with IDH1 wild type anaplastic astrocytomas exhibit worse prognosis than IDH1-mutated glioblastomas, and IDH1 mutation status accounts for the unfavorable prognostic effect of higher age: implications for classification of gliomas. *Acta Neuropathol* 2010;120:707–18.
30. Popova SN, Bergqvist M, Dimberg A, et al. Subtyping of gliomas of various WHO grades by the application of immunohistochemistry. *Histopathology* 2014;64:365-79.
31. Montgomery RM, Queiroz LS, et al. EGFR, p53, IDH1 and MDM2 immunohistochemical analysis in glioblastoma: therapeutic and prognostic correlation. *Arq Neuropsiquiatr* 2015;73:561-8.

32. Wen PY, Kesari S. Malignant gliomas in adults. *N Engl J Med* 2008;359(5):492-507.
33. Pelloski CE, Ballman KV, Furth AF, et al. Epidermal growth factor receptor variant III status defines clinically distinct subtypes of glioblastoma. *J Clin Oncol* 2007;25(16):2288-94.
34. Shinojima N, Tada K, Shiraishi S, et al. Prognostic value of epidermal growth factor receptor in patients with glioblastoma multiforme. *Cancer Res* 2003;63(20):6962-70.
35. Bouvier-Labit C, Chinot O, Ochi C, et al. Prognostic significance of Ki 67, p53 and epidermal growth factor receptor immunostaining in human glioblastomas. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1998;24(5):381-8.
36. Bigner SH, Burger PC, Wong AJ, et al. Gene Amplification in Malignant Human Gliomas: Clinical and Histopathologic Aspects. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 1988;47(3):191–205.
37. Lamb P, Crawford L. Characterization of the human p53 gene. *Mol Cell Biol* 1986;6:1379–85.
38. Kumar V, Abbas A, Aster J. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease 9th Edition. Elsevier 2014;293-6.
39. Vogelstein B, Sur S, Prives C. p53: the most frequently altered gene in human cancers. *Nat Educ* 2010;3:6.
40. Ohgaki H, Kleihues P. Genetic profile of astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Brain Tumor Pathol* 2011;28(3):177–83.
41. Nobusawa S, Watanabe T, Kleihues P, et al. IDH1 mutations as molecular signature and predictive factor of secondary glioblastomas. *Clin Cancer Res* 2009;15:6002–7.
42. Watanabe K, Tachibana O, Sato K, et al. Overexpression of the EGF Receptor and p53 Mutations are Mutually Exclusive in the Evolution of Primary and Secondary Glioblastomas. *Brain Pathology* 1996;6:217-23.
43. Ogura R, Tsukamoto Y, Natsumeda M, et al. Immunohistochemical profiles of IDH-1, MGMT and P53: Practical significance for prognostication of patients with diffuse gliomas. *Neuropathology* 2015;35(4):324-35.
44. Burger PC, Kleihues P. Cytologic composition of the untreated glioblastoma with implications for evaluation of needle biopsies. *Cancer* 1989;63(10):2014-23.
45. Mikkelsen VE, Stensjøen AL, Berntsen EM, et al. Histopathologic Features in Relation to Pretreatment Tumor Growth in Patients with Glioblastoma. *World Neurosurg* 2018;109:e50-8.
46. Brooks WH, Markesbery WR, Gupta GD, et al. Relationship of lymphocyte invasion and survival of brain tumor patients. *Ann Neurol* 1978;4:219-24.
47. Palma L, Celli P, Maleci A. Malignant monstrocellular brain tumors. A study of 42 surgically treated cases. *Acta Neurochir* 1989;97:17–25.
48. Evans OB, Hutchins JB. Development of the nervous system. In Haines DE: *Fundamental Neuroscience*. 3rd ed. New York:Churchill Livingstone;2006.

49. Arıncı K. Anatomi. 5. Baskı. Ankara:Güneş Tıp Kitabevleri;2014.
50. Mills SE. Histology for Pathologists. 4.edition. Philadelphia:Lippincott Williams&Wilkins;2012.
51. Ross MH, Pawlina W. Histoloji Konu Anlatımı ve Atlas. Baykal B, Çev. Ed. 6. Baskı. Ankara:Palme Yayıncılık;2014.
52. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 2016;131(6):803-20.
53. Louis DN. The next step in brain tumor classification: "Let us now praise famous men"... or molecules? *Acta Neuropathol* 2012;124:761-2.
54. Louis DN, Perry A, Burger P, et al. International Society Of Neuropathology-Haarlem consensus guidelines for nervous system tumor classification and grading. *Brain Pathol* 2014;24:429–35.
55. Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, et al. The epidemiology of glioma in adults: a "state of the science" review. *Neuro Oncol* 2014;16(7):896-913.
56. Ohgaki H, Dessen P, Jourde B, et al. Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study. *Cancer Res* 2004;64(19):6892-9.
57. Dohrmann GJ, Farwell JR, Flannery, JT. Glioblastoma multiforme in children. *Journal of Neurosurgery* 1976;44(4):442–8.
58. DeAngelis LM. Brain tumors. *N Engl J Med* 2001;344(2):114-23.
59. Weingart J, Brem H. Brain Tumors and Cancers of the Central Nervous System. Neiderhuber JE. Current Therapy. First ED. Decker: Mosby-Year Book Inc 1993:538-46.
60. Burger PC, Scheithauer BW, Vogel FS. Surgical Pathology of the Nervous System and Its Coverings. 4nd Ed. Philadelphia: Churchill Livigstone 2002;180-96.
61. Fujisawa H, Kurrer M, Reis RM, et al. Acquisition of the glioblastoma phenotype during astrocytoma progression is associated with loss of heterozygosity on 10q25-qter. *Am J Pathol* 1999;155(2):387-94.
62. Perry A, Aldape KD, George DH, et al. Small cell astrocytoma: an aggressive variant that is clinicopathologically and genetically distinct from anaplastic oligodendroglioma. *Cancer* 2004;101(10):2318-26.
63. Perry A, Miller CR, Gujrati M, et al. Malignant gliomas with primitive neuroectodermal tumor-like components: a clinicopathologic and genetic study of 53 cases. *Brain Pathol* 2009;19(1):81-90.
64. Swartling FJ, Savov V, Persson AI, et al. Distinct neural stem cell populations give rise to disparate brain tumors in response to N-MYC. *Cancer Cell* 2012;21(5):601-13.
65. Homma T, Fukushima T, Vaccarella S, et al. Correlation among pathology, genotype, and patient outcomes in glioblastoma. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006;65(9):846-54.
66. Watanabe K, Tachibana O, Yonekawa Y, et al. Role of gemistocytes in astrocytoma progression. *Lab Invest* 1997;76(2):277-84.
67. Burger PC, Green SB. Patient age, histologic features, and length of survival in patients with glioblastoma multiforme. *Cancer* 1987;59(9):1617-25.
68. Brat DJ, Scheithauer BW, Medina-Flores R, et al. Infiltrative astrocytomas with granular cell features (granular cell astrocytomas): a study of

- histopathologic features, grading, and outcome. *Am J Surg Pathol* 2002;26(6):750-7.
69. Kepes JJ. Pleomorphic xanthoastrocytoma: the birth of a diagnosis and a concept. *Brain Pathol* 1993;3(3):269-74.
  70. Mark SJ, Rubinstein LJ, Kepes JJ, et al. Patterns of epithelial metaplasia in malignant gliomas. II. Squamous differentiation of epithelial-like formations in gliosarcomas and glioblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 1988;47(2):401-18.
  71. Rosenblum MK, Erlandson RA, Budzilovich GN. The lipid-rich epithelioid glioblastoma. *Am J Surg Pathol* 1991;15(10):925-34.
  72. Moskowitz SI, Jin T, Prayson RA. Role of MIB1 in predicting survival in patients with glioblastomas. *J Neurooncol* 2006;76(2):193-200.
  73. Rong Y, Durden DL, Van Meir EG, et al. 'Pseudopalisading' necrosis in glioblastoma: a familiar morphologic feature that links vascular pathology, hypoxia, and angiogenesis. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006;65(6):529-39.
  74. Acker T, Plate KH. Hypoxia and hypoxia inducible factors (HIF) as important regulators of tumor physiology. *Cancer Treat Res* 2004;117:219-48.
  75. Kaur B, Khwaja FW, Severson EA, et al. Hypoxia and the hypoxia-inducible-factor pathway in glioma growth and angiogenesis. *Neuro Oncol* 2005; 7(2):134-53.
  76. Gutman DA, Cooper LA, Hwang SN, et al. MR imaging predictors of molecular profile and survival: multi-institutional study of the TCGA glioblastoma data set. *Radiology* 2013;267(2):560-9.
  77. Zagzag D, Zhong H, Scalzitti JM, et al. Expression of hypoxia-inducible factor 1 alpha in brain tumors: association with angiogenesis, invasion, and progression. *Cancer* 2000;88(11):2606-18.
  78. Plate KH, Scholz A, Dumont DJ. Tumor angiogenesis and anti-angiogenic therapy in malignant gliomas revisited. *Acta Neuropathol.* 2012;124(6):763-75.
  79. Tehrani M, Friedman TM, Olson JJ, et al. Intravascular thrombosis in central nervous system malignancies: a potential role in astrocytoma progression to glioblastoma. *Brain Pathol* 2008;18(2):164-71.
  80. Rong Y, Durden DL, Van Meir EG, et al. 'Pseudopalisading' necrosis in glioblastoma: a familiar morphologic feature that links vascular pathology, hypoxia, and angiogenesis. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006;65(6):529-39.
  81. Rossi ML, Jones NR, Candy E, et al. The mononuclear cell infiltrate compared with survival in high-grade astrocytomas. *Acta Neuropathol* 1989;78(2):189-93.
  82. Otero JJ, Rowitch D, Vandenberg S. OLIG2 is differentially expressed in pediatric astrocytic and in ependymal neoplasms. *J Neurooncol* 2011;104(2):423-38.
  83. Arai H, Ikota H, Sugawara K, et al. Nestin expression in brain tumors: its utility for pathological diagnosis and correlation with the prognosis of high-grade gliomas. *Brain Tumor Pathol* 2012;29(3):160-7.
  84. Takami H, Yoshida A, Fukushima S, et al. Revisiting TP53 Mutations and Immunohistochemistry-A Comparative Study in 157 Diffuse Gliomas. *Brain Pathol* 2015;25(3):256-65.

85. Brat DJ, Ryken TC, Kalkanis SN, et al. The role of neuropathology in the management of progressive glioblastoma: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2014;118(3):461-78.
86. Schittenhelm J, Mittelbronn M, Nguyen TD, et al. WT1 expression distinguishes astrocytic tumor cells from normal and reactive astrocytes. *Brain Pathol* 2008;18(3):344-53.
87. Le Mercier M, Hastir D, Moles Lopez X, et al. A simplified approach for the molecular classification of glioblastomas. *PLoS One* 2012;7(9):e45475.
88. Mayer-Proschel M, Kalyani AJ, Mujtaba T, et al. Isolation of lineage-restricted neuronal precursors from multipotent neuroepithelial stem cells. *Neuron* 1997;19(4):773-85.
89. Suva ML, Rheinbay E, Gillespie SM, et al. Reconstructing and reprogramming the tumor-propagating potential of glioblastoma stem-like cells. *Cell* 2014;157(3):580-94.
90. Brat DJ, Verhaak RG, Aldape KD, et al. Cancer Genome Atlas Research Network Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *N Engl J Med* 2015;372(26):2481-98.
91. Ichimura K, Schmidt EE, Miyakawa A, et al. Distinct patterns of deletion on 10p and 10q suggest involvement of multiple tumor suppressor genes in the development of astrocytic gliomas of different malignancy grades. *Genes Chromosomes Cancer* 1998;22(1):9-15.
92. Fuller GN, Bigner SH. Amplified cellular oncogenes in neoplasms of the human central nervous system. *Mutat Res* 1992;276(3):299-306.
93. Reifenberger G, Liu L, Ichimura K, et al. Amplification and overexpression of the MDM2 gene in a subset of human malignant gliomas without p53 mutations. *Cancer Res* 1993;53(12):2736-9.
94. Killela PJ, Pirozzi CJ, Healy P, et al. Mutations in IDH1, IDH2, and in the TERT promoter define clinically distinct subgroups of adult malignant gliomas. *Oncotarget* 2014;5(6):1515-25.
95. Nonoguchi N, Ohta T, Oh JE, et al. TERT promoter mutations in primary and secondary glioblastomas. *Acta Neuropathol* 2013;126(6):931-7.
96. Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro Oncol* 2012;14 Suppl5:v1-49.
97. Reifenberger G, Weber RG, Rieher V, et al. Molecular characterization of long-term survivors of glioblastoma using genome- and transcriptome-wide profiling. *Int J Cancer* 2014;135(8):1822-31.
98. Ortega A, Nuho M, Walia S, et al. Treatment and survival of patients harboring histological variants of glioblastoma. *J Clin Neurosci* 2014;21(10):1709-13.
99. Martinez-Diaz H, Kleinschmidt-DeMasters BK, Powell SZ, et al. Giant cell glioblastoma and pleomorphic xanthoastrocytoma show different immunohistochemical profiles for neuronal antigens and p53 but share reactivity for class III beta-tubulin. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127(9):1187-91.



100. Galanis E, Buckner JC, Dinapoli RP, et al. Clinical outcome of gliosarcoma compared with glioblastoma multiforme: North Central Cancer Treatment Group results. *J Neurosurg* 1998;89(3):425-30.
101. Tada T, Katsuyama T, Aoki T, et al. Mixed glioblastoma and sarcoma with osteoid-chondral tissue. *Clin Neuropathol* 1987;6(4):460-3.
102. Reis RM, Könü-Lebleblicioglu D, Lopes JM, et al. Genetic profile of gliosarcomas. *Am J Pathol* 2000;156(2):425-32.
103. Horiguchi H, Hirose T, Kannuki S. Gliosarcoma: an immunohistochemical, ultrastructural and fluorescence in situ hybridization study. *Pathol Int* 1998;48(8):595-602.
104. Schuss P, Ulrich CT, Harter PN, et al. Gliosarcoma with bone infiltration and extracranial growth: case report and review of literature. *J Neurooncol* 2011;103(3):765-70.
105. Rodriguez FJ, Scheithauer BW, Giannini C, et al. Epithelial and pseudoepithelial differentiation in glioblastoma and gliosarcoma: a comparative morphologic and molecular genetic study. *Cancer* 2008;113(10):2779-89.
106. Tanaka S, Nakada M, Nobusawa S, et al. Epithelioid glioblastoma arising from pleomorphic xanthoastrocytoma with the BRAF V600E mutation. *Brain Tumor Pathol* 2014;31(3):172-6.
107. Kleinschmidt-DeMasters BK, Alassiri AH, Birks DK, et al. Epithelioid versus rhabdoid glioblastomas are distinguished by monosomy 22 and immunohistochemical expression of INI-1 but not daudin 6. *Am J Surg Pathol* 2010;34(3):341-54.
108. Lai A, Kharbanda S, Pope WB, et al. Evidence for sequenced molecular evolution of IDH1 mutant glioblastoma from a distinct cell of origin. *J Clin Oncol* 2011;29(34):4482-90.
109. Liu XY, Gerges N, Korshunov A, et al. Frequent ATRX mutations and loss of expression in adult diffuse astrocytic tumors carrying IDH1/IDH2 and TP53 mutations. *Acta Neuropathol* 2012;124(5):615–25.
110. Leibel SA, Scott CB, Loeffler JS. Contemporary Approaches to the treatment of Malignant Gliomas With Radiation Therapy. *Seminars in Oncology* 1994;21(2):198-21.
111. Stupp R, Gander M, Leyvraz S, et al. Current and future developments in the use of temozolomide for the treatment of brain tumours. *Lancet Oncol* 2001;2:552-60.
112. Combs SE, Rieken S, Wick W, et al. Prognostic significance of IDH1 and MGMT in patients with glioblastoma: One step forward, and one step back? *Radiation Oncology* 2011;6:115.
113. Capper D, Weissert S, Balss J, et al. Characterization of R132H mutation-specific IDH1 antibody binding in brain tumors. *Brain Pathology* 2010;20(1):245–54.
114. SongTao Q, Lei Y, Si G, et al. IDH mutations predict longer survival and response to temozolomide in secondary glioblastoma. *Cancer science* 2012;103:269-73.
115. Polivka J, Polivka J Jr., Rohan V, et al. Isocitrate dehydrogenase-1 mutations as prognostic biomarker in glioblastoma multiforme patients in West Bohemia. *BioMed Res Int* 2014;2014:735659.

116. Mandel JJ, Cachia D, Liu D, et al. Impact of IDH1 mutation status on outcome in clinical trials for recurrent glioblastoma. *J Neurooncol* 2016;129:147-54.
117. Johannessen AL, Torp SH. The Clinical Value of Ki-67/MIB-1 Labeling Index in Human Astrocytomas. *Pathology Oncology Research* 2006;12:3
118. Hsu DW, Louis DN, Efrid JT, et al. Use of MIB-1 (Ki-67) immunoreactivity in differentiating grade II and grade III gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997;56:857-65.
119. Eneström S, Vavruch L, Frånlund B, et al. Ki-67 antigen expression as a prognostic factor in primary and recurrent astrocytomas. *Neurochir* 1998;44:25-30.
120. Di Nishizaki T, Harada K, et al. Proliferative potentials of glioma cells and vascular components determined with monoclonal antibody MIB-1. *J Exp Clin Canc Res* 1997;16:389-94.
121. McKeever PE, Ross DA, Strawderman MS, et al. A comparison of the predictive power for survival in gliomas provided by MIB-1, bromodeoxyuridine and proliferating cell nuclear antigen with histopathologic and clinical parameters. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997;56:798-805.
122. Bredel M, Piribauer M, Marosi C. High expression of DNA topoisomerase IIa and Ki-67 antigen is associated with prolonged survival in glioblastoma patients. *Eur J Cancer* 2002;38:1343-7.
123. Rodriguez-Perreira C, Suarez-Penaranda JM, Vazquez-Salvado M, et al. Value of MIB-1 labelling index (LI) in gliomas and its correlation with other prognostic factors. *J Neurosurg Sci* 2000;44(4):203-10.
124. Hobbs J, Nikiforova MN, Fardo DW, et al. Paradoxical relationship between the degree of EGFR amplification and outcome in glioblastomas. *Am J Surg Pathol* 2012;36(8):1186-93.
125. Pinter F, Papay J, Almasi A, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) high gene copy number and activating mutations in lung adenocarcinomas are not consistently accompanied by positivity for EGFR protein by standard immunohistochemistry. *J Mol Diagn* 2008;10:160-8.
126. Miller CR, Dunham CP, Scheithauer BW, et al. Significance of necrosis in grading of oligodendroglial neoplasms: a clinicopathologic and genetic study of newly diagnosed high-grade gliomas. *J Clin Oncol* 2006;24(34):5419-26.
127. Van den Bent MJ, Carpentier AF, Brandes AA, 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):2715-22.
128. Brooks WH, Markesbery WR, Gupta GD, et al. Relationship of Lymphocyte Invasion and Survival of Brain Tumor Patients. *Ann Neurol* 1978;4:219-24.

129. Ahmadipour Y, Jabbarli R, Oliver Gembruch O, et al. Impact of Multifocality and Molecular Markers on Survival of Glioblastoma. *World Neurosurg* 2019;122:e461-6.
130. Arvold ND, Cefalu M, Wang Y, et al. Comparative effectiveness of radiotherapy with vs. without temozolomide in older patients with glioblastoma. *J Neurooncol* 2017;131:301–11.
131. Franceschi E, Depenni R, Paccapelo A, et al. Which elderly newly diagnosed glioblastoma patients can benefit from radiotherapy and temozolomide? A PERNO prospective study. *J Neurooncol* 2016;128:157–62.
132. Perry JR, Laperriere N, O’Callaghan CJ, et al. Short-course radiation plus temozolomide in elderly patients with glioblastoma. *N Engl J Med* 2017;376:1027–37.



## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tezimin hazırlanması s¼recinde bilgi ve deneyimlerini benimle paylaŐan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Şahsine Tolunay'a, her konuda desteği için anabilim dalı baŐkanımız Prof. Dr. lviye YALÇINKAYA'ya, eğitimim s¼resi boyunca tec¼belerinden faydalanma olanağı bulduğum t¼m değerli hocalarıma, tezime olan katkılarından dolayı Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda g¼revli AraŐ. G¼r. Ali Toprak ve Giresun Üniversitesi İstatistik B¼l¼m¼'nde g¼revli Dr. Öğr. Üyesi Ali Zafer Dalar'a, birlikte çalıŐmaktan mutluluk duyduğum baŐta Seçil Hasdemir olmak üzere t¼m asistan arkadaşlarıma ve t¼m Uludağ patoloji ailesine teŐekk¼r ederim.

Ayrıca, pozitif d¼Ő¼nceleriyle ve destekleriyle her zaman yanımda olan, varlıklarıyla beni mutlu eden kuzenlerim Mehmet Ali Akyol, Sevim Akyol, zge zcan'a; arkadaşlarım Merve Yıldırım, Ebru alıŐkan'a ve bug¼ne gelmemde en çok emeği geçen canım annem Dursel Kaynak'a sonsuz teŐekk¼r ederim.

## ÖZGEÇMİŞ

14.04.1990 yılında Muğla'da doğdum. İlköğretimimi Güllük İlköğretim Okulu'nda; lise eğitimimi Milas Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 2008 yılında başladığım İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2010 yılında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesine geçiş yaptım ve 2015 yılında mezun oldum. 2016 yılının Şubat ayında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda başladığım uzmanlık eğitimime devam etmekteyim.

