

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ PATOLOJİ ANABİLİM
DALINDA 2005-2016 YILLARI ARASINDA TANI ALAN GLİAL TÜMÖRLERİN
DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ (WHO) 2016 SINIFLAMASI IŞIĞINDA
DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Nilay Bakoğlu

Trabzon 2017

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ PATOLOJİ ANABİLİM
DALINDA 2005-2016 YILLARI ARASINDA TANI ALAN GLİAL TÜMÖRLERİN
DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ (WHO) 2016 SINIFLAMASI İŞİĞİNDA
DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Nilay Bakoğlu

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Emel ÇAKIR

Trabzon 2017

ÖNSÖZ

Tez yazım sürecinde, elinden gelen fedakarlığı gösteren, sosyal hayatımda da paylaşımlarıyla önemli bir yere sahip olan değerli tez danışman hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Emel ÇAKIR'a

İhtisas eğitimim sürecinde bilgi ve deneyimlerini paylaşan, bu meslekte ileriye gitmemi sağlayan değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Yavuz ÖZORAN, Sayın Prof. Dr. Kadriye YILDIZ, Sayın Prof. Dr. Havvanur TURGUTALP, Sayın Prof. Dr. Ümit ÇOBANOĞLU, Sayın Prof. Dr. Şafak ERSÖZ, Sayın Doç. Dr. Sevdegül MUNGAN, Sayın Yrd. Doç. Dr. İsmail SAYĞIN ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Mustafa Emre ERCİN'e,

Asistanlığım boyunca her zaman yanımda olan, bu süreci birlikte keyiflice geçirmemi sağlayan sevgili asistan arkadaşlarım Sümeyra HAS, Hasan DİNDAR, Göksu YAVUZ ABDİOĞLU, Zeynep SAĞNAK, Nuray YAĞIŞ, Esmâ ÇINAR, Emine ÇEŞMECİOĞLU, Gizem TEOMAN ve Zeynep TÜRKMEN USTA'ya, teknisyen ve sekreterlerimize,

Desteklerini esirgemeyen, birlikte zaman geçirmeyi çok sevdiğim arkadaşlarım, Mehmet Akif BİLGİN, Ceren AYGÜN, Samet ÇAKIROĞLU, Melike ÖZTÜRK, Tuğra Sueda TILKİ ve Derya ATALAY'a

Öğrencilik hayatımın başkahramanları Özgür İKİZ ve Ömür ALBAYRAK'a,

Bugünlere gelmemde çok emeği olan sevgili ilkokul öğretmenim Gülten ALKAN'a,

Hiçbir şeye değişmeyeceğim, sevginin vücut bulmuş hali annem Ayla BAKOĞLU'na, dünyaya bakış açımı değiştiren, hep birşeyler öğrendiğim babam Necati BAKOĞLU'na, yaşama amacım, herşeyim kardeşim Işıl BAKOĞLU'na,

Teşekkür ederim.

ÖZET

Beyin tümörleri içinde en sık görülen tümör grubu glial tümörlerdir. Glial tümörler 2007 WHO sınıflaması oluşturulduğunda histomorfolojik özelliklerine göre sınıflandırılıp raporlanıyordu. 2016'da yapılan yeni sınıflama ile bu tümörlerin histolojik özelliklerine ek olarak genetik özelliklerine de bakılması gerektiği vurgulanmış; bu özelliklere bakılarak yapılan sınıflama ve tanımlamalarda hastalarda prognoz açısından önemli gelişmeler elde edilmiştir.

Beyin tümörleri arasında sık görülen bir grubu oluşturması ve yeni bir sınıflama yapılmış olması; bizde, hastanemizdeki glial tümörleri retrospektif değerlendirme isteği yaratmıştır. Biz 2016 WHO sınıflamasının getirdiği yenilikleri her bir glial tümör grubu için derledik; yeni sınıflamalar eşliğinde tüm glial tümörleri tekrar gruplayıp, moleküler çalışmaların yapılmadığı vakalar olarak “sınıflandırılmayan” (NOS) grubuna dahil ettik; bu sayede ilerideki çalışmalar için bir veri tabanı oluşturmak istedik.

Çalışmamız 2005-2016 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı'ndaki glial tümör vakalarının incelenmesinden oluşmaktadır. Çalışmamızda tüm vakalar retrospektif olarak değerlendirilerek; cinsiyet, yaş, yerleşim yeri, histolojik alt tip ve histolojik grade gibi demografik verilere ulaşılmıştır. Bu verilere göre toplam 395 glial tümör vakası saptanmıştır. Tüm histolojik alt tipler arasında en sık görülen tip 235 vaka ile glioblastomdur. Çalışmamızda tüm glial tümörlerde %56,5'luk oranla erkek baskınlığı dikkati çekmiştir. Tümörlerde ortalama yaş 48,21; ortanca yaş 50'dir. En sık görülen yerleşim yeri frontal lobdur. Tüm glial tümörler arasında en sık görülen histolojik Grade IV'tür.

Sonuç olarak istatistiksel analizler sonrası çalışma sonuçlarımız, demografik veriler açısından literatürle uyumlu bulunmuştur. 2016 WHO sınıflamasının getirdiği yenilikleri bilerek, ileride yapılacak araştırmalar için temel oluşturmak adına, verilerin bir kaynak olarak arşivde yer almasının tip tayini için yapılmak istenen moleküler çalışmalarda kolaylık sağlayacağı düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Santral sinir sistemi, 2016 WHO, Glial Tümörler

SUMMARY

The most-frequently observed ones among brain tumors are the glial tumors. Glial tumors were classified and reported according to their histomorphological properties when 2007 WHO Classification was formed. With the new classification made in 2016, it was emphasized that the genetic properties of these tumors should also be investigated as well as their histological properties; and in classification and definitions made by considering these properties, important developments were observed in patients in terms of prognosis.

Glial tumors being the most-frequently observed ones and a new classification made us to re-investigate the glial tumors in our hospital in a retrospective manner. We collected the improvement brought by 2016 WHO Classification for each glial tumor group, and we regrouped all the glial tumors in the light of the new classification, and included them in the "Not Otherwise Specified" (NOS) group as the cases in which molecular studies were not assessed. By doing so, we wanted to create a database for future studies.

Our study was conducted in 2005-2016 at Karadeniz Teknik University, Faculty of Medicine Hospital, Pathology Department and included the glial tumor cases. All the cases were investigated retrospectively in our study and the demographical data such as gender, age, location, histological sub-type, and histological grade were recorded. According to these data, a total of 395 glial tumor cases were detected. The most frequently observed types among all the histological sub-types were the glioblastoma with 235 cases. The male dominance attracted attention in our study with a rate of 56,5%. The mean age in the tumor was 48,21; and the median age was 50. The most-frequently site was the frontal lobe. The Histological Grade IV was the most frequent one among all the glial tumors.

As a conclusion, our results were found to be consistent with the demographical data in the statistical analyses. It has been considered that knowing the improvement brought by the 2016 WHO Classification will create a basis for future studies; and if the data were included in the archives, it would facilitate future molecular studies that will be conducted to define the types.

Key words: Central Nervous System, 2016 WHO, Glial Tumors

ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ

Dr. Nilay BAKOĞLU

30.05.1987 tarihinde Rize/Pazar’ da doğdu. İlkokulu Balıkesir Dumlupınar İlköğretim Okulu’ nda, orta öğrenimini Acıbadem 60. Yıl Anadolu İlköğretim Okulu’nda tamamladı. Liseyi Ümraniye Lisesi’ nde okudu. 2006 yılında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi’ ni kazandı ve 2012 yılında tıp doktoru olarak mezun oldu. 2012 yılı kasım ayında 2 ay süre ile Erzurum Tekman Devlet Hastanesi Acil Servisi’ nde pratisyen hekim olarak görev yaptı. 12 Ağustos 2013 tarihinde Trabzon Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı’ nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladı. Trabzon Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı’ nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya devam etmektedir.

İletişim Bilgileri: bakoglunilay@gmail.com / 05053203434

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	iv
SUMMARY	iii
ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ	iv
KISALTMALAR.....	viii
GRAFİKLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
RESİMLER DİZİNİ	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Sınıflama	3
2.2. Santral Sinir Sistemi Tümörlerinin Anatomik Yerleşimi.....	7
2.3. Embriyoloji	8
2.4. Epidemiyoloji.....	8
2.5. Etiyoloji.....	9
2.6. Derecelendirme	10
2.7. Genetik.....	12
2.8 Diffüz Astrositik ve Oligodendroglial Tümörler	14
2.8.1.Giriş	14
2.8.2.Diffüz Astrositom, IDH Mutant (WHO Grade II)	16
2.8.3. Diffüz Astrositom, IDH Wild Tip (WHO Grade II)	18
2.8.4. Diffüz Astrositom, NOS (WHO Grade II).....	18
2.8.5. Anaplastik Astrositom, IDH Mutant (WHO Grade III)	18
2.8.6. Anaplastik Astrositom, IDH Wild Tip (WHO Grade III)	19
2.8.7. Anaplastik Astrositom, NOS (WHO Grade III).....	19
2.8.8.Glioblastom, IDH Wild Tip (WHO Grade IV)	19

2.8.10. Glioblastom, IDH Mutant (WHO Grade IV)	22
2.8.11. Glioblastom, NOS (WHO Grade IV).....	22
2.8.12. Oligodendrogliom, IDH Mutant ve 1p/19q Kodelesyonlu (WHO Grade II)	22
2.8.13. Oligodendrogliom, NOS (WHO Grade II).....	23
2.8.14. Anaplastik Oligodendrogliom, IDH-Mutant ve 1p/19q-Kodelesyonlu (WHO Grade III)	24
2.8.15. Anaplastik Oligodendrogliom, NOS (WHO Grade III)	24
2.8.16. Oligoastrozitom, NOS (WHO Grade II)	25
2.8.17. Anaplastik Oligoastrozitom, NOS (WHO Grade III).....	26
2.8.18. Diffüz Orta Hat Gliomu, H3 K27M-Mutant (WHO Grade IV).....	26
2.9. Diğer Astroitik Tümörler.....	27
2.9.1. Pilositik Astrozitom (WHO Grade I)	27
2.9.2. Subependimal Dev Hücreli Astrozitom (WHO Grade I)	29
2.9.3. Pleomorfik Ksantoastrozitom (WHO Grade II)	30
2.9.4. Anaplastik Pleomorfik Ksantoastrozitom (WHO Grade III)	31
2.10. Ependimal Tümörler	31
2.10.1. Subependimom (WHO Grade I)	31
2.10.2. Miksopapiller Ependimom (WHO Grade I)	32
2.10.3. Ependimom (WHO Grade II)	32
2.10.4. Ependimom, RELA Füzyon Pozitif.....	33
2.10.5. Anaplastik Ependimom (WHO Grade III).....	33
2.11. Diğer Gliomlar	34
2.11.1. 3. Ventrikülün Kordoid Gliomu (WHO Grade II)	34
2.11.2. Anjiosentrik Gliom (WHO Grade I)	34
2.11.3. Astroblastom.....	34
4.BULGULAR	37
4.1. Glial Tümörlerin Histolojik Alt Tiplerine Göre Dağılımı.....	37
4.2. Glial Tümörlerin Cinsiyete Göre Dağılımı	49
4.3. Glial tümörlerin yaşa göre dağılımı	53
4.4. Glial Tümörlerin Yerleşim Yerlerine Göre Dağılımı.....	60
4.5. Glial Tümörlerin Histolojik Derecelerine (Grade) Göre Dağılımı.....	62
5. TARTIŞMA	63
5.1. Histolojik Alt Tip.....	63

5.2. Cinsiyet	64
5.3. Yaş	65
5.4. Yerleşim.....	67
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	70
7. KAYNAKLAR.....	72



KISALTMALAR

SSS: Santral Sinir Sistemi
WHO: Dünya Sağlık Örgütü
MR: Manyetik Rezonans Görüntüleme
BT: Bigisayarlı Tomografi
HE: Hematoksilen Eozin
PA: Pilositik Astrositom
AA: Anaplastik Astrositom
GB: Glioblastom
OG: Oligodendrogliom
MB: Medulloblastom
GFAP: Glial Fibriler Asidik Protein
BBA: Büyük Büyütme Alanı
MIB-1 (Ki 67): Proliferasyon indeksi
EMA: Epitelyal Membran Antijeni
NOS: Sınıflandırılmayan
IDH: İzositrat Dehidrogenaz
TSC1-2: Tuberoskleroz Kompleksi 1-2
PTEN: Fosfataz ve Tensin Homolog Proteini
EGFR: Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü
MGMT: Metil-Guanin Metil Transferaz
LOH: Heterozigosite Kaybı
MAPK: Mitojen Aktif Protein Kinaz
IDH: İzositrat Dehidrogenaz
TERT: Telomeraz Revers Transkriptaz

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1: Tüm glial tümörlerin 4 ana grupta dağılımı

Grafik 2: Diffüz astrositik ve oligodendrogliyal tümörlerin histolojik alt tiplerine göre dağılımı

Grafik 3: Ependimal tümörlerin histolojik alt tiplerine göre dağılımı

Grafik 4: Histolojik alt tiplere göre kadın erkek sayıları

Grafik 5: Ana histolojik gruplara göre kadın erkek yüzdeleri

Grafik 6: Tüm glial tümör vakalarının 20 yaş altı, 20-39 yaş arası ve 39 yaş üstüne göre dağılımı

Grafik 7: 20 yaş altı glial tümörlerin histolojik alt tiplerine göre dağılımı

Grafik 8: 20-39 yaş aralığındaki glial tümörlerin histolojik alt tiplerine göre dağılımı

Grafik 9: 39 yaş üstü glial tümörlerin histolojik alt tiplerine göre dağılımı

Grafik 10: Histolojik alt tiplere göre 50 yaş altı ve 50 yaş üstü sayıları

Grafik 11: Tüm glial tümörlerin yerleşim yerine göre dağılımı

Grafik 12: Glial tümörlerin histolojik derecelerine (Grade) göre değerlendirilmesi

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Santral sinir sistemi glial tümörlerinin WHO 2007 sınıflaması

Tablo 2: Santral sinir sistemi glial tümörlerinin WHO 2016 sınıflaması

Tablo 3: Glial tümörlerde WHO 2016 derecelendirmesi (Grade)

Tablo 4: Pratikte kullanılan moleküler parametreler

Tablo 5: Tüm glial tümörlerde histolojik alt tipler, vaka sayıları ve yüzdeleri

Tablo 6: Tüm histolojik alt tiplere göre kadın erkek dağılımı

Tablo 7: Ana histolojik tiplerde minimum, maksimum yaş, ortalama ve ortanca yaş değerleri

Tablo 8: Histolojik alt tiplerde vaka sayısı, minimum, maksimum yaş, ortalama ve ortanca yaş değerleri

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Glial ve non-glial tümörlerin sıklıkla görüldüğü yerleşim yerleri

Şekil 2: Diffüz infiltratif gliomlarda IDH1 ve IDH2 genindeki yürütücü mutasyonlara göre gruplama



RESİMLER DİZİNİ

- Resim 1: Diffüz Astrositom (H&E; x400)
- Resim 2: Anaplastik astrositom (H&E; x200)
- Resim 3: Glioblastom (H&E; x400)
- Resim 4: Oligodendrogliom (H&E; x400)
- Resim 5: GFAP pozitiliği, Diffüz Astrositom (x200)
- Resim 6: ATRX pozitifliği, Glioblastom, IDH wild tip (x100)
- Resim 7: ATRX ekspresyon kaybı, Glioblastom, IDH mutant (x100)
- Resim 8: Olig-2 (x100)
- Resim 9: IDH1 (x100)
- Resim 10: Anaplastik oligodendrogliom (H&E; x200)
- Resim 11: Piloitik astrositom (H&E; x200)
- Resim 12: Pleomorfik ksantoastrositom (H&E; x400)
- Resim 13: Subependimom (H&E; x400)
- Resim 14: Miksopapiller ependimom (H&E; x200)
- Resim 15: Ependimom (H&E; x200)
- Resim 16: Anaplastik ependimom (H&E; x200)

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Beyin tümörleri içinde en sık görüleni glial tümörlerdir. Glial tümörlerin %20'si düşük dereceli glial tümörlerdir (1). En sık görülen glial tümör glioblastomdur (2).

Beyin tümörlerinin sınıflaması neredeyse bir yüzyıl boyunca farzedilen hücre orijinleriyle mikroskopik benzerliklerine dayanan histomorfolojik özelliklerine göre belirleniyordu. Bu benzerlikler H&E boyalı kesitlerin ışık mikroskopik görünümü, immünohistokimyasal ekspresyonları ve elektron mikroskopik görünümüyle karakterizedydi. 2007 WHO (Dünya Sağlık Örgütü) sınıflaması glial tümörleri klinik olarak benzer veya ayrı olmasına bakmaksızın fenotipine göre oligodendroglial veya astrositik olarak gruplamaktaydı (3). Geçtiğimiz 2 dekatta yapılan genetik çalışmalar bu tümörlerin daha iyi anlaşılıp sınıflanmasına katkıda bulunmuştur (4).

WHO derecesi, histolojik görünüme dayanmakla birlikte, tahmini tedavi cevabını ve klinik gidişi gösteren kriterlerden biridir. Diğer kriterler; klinik bulgular (hasta yaşı, performans durumu ve tümör lokalizasyonu), radyolojik görünümü (kontrast tutulumu), cerrahi rezeksiyonun genişliği, proliferasyon indeksi değerleri ve genetik değişikliklerdir. Genetik profilin önemi artmaktadır. Çünkü bazı genetik değişikliklerin (örneğin diffüz gliomlardaki IDH mutasyonu) önemli prognostik anlamı olduğu bulunmuştur.

2016 WHO sınıflaması beyin tümörlerini yalnızca ışık mikroskopi bulgularıyla değil, moleküler çalışmalalarla birlikte sınıflandırmıştır. WHO santral sinir sistemi tümörleri sınıflandırma kriterlerine göre, gliomlar diffüz astrositik ve oligodendroglial tümörler, diğer astrositik tümörler, ependimal tümörler ve diğer gliomlar olarak gruplandırılmıştır (5).

Moleküler çalışmalar olarak pratikte kullanılan; oligodendrogliomlar için

kromozom 1p/19q kombine delesyonu; anaplastik astrositom ve glioblastomlar için MGMT promotör hipermetilasyonu, diffüz astrositik ve oligodendrogliomlar için IDH1 ve IDH2 mutasyonları, pilositik astrositomlar için BRAF aberasyonlarıdır (6).

Moleküler çalışmaların yapılamadığı durumlarda veya yapıp anlamlı sonuç bulunamadığı durumlarda tanı sınıflandıralamayan (NOS) olarak kabul edilmiştir (5).

Biz 2005-2016 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ndeki glial tümör tanılı vakaları 2016 WHO sınıflamasına göre retrospektif olarak değerlendirip, ilerideki çalışmalara katkı sağlaması amacıyla bir kaynak oluşturmayı hedefledik.



2. GENEL BİLGİLER

2.1.Sınıflama

Beyin tümörleri sınıflaması şimdiye kadar ışık mikroskopi incelemesi altında hematoxilen-eozin kesitleri, immünohistokimyasal boyanma özellikleri ve elektron mikroskopik bulgularına göre, histolojik özelliklerine dayanarak yapıyordu. 2007 WHO sınıflaması, yayınlandığı zaman, bulunan genetik özellikler neoplazmi tanımlamak için yeterli olmadığından, sadece histolojik özelliklerine göre sınıflamayı içermektedir. 2016 WHO sınıflaması bu eski geleneği yıkmış ve diffüz gliomlar sınıflamasına moleküler parametreleri koymuştur (5).

2016 WHO sınıflamasına göre glial tümörler, diffüz astrositik ve oligodendrogliyal tümörler, diğer astrositik tümörler, ependimal tümörler, diğer gliomlar olmak üzere 4 ana başlık altında toplanmıştır (5).

Diffüz astrositik ve oligodendrogliyal tümörler; diffüz astrositom, anaplastik astrositom, glioblastom, diffüz orta hat gliomu, oligodendrogliom, anaplastik oligodendrogliom, oligoastrositom ve anaplastik oligoastrositom olarak alt başlıklara ayrılmıştır (5).

Diffüz astrositomlar IDH mutant, IDH wild tip ve başka türlü sınıflandırılmayan (NOS) olmak üzere 3'e ayrılmış; 'gemistositik astrositom' diffüz astrositomun alt başlığı olarak belirtilmiştir (5).

Aynı şekilde anaplastik astrositom ve glioblastom da IDH mutasyonuna göre sınıflandırılmıştır. Dev hücreli glioblastom, gliosarkom ve 2007 WHO sınıflamasında bulunmayan 'epiteloid glioblastom' glioblastomun alt tipleri olarak tanımlanmıştır (5).

Diffüz orta hat gliomu H3 K27M mutant olarak belirtilmiştir. Oligodendrogliom ve anaplastik oligodendrogliomlar IDH mutant ve 1p/19q kodelesyonlu olarak ve NOS olarak 2 kategoriye ayrılmıştır (5).

Oligoastrositom ve anaplastik oligoastrositomlar NOS olarak tanımlanmıştır (5).

Diğer astrositik tümörler pilositik astrositom, subependimal dev hücreli astrositom, pleomorfik ksantoastrositom ve 2007 WHO sınıflamasında bulunmayan anaplastik pleomorfik ksantoastrositom olmak üzere 4 alt gruba ayrılmıştır (5).

Ependimal tümörler subependimom, miksopapiller ependimom, ependimom, ependimom RELA füzyon pozitif ve anaplastik ependimom olmak üzere 5 gruba ayrılmıştır. Ependimom ise papiller, berrak hücreli ve tanisitik ependimom olarak 3 alt grupta tanımlanmış, WHO 2007 sınıflamasındaki 'sellüler tip' kaldırılmıştır (5).



Tablo 1. Santral sinir sistemi glial tümörlerinin WHO 2007 sınıflaması (3)

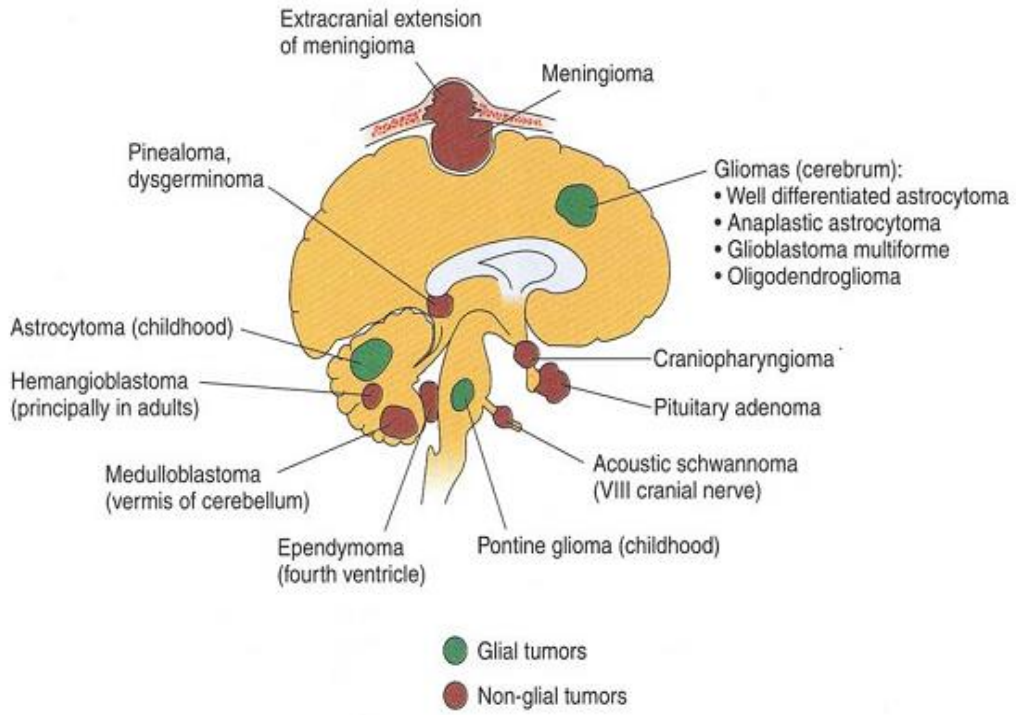
Astroitik tümörler
Pilositik astrositom
Pilomiksoid astrositom
Pleomorfik ksantoastroitom
Diffüz astrositom
Anaplastik astrositom
Glioblastom
Dev hücreli glioblastom
Gliosarkom
Gliomatozis serebri
Oligodendrogial tümörler
Oligodendrogliom
Anaplastik oligodendrogliom
Oligoastroitom
Anaplastik oligoastroitom
Ependimal tümörler
Subependimom
Miksopapiller ependimom
Ependimom
Anaplastik ependimom
Koroid pleksus tümörleri
Diğer nöroepitelyal tümörler
Astroblastom
3. ventrikülün kordoid gliomu
Anjiosentrik gliom

Tablo 2. Santral sinir sistemi glial tümörlerinin WHO 2016 sınıflması (5)

Difüz astrositik ve oligodendroglial tümörler
Diffüz astrositom, IDH mutant Gemistositik astrositom, IDH mutant
Diffüz astrositom, IDH wild tip
Diffüz astrositom, NOS
Anaplastik astrositom, IDH mutant
Anaplastik astrositom, IDH wild tip
Anaplastik astrositom, NOS
Glioblastom, IDH wild tip
Dev hücreli glioblastom Gliosarkom Epiteloid glioblastom*
Glioblastom, IDH mutant
Glioblastom, NOS
Diffüz orta hat gliomu, H3 K27M mutant
Oligodendrogliom, IDH mutant ve 1p/19q kodelesyonlu
Anaplastik oligodendrogliom, NOS
Oligoastrositom, NOS
Anaplastik oligoastrositom, NOS
Diğer astrositik tümörler
Pilositik astrositom Pilomiksoid astrositom
Subependimal dev hücreli astrositom
Pleomorfik ksantoastrositom
Anaplastik pleomorfik ksantoastrositom*
Ependimal tümörler
Subependimom
Miksopapiller ependimom
Ependimom Papiller ependimom

Berrak hücreli ependimom
Tanisitik ependimom
Ependimom, RELA füzyon pozitif*
Anoplastik ependimom
Diğer gliomlar
3. ventrikülün kordoid gliomu
Anjiosentrik gliom
Astroblastom

2.2. Santral Sinir Sistemi Tümörlerinin Anatomik Yerleşimi



Şekil 1. Glial ve non-glial tümörlerin sıklıkla görüldüğü yerleşim yerleri (7).

2.3. Embriyoloji

Embriyoyu oluşturan ektoderm, mezoderm ve endoderm tabakalarından, döllenme sonrası 3. hafta sonunda, ektoderm hücrelerinin çoğalması ile nöral plak oluşur ve sinir sistemi buradan meydana gelir. Nöral plağın ortasındaki çöküntüden sulkus nöralis ve bundan da nöral tüp gelişmektedir. Ektodermden ayrılıp kapanan nöral tüp tek sıralı silindirik epitelle döşeli olup, buradan nöral ve glial elemanlar (ependimal hücreler, oligodendrositler, astrositler) gelişmektedir (8).

Beyin dokusu nöronlardan oluşur. Nöronlar özel bir destek dokusu görevi gören glial hücreler ve mikroglialar içindedir. Glial hücreler astrosit ve oligodendrositlerden oluşur. Astrositler protoplazmik (gemistositik) astrositler ve fibröz astrositler olmak üzere iki morfolojik gruba ayrılmakta; protoplazmik astrositler gri cevherde bulunurken, fibröz astrositler beyaz cevherde daha yoğun olarak bulunmaktadır. Oligodendrositler ise gri ve beyaz cevherde yer almaktadır (9).

2.4. Epidemiyoloji

GLOBOCAN 2012 verilerine göre Türkiye’de 2087 yeni santral sinir sistemi tümörlü vaka tespit edilmiştir (10).

Amerika’da 20 yaş üstü en sık görülen kanser prostat ve meme iken, 0-19 yaş aralığında santral sinir sistemi kanserleridir. Santral sinir sistemi tümörlerinin 2008 ve 2012 yılları arasında yıllık insidansı 21.97/100.000’dir. Bu oran 0-19 yaş grubunda 5.57/100.000, 0-14 yaş grubunda 5.37/100.000, 20 yaş üzerinde 28.57/100.000’dir (11)

Santral sinir sistemi tümörlerinin %32.8’i maligndir. Malign tümörlerin %55’i erkeklerde, %45’i kadınlarda görülür. Benign tümörlerin ise %36’sı erkeklerde, %64’ü kadınlarda görülür.

Santral sinir sistemi tümörlerinin en sık yerleşim yeri %36.4’lük oranla meninkslerdir. Geri kalan %19.8’i sırasıyla frontal (%8.5), temporal (%6.3), parietal (%3.9), ve oksipital loblarda (%1.1) görülür.

En sık raporlanan histoloji meningiom (%36.4), sonra sırasıyla pituitar

tümörler (%15.5) ve glioblastomdur (%15.1).

Santral sinir sistemi malign tümörlerinde en sık görülen histoloji glioblastomdur (%46.1).

Tüm santral sinir sistemi tümörlerinin %27'si olan gliomlar, bu gruptaki malign tümörlerin % 80'ini oluşturmaktadır.

Gliomların çoğu frontal, parietal, temporal ve oksipital loblarda bulunur; az bir kısmı ise beyin dışında lokalizedir. Gliomların çoğunu %55.1 ile glioblastomlar oluşturur.

Glioblastom tüm beyin tümörlerinin %15.1'i, primer beyin malign tümörlerinin %46.1'idir.

Glioblastom erkeklerde 1,6 kat daha sık görülür (11).

2.5. Etiyoloji

Santral sinir sistemi tümörleri gelişiminde çevresel ve mesleki faktörler etkili bulunmuştur (12).

İyonize radyasyon maruziyetinin meningiom, sarkom ve astrositom için risk faktörü olduğu bilinmektedir (12-13).

Bazı meslekler (fizikçi, itfaiyeci), çevresel karsinojenler ve diyetin (N-Nitrozo bileşikleri) gliom riskini arttırdığı belirlenmiştir. Gliomlar dahil beyin tümörlerinde en kesin çevresel faktör X ışını tedavisidir. TP53 mutasyonu düşük dereceli gliomlarda ve ondan gelişen sekonder glioblastomlarda sık görülmüştür.

Beyin tümörleri Lynch sendromu (TP53 germline mutasyonu), Nörofibromatozis Tip1 (NF1) - Tip 2 (NF2) ve Turkot sendromu (APC ve hMLH1/hPMS2 germline mutasyonu) gibi herediter hastalıklarla da ilişkili bulunmuştur (14).

2.6. Derecelendirme

Neoplazinin biyolojik davranışını belirleyen histolojik derecelendirme, spesifik kemoterapi protokolü ve adjuvan radyasyon tedavilerinde anahtar role sahiptir (15).

Grade I tümörler düşük proliferatif potansiyeli ve cerrahi rezeksiyon sonrası kür olasılığı olan tümörlerdir. Grade II tümörler infiltratiftir ve genellikle rekürrens gösterirler. Grade III tümörler nükleer atipi ve mitotik aktiviteyle karakterli aşikar malign tümörlerdir. Grade IV tümörler sitolojik malign, belirgin mitotik aktif ve nekroz içeren tümörlerdir (15).

2016 WHO santral sinir sistemi tümörleri sınıflandırma sisteminde Grade I ve Grade II gliomlar düşük dereceli, Grade III ve Grade IV gliomlar ise yüksek dereceli tümörler olarak kabul edilirler (15).

Grade II düşük dereceli diffüz gliomlar, malign progresyon göstererek Grade III anaplastik gliomlara ve Grade IV glioblastoma dönüşebilirler (16).

Tablo 3. Glial tümörlerde WHO 2016 gradelemesi (5):

Diffüz astrositik ve oligodendroglial tümörler	Grade
Diffüz astrositom, IDH mutant	II
Anaplastik astrositom, IDH mutant	III
Glioblastom, IDH wild tip	IV
Glioblastom, IDH mutant	IV
Diffüz orta hat gliom, H3K27M-mutant	IV
Oligodendrogliom, IDH mutant ve 1p/19q kodelasyonu	II
Anaplastik oligodendrogliom, IDH mutant ve 1p/19q kodelasyonu	III
Diğer astrositik tümörler	
Pilositik astrositom	I
Subependimal dev hücreli astrositom	I
Pleomorfik ksantoastrositom	II
Anaplastik pleomorfik ksantoastrositom	III
Ependimal tümörler	
Subependimom	I
Miksopapiller ependimom	I
Ependimom	II
Ependimom, RELA füzyon pozitif	II veya III
Anaplastik ependimom	III
Diğer gliomlar	
Anjiosentrik gliom	I
3. ventrikülün kordoid gliomu	II

2.7. Genetik

Gliomlar belirli genetik değişiklikler sonucu oluşurlar (17). Primer glioblastomlar ile sekonder glioblastomlar farklı genetik yapı sonucu oluşurlar. Primer glioblastomlarda EGFR (epidermal büyüme faktörü reseptörü) ve PTEN (fosfataz ve tensin homolog protein) mutasyonları sıklıkla bulunurken, sekonder glioblastomda IDH ve p53 mutasyonları saptanır (18).

Grade II diffüz astrositom ve oligodendrogliomlar ile Grade III anaplastik oligoastrositom ve Grade IV sekonder glioblastomlarda IDH1 ve IDH2 genlerinde mutasyon vardır (18). Diffüz astrositomlardaki p53 mutasyonu ile oligodendrogliomlardaki 1p/19q kodelesyonları bunlara ek görülen genetik değişikliklerdir (17).

Pratikte kullanılan moleküler parametreler prekürsör hücrelerde IDH 1/2 mutasyonlarıdır. Bununla birlikte oligodendrogliomlarda 1p/19q kodelesyonu (%75), TERT mutasyonu (%70), CIC mutasyonu (%40), FUBP1 mutasyonu (%15) izlenirken; diffüz astrositomlarda TP53 mutasyonu (> %65), ATRX mutasyonu (>%65) izlenmektedir. Sekonder glioblastomlarda LOH 19q (%50), LOH 10q (>%60), TERT mutasyonu (%30) görülmekte olup, primer glioblastomlarda TERT mutasyonu (%70), EGFR amplifikasyonu (%35), TP53 mutasyonu (%30), PTEN mutasyonu (%25) ile LOH 10p (%50) ve LOH 10q (%70) heterozigosite kayıpları görülmektedir. Piloitik astrositomlarda ise BRAF aberasyonları saptanmıştır (5,19) (Tablo4).

Tablo 4. Pratikte kullanılan moleküler parametreler

Glial progenitör hücreler	Glial progenitör hücreler	
	IDH 1/2 mutasyonu	
	↓	↓
TERT mutasyonu (~%70) TP53 mutasyonu (~%30) PTEN mutasyonu (~%25) LOH 10p (~%50) LOH 10q (~%70)	TP53 mutasyonu (>%65) ATRX mutasyonu (>%65)	TERT mutasyonu (~%70) 1p/19q kaybı (>%75) CIC mutasyonu (~%40) FUB1 mutasyonu (~%15)
↓	↓	↓
	Diffüz astrositom	Oligodendrogliom
	Anaplastik astrositom	Anaplastik oligodendrogliom
	↓	
	LOH 19q (~%50) LOH 10q (>%60) TERT mutasyonu (%30)	
	↓	
Glioblastom, IDH wild tip	Glioblastom, IDH mutant	

Tümör hücrelerinde 1. kromozomun kısa kolu (1p) ve 19. kromozomun uzun kolu (19q) ile ilişkili çalışmalar sonucunda 1p delesyonunun oligodendrogliom türlerinde görüldüğü ve kemoterapi tedavisine cevapta olumlu rol oynadığı ortaya çıkmıştır (20).

İleri evre tümörlerde daha sık karşımıza çıkan EGFR etkinliğindeki artışın, rutinde kullanılsa da tanı ve prognozda bir yeri olduğu düşünülmektedir (21).

Yapılan araştırmalarda glial tümörlerde PTEN gen 2 bölgesini içeren 10. kromozomun uzun kolu (10q) kaybının kötü prognoza sebep olduğu görülmüştür. PTEN geni glial hücrelerde tümöral proliferasyonu engeller. PTEN kaybı ve mutasyonlarının özellikle primer glioblastomlarda araştırılması tanı ve prognoz açısından değerlidir (22).

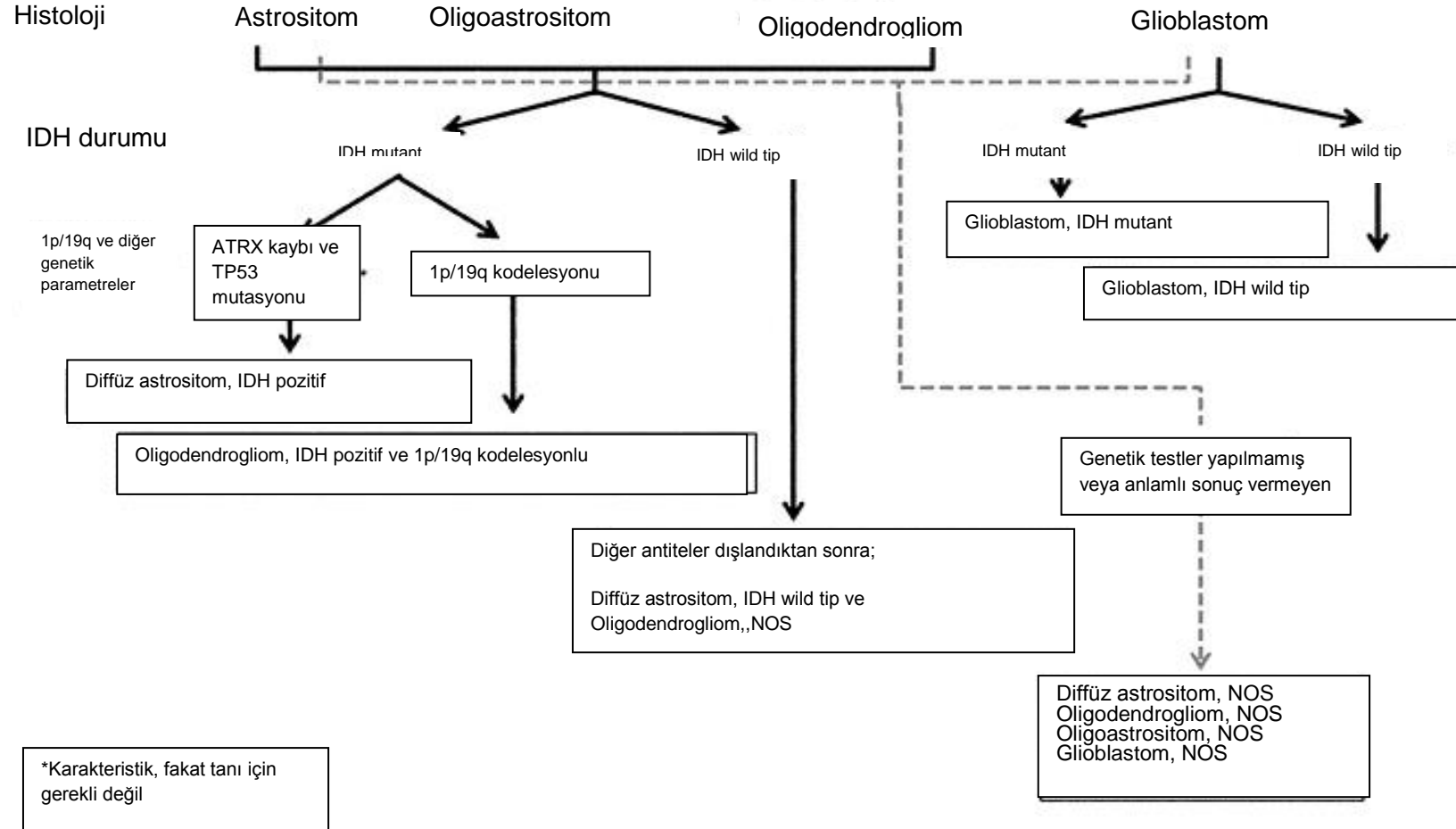
Oligodendrogliomlarda ve bazı glial tümörlerde IDH1 geninde (insan sitozolik NADPH bağımlı izositrat dehidrogenaz 1) 132. kodon nokta mutasyonları izlenmektedir. En sık görülen mutasyon R132H mutasyonlarıdır ve bu mutasyonun ürünü IDH1 proteini, immünohistokimyasal olarak Grade II ve Grade III glial tümörler ile Grade IV sekonder glioblastomlarda çoğunlukla pozitif reaksiyon verir (23).

2.8 Diffüz Astrositik ve Oligodendroglial Tümörler

2.8.1.Giriş

Tüm diffüz infiltratif gliomlar artık sadece büyüme paterni ve davranışı ile değil, buna ek olarak IDH1 ve IDH2 genindeki yürütücü mutasyonlarına bakılarak gruplanmaktadır (5). (Şekil 2)

Yeni sınıflamada diffüz gliomlar Grade II ve Grade III astrositomlar, Grade II ve Grade III oligodendrogliomlar, Grade II ve Grade III oligoastrositomlar, Grade IV glioblastomlar ve Grade IV diffüz orta hat gliomlarını içerir. Bu yaklaşım iyi sınırlı büyüme paternine sahip, IDH gen ailesi değişikliği olmayan ve sık BRAF değişikliği (pilositik astrositom ve pleomorfik ksantoastrositom) veya TSC1/TSC2 mutasyonu (subependimal dev hücreli astrositom) olan astrositomları diffüz gliomlardan ayırır. Diğer bir deyişle soyağacı yeniden düzenlenmiş; diffüz astrositom ve oligodendrogliomlar arasındaki benzerliğin diffüz astrositom ve pilositik astrositomlar arasındaki benzerlikten daha fazla olduğu ortaya konmuştur (5)



Şekil 2. Diffüz infiltratif gliomlarda IDH1 ve IDH2 genindeki yürütücü mutasyonlara göre gruplama

Grade II diffüz astrositom ve Grade III anaplastik astrositomlar şimdi IDH mutant, IDH wild tip ve NOS kategorilerine ayrılmıştır. Grade II ve Grade III tümörlerin çoğu (eğer bakılabilirse) IDH mutant kategorisindedir. IDH mutant diffüz astrositomların çoğunda ATRX ekspresyon kaybı ve TP53 mutasyonu görülür.

IDH1 kodon 132 ve IDH2 kodon 172 gen mutasyonlarından birinin pozitifliği IDH mutant bir lezyonu tanımlarken, immünohistokimya ve sekans analizlerinden ikisinin birden negatif olması ya da sadece sekanslamaların negatif olması durumunda lezyon IDH wild tip olarak tanımlanmalıdır.

IDH1 R132H protein ekspresyonu immünohistokimyasal negatif ise, bu gruptaki tümörlerin IDH1 kodon 132 ve IDH2 kodon 172 mutasyonları için sekans analizlerini kapsayan IDH mutasyon durumları tam olarak değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme tam olarak yapılamıyorsa tanı ‘‘Diffüz astrositom, NOS’’ veya ‘‘Anaplastik astrositom, NOS’’ olmalıdır (5).

Geçmişte Grade II diffüz astrositom ve Grade III anaplastik astrositomlar arasında prognostik farklılık belirgindi (24). Son çalışmalara göre IDH mutant Grade II diffüz astrositomlar ve IDH mutant Grade III anaplastik astrositomlar arasındaki prognostik farklılık çarpıcı değildir (25).

IDH mutant ve wild tip astrositomlar için WHO gradelemesi yapılması önerilmektedir. Aynı grade olan vakalarda IDH pozitif olanlar daha iyi seyirlidir (5).

2.8.2. Diffüz Astrositom, IDH Mutant (WHO Grade II)

IDH1 ve/veya IDH2 mutasyonu içeren diffüz infiltratif Grade II astrositumdur. IDH mutant diffüz astrositom tanıda ATRX ve TP53 mutasyonu gösterilmesi ile desteklenir. Yavaş büyüme paternli, yüksek dereceli, sellüler diferansiyasyon gösteren pleomorfik hücrelerle karakterizedir (5).

Astrositik beyin tümörlerinin %11-15’idir. En sık yerleşim yeri supratentorial bölgede frontal loblardır. Ortalama görülme yaşı 30’dur. En sık görülen semptom nöbettir. Konuşma güçlüğü, motor değişiklikler erken dönemde

karşımıza çıkabilir. Makroskopik olarak sınırlı, çevre dokuda destrüksiyon yapmayan, gri-sarı-beyaz renkli, genellikle kistik alanlar içeren lezyon olarak karşımıza çıkar (5).

Mikroskopik olarak nörofibriler bir zeminde, beyin dokusuna göre daha sellüler ve nükleer atipi içeren, mitozun genellikle olmadığı neoplazidir (26). Neoplastik astrositler sıklıkla mikrokistik tümör matrisi içerisinde, değişken görünümde sitoplazmik uzantılara ve uniform çekirdeklere sahiptir. İmmünistokimyasal olarak güçlü IDH1 pozitifliği, reaktif ile neoplastik astrosit ayırımında kullanılabilir. GFAP ve vimentin bazı tümör hücrelerinde pozitif boyanabilir (5).

T1 ağırlıklı manyetik rezonans görüntülemeye hipointens, T2 ağırlıklı görüntülemeye hiperintens olarak görülür. Bilgisayarlı tomografide kontrast tutmayan, iyi sınırlı, dansitesi düşük tümör olarak görülür. Minimal ödem, kistik değişiklikler ve kalsifikasyon görülebilir (27).

Grade II diffüz astrositomlar IDH genlerindeki mutasyonla karakterizedir. Ayrıca TP53 mutasyonu ve ATRX kaybı eşlik eder. %50 vakada MGMT protomer metilasyonu rapor edilmiştir. Çalışmalar IDH mutasyonu ile TP53 mutasyonu (vakaların %94'ü) ve ATRX ekspresyon kaybı (vakaların %86'sı) arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmıştır (28).

Moleküler çalışma öncesinde diffüz astrositomlarda ortalama sağ kalım süresi 6-8 yıl olarak tanımlanmaktaydı. IDH mutasyonu saptanan diffüz astrositomlarla yapılan bir çalışmada ortalama sağ kalımın 10.9 yıl olduğu saptanmıştır. Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavisi Organizasyonu'nun verilerine göre kötü prognostik faktörler 40 yaş üstü, astrositom histolojisi, 6 cm'den büyük tümör çapı, orta hattı geçme ve nörolojik defisitlerdir.

Diffüz astrositomun gemistositik astrositom dışındaki diğer varyantları (protoplazmik ve fibriler astrositom) 2016 WHO sınıflamasına dahil edilmemiştir. Yalnızca gemistositik astrositom IDH mutant varyantı genotipik özelliği ile sınıflamada yerini almıştır (5).

Gemistositik astrositom tanısı koyabilmek için neoplastik dokuda yaklaşık olarak %20'den fazla gemistosit olması gereklidir. Bu tümörler Grade II diffüz astrositomların %10'unu oluşturur. Kadın/erkek oranı 2/1 olup, ortalama görülme yaşı 40'tır. Sıklıkla frontal ve temporal lob yerleşimlidir. Makroskopik görüntüsü diğer düşük dereceli diffüz astrositomlardan farklı olmamakla birlikte, mikroskopide belirgin oranda gemistositik neoplastik astrositler mevcuttur (5).

2.8.3. Diffüz Astrositom, IDH Wild Tip (WHO Grade II)

IDH mutasyonu olmayan, WHO Grade II diffüz infiltratif astrositomdur. Nadir görülür (5).

2.8.4. Diffüz Astrositom, NOS (WHO Grade II)

Morfolojik olarak diffüz astrositom özelliğinde olup, moleküler çalışma olarak IDH mutasyonu bakılamayan veya anlamlı sonuç alınamayan tümörlerdir (5).

2.8.5. Anaplastik Astrositom, IDH Mutant (WHO Grade III)

Fokal veya yaygın anaplazi gösteren, belirgin proliferatif aktiviteye sahip, IDH1 ve IDH2 gen mutasyonları içeren Grade III diffüz infiltratif astrositomdur. IDH mutant anaplastik astrositom için pik insidans 38 yaşta (5).

Santral sinir sisteminin her yerinde görülebilir. En sık yerleşim yeri frontal lobdur (5).

Nörolojik defisit, intrakranial basınç artışı ve nöbet gibi klinik belirtiler gösterir. Makroskopik olarak yumuşak kıvamlı, granüler veya opak görünümde olup, Grade II diffüz astrositom ile benzer makroskopik özelliklere sahip infiltratif lezyondur (5).

Mikroskopik bulgular; hücresellikte artış, nükleer atipi ve mitotik aktivite artışıdır. Hiposellüler alanlarda yeterli mitotik aktivite görmemiz tanı koydurucu niteliktedir. Küçük biyopsilerde tek mitoz proliferatif aktiviteyi destekler, bazı vakalarda Ki-67 indeksi yardımcı olabilir. Büyük rezeksiyon spesmenlerinde birkaç mitoz Grade III tanısı için yetersizdir. Fokal veya diffüz hücresellik önemli bir kriterdir ancak tanı belirgin mitotik aktiviteye dayanmaktadır. Bunlara ek olarak

anormal mitoz ve dev hücre görülebilirken, nekroz ve mikrovasküler proliferasyon izlenmez. İmmünohistokimya sonuçları Grade II diffüz astrositomlardaki gibi GFAP ve p53 pozitifliği gösterir (5).

Olguların yarısında kalsifikasyon, %70-80'inde kistik değişim ve nekroz görülür. Kanama alanları olabilir. BT'de dansite artışı gösteren izointens veya hipointens kitle şeklinde görülür. MR'da lezyon T1 ağırlıklı görüntülemelerde hipointens veya izointens; T2 ağırlıklı görüntülemelerde ise hiperintensdir (27).

Ortalama sağ kalım 3-5 yıl arasında olup, ileri yaş kötü prognozu gösterir. IDH mutasyonları iyi prognozla ilişkilidir (5).

2.8.6. Anaplastik Astrositom, IDH Wild Tip (WHO Grade III)

IDH gen mutasyonu olmayan, belirgin proliferatif aktiviteye sahip, fokal veya yaygın anaplazi içeren WHO Grade III diffüz infiltratif astrositomdur. Tüm anaplastik astrositomların %20'sini oluşturur (5).

IDH mutant anaplastik astrositomlara göre daha agresif seyirlidir (5).

2.8.7. Anaplastik Astrositom, NOS (WHO Grade III)

IDH mutasyonu yapılamadığı veya anlamlı sonuç alınamadığı durumlarda anaplastik astrositom histolojik özelliklerini gösteren Grade III bir tümördür (5).

2.8.8. Glioblastom, IDH Wild Tip (WHO Grade IV)

IDH gen mutasyonu izlenmeyen, nükleer atipi, sellüler pleomorfizm ve belirgin mitotik aktivite içeren; mikrovasküler proliferasyon ve/veya nekrozla karakterize, tipik diffüz büyüme paternine sahip Grade IV gliomdur.

Glioblastom en sık görülen primer malign beyin tümörüdür (11). Tüm intrakranial neoplazmların yaklaşık olarak %12-15'ini ve astrositik tümörlerin %60-75'ini oluşturur (3,18).

IDH wild tip glioblastom, tüm glioblastom vakalarının %90'ını oluşturur (5). Glioblastomlar çocuklarda nadir görülürken, ileri yaşta daha sık görülür. 0-19 yaş arası görülen primer beyin tümörlerinin %2.9'unu oluşturur (11). Glioblastom

görülme oranı yaşla birlikte artar, 55-85 yaş arasında pik yapar. Erkeklerde daha sık görülür (5).

Hastalarda baş ağrısı, bulantı, kusma ve papil ödemi gibi intrakranial basınç artışı bulguları görülür (3,26).

Genellikle tek taraflı olup, farklı lokalizasyonlarda görülebilir. Makroskopide merkezindeki nekrozdan dolayı sarı, kenarları gri renkli görünümündedir. Çevresi hipersellüler olup, yumuşak gri halka olarak görülür. Tümör kitlesinin % 80'inde santral nekroz vardır. Tümör geniş kanama alanları içerebilir. İnfiltratif bir tümördür (3,26). En sık görülen lokalizasyonlar sırasıyla temporal lob, parietal lob, frontal lob ve oksipital lobtur (5).

T1 ağırlıklı MR görüntülemesinde neoplazmdaki sellülarite ve vaskülariteye bağlı halka şeklinde kontrastlanma artışı izlenir. T2 ağırlıklı görüntülemesinde bu alan daha geniştir. Tümör ödemle çevrili olarak izlenir (27,28).

WHO sınıflaması glioblastomları nükleer atipi, sellüler pleomorfizm, mitotik aktivite, vasküler tromboz, mikrovasküler proliferasyon ve nekroz gibi histopatolojik özellikleriyle Grade IV olarak tanımlanmıştır. Glioblastomların çoğunu yaşlı hastalarda daha sık olan, kısa bir süre içinde, öncü bir lezyon olmadan, de novo gelişen primer glioblastomlar oluşturur. Sekonder glioblastomlar ise daha genç hastalarda görülür ve Grade II diffüz astrositom ya da Grade III anaplastik astrositomlardan gelişir (29).

Mikroskopide astrositik tümör hücrelerinde nükleer atipi ve belirgin mitotik aktivite artışı görülür. Nekroz ve mikrovasküler proliferasyon tanı için önemli kriterlerdendir (3,26).

Glioblastomlar genellikle GFAP ve S-100 ekspresyonu gösterir. Az diferansiye tümörlerde OLIG-2 pozitifliği tanısız olabilir. Çoğunlukla fatal seyreder, çoğu hasta tanı konulduktan sonra 15-18 ay yaşar, 5 yıllık sağ kalım %5'in altındadır (5).

2016 WHO sınıflamasına göre glioblastomlar üç gruba ayrılmıştır:

- 1- 55 yaş üzerinde daha sık görülen, primer veya de novo glioblastom olarak tanımlanan Glioblastom-IDH wild tip (yaklaşık %90 vaka)
- 2- Genç hastalarda görülen, düşük gradeli diffüz gliomlardan gelişen, sekonder glioblastom olarak tanımlanan Glioblastom-IDH mutant (yaklaşık %10 vaka)
- 3- Mutasyon durumunun tam olarak değerlendirilemediği Glioblastom, NOS (30).

IDH wild tip glioblastomlarda ayrıca TERT mutasyonu (%70), EGFR amplifikasyonu (%35), TP53 mutasyonu (%20), PTEN mutasyonu (%25), LOH 10p (%50) ve LOH 10q (%70) heterozigosite kayıpları görülür (5).

Histolojik olarak; küçük hücreli glioblastom, primitif nöronal komponentli glioblastom, oligodendrogliom komponentli glioblastom, yoğun lipidize glioblastom, metaplazili glioblastom, gemistositik astrositik neoplazm, granüler hücreli astrositom/glioblastom olmak üzere çok çeşitli paternlerde izlenebilir (5).

IDH wild tip glioblastom; dev hücreli glioblastom, gliosarkom ve epiteloid glioblastom olarak 3 alt gruba ayrılmıştır.

Epiteloid glioblastom 2016 WHO sınıflamasına yeni eklenmiştir. Mikroskopik olarak eozinofilik sitoplazmalı, veziküler kromatinli ve belirgin nükleollü geniş epiteloid hücreler ile değişken oranda rabdoid hücrelerden oluşur (5). Epiteloid glioblastom sıklıkla çocuk ve genç erişkinlerde, süperfisyel serebral veya diensefalik kitle olarak görülür ve BRAF V600E mutasyonu barındırır (31).

Nöronal diferansiasyon gösteren, primitif hücrelerden oluşan, iyi sınırlı nodüllere sahip herhangi bir evredeki astrositomdan meydana gelen PNET benzeri komponentli glioblastomlar, artık “primitif nöronal komponentli glioblastom” olarak glioblastom sınıflamasına dahil edilmiştir (32).

Tek tip küçük oligodendrogliom benzeri hücrelerden oluşan ve EGFR amplifikasyonu gösteren küçük hücreli glioblastom ile granüler görünümde, makrofaj benzeri ve lizozomdan zengin tümör hücreleri içeren granüler hücreli astrositom/glioblastom diğer paternlerdir. Bu iki patern mikrovasküler proliferasyon

ve nekroz olmasa bile kötü prognozludur (5).

2.8.10. Glioblastom, IDH Mutant (WHO Grade IV)

IDH mutant glioblastomlar tüm glioblastomların %10'unu oluşturur. Grade II diffüz astrositom veya Grade III anaplastik astrositomun malign progresyonu sonrası gelişen sekonder glioblastomlardır (5).

Grade IV'tür. IDH wild tip glioblastomlara kıyasla daha iyi prognozludur. Primer glioblastomlara göre daha genç yaşta görülür. IDH mutant diffüz astrositomlar ve 1p/19q kodelesyonlu oligodendrogliomlar gibi en sık yerleşim yeri frontal lobdur (5).

IDH wild tip glioblastomun aksine görüntüleme yöntemlerinde geniş santral nekroz alanları genellikle yoktur (5).

Makroskopide tüm glioblastomlar gibi beyin parankimine ilerleyen düzensiz sınırlı lezyon olarak görülmekle birlikte, IDH wild tip glioblastomlar için karakteristik olan nekroz ve hemoraji özelliklerini göstermez (5).

Mikroskopide palizatlanan nekroz ve iskemi alanlarına daha az rastlanır (5).

2.8.11. Glioblastom, NOS (WHO Grade IV)

Belirgin astrositik diferansiyasyon gösteren, nükleer atipi, sellüler pleomorfizm, belirgin mitotik aktivite ile mikrovasküler proliferasyon ve/veya nekroz içeren, diffüz büyüme paternine sahip, IDH mutasyonunun tam olarak gösterilemediği Grade IV gliomdur (5).

2.8.12. Oligodendrogliom, IDH Mutant ve 1p/19q Kodelesyonlu (WHO Grade II)

Diffüz infiltratif, iyi diferansiye bir glial tümördür. Bütün gliomların %5-6'sını, primer beyin tümörlerinin %2-3'ünü oluşturur. Erkeklerde ve 40-45 yaş arasında daha sık görülür (3).

En sık frontal bölgede olmak üzere serebral hemisferlerde, beyaz cevherde ve kortekste görülür (33).

Klinikte hastalar nöbet, baş ağrısı, nörolojik defisit, mental değişiklik şikayetleriyle başvurur. Korteks ve beyaz cevhere lokalize, çoğunlukla kalsifikasyon içeren, kistik dejenerasyon ve kanama alanları gösteren, iyi sınırlı, gri renkte yumuşak kitle lezyonlarıdır (3). BT’de korteks ve subkortikal beyaz cevherde lokalize iyi sınırlı hipodens veya izodens kitle olarak görülürler. MR’da lezyonlar T1-hipointens, T2-hiperintensir (5).

Mikroskopik olarak orta derecede sellüler, perinükleer halo içeren, oval-yuvarlak nükleuslu monomorfik hücrelerden oluşur. Kapiller damar ağı, mikrokalsifikasyon ve mukoid-kistik dejenerasyon alanları içerebilir. Nükleer atipi ve mitoz görülebilir; Grade II olarak sınıflanır. Mikrovasküler proliferasyon ve nekroz eklenirse anaplastik oligodendrogliom tanısı alır. Anaplastik oligodendrogliomlar daha sellüler olup, normal oligodendroglial hücrelere göre daha hiperkromatik çekirdeklidir ve Grade III’tür (3,26).

Oligodendroglial tümör hücreleri için spesifik tek bir immünohistokimyasal işaretleyici yoktur. Çoğu güçlü IDH1 pozitifliği gösterir. Ayrıca MAP2, S100 ve LEU7 pozitifdir. GFAP çoğunlukla minigemiosit ve gliofibriler oligodendrositlerde pozitifdir (5).

Oligodendrogliom ve anaplastik oligodendrogliom tanısı verebilmek için IDH gen ailesel mutasyonu ile 1p ve 19q kodelasyonunun gösterilmesi gereklidir. Testin yapılamadığı veya sonucunun anlamsız çıktığı durumlarda tanı Oligodendrogliom, NOS veya Anaplastik Oligodendrogliom, NOS olmalıdır (5).

Ayırıcı tanıda histolojik benzerleri olan pilositik astrositom, disembriyoplastik nöroepitelyal tümör ve şeffaf hücreli ependimom yer almaktadır (5). Ortalama sağ kalım 11.6 yıldır.

2.8.13. Oligodendrogliom, NOS (WHO Grade II)

Klasik oligodendroglial histolojiye sahip, moleküler çalışma yapılamamış veya anlamsız sonuçlanan diffüz infiltratif gliomdur.

IDH mutasyonunun immünohistokimyasal olarak pozitifliği ve ATRX için nükleer pozitiflik oligodendrogliom tanısını destekler (5).

2.8.14. Anaplastik Oligodendrogliom, IDH-Mutant ve 1p/19q-Kodelesyonlu (WHO Grade III)

Sellülaritede artış, sitolojik atipi, yüksek mitotik aktivite, nekroz ve mikrovasküler proliferasyon gibi anaplastik özellikler içeren Grade III oligodendrogliomdur. Primer beyin tümörlerinin %1.2'sini oluşturur. Anaplastik tip, oligodendrogliomların %35'inde görülür.

Anaplastik oligodendrogliom, genellikle Grade II oligodendrogliom tanısı alan olgularda 7-8 yıl sonra, 45-50 yaşlarında pik yaparak karşımıza çıkar. Anaplastik oligodendrogliom erkeklerde baskındır. Yerleşim yeri sıklık sırasına göre frontal lob ve temporal lobdur.

Makroskopisi Grade II oligodendroglioma benzer. Histopatolojik olarak zemin sellülerdir; tümör hücreleri hiperkromatik nükleusa sahiptir ve perinükleer halo içerir. Fokal mikrokalsifikasyonlar, multinükleer dev hücreler, mitotik aktivite görülebilir. Karakteristik olarak dallanan kapillerlerden oluşan vasküler patern tanı koydurucudur ve mikrovasküler proliferasyon sık görülür. Psödopalizatlanma gösteren nekroz izlenir. MIB1 boyanmasının daha yüksek olması dışında Grade II oligodendrogliomlarla aynı immünprofildedir (5).

Frontotemporal bölgede, subkortikal beyaz cevher ve serebral kortekste görülür. Leptomeninkslere yayılım sıktır. Kortikal kalınlaşma ayırddedici bir niteliktir. T1 ağırlıklı MR'da hipointens, T2 ağırlıklı görüntülemeye hiperintens izlenir. Kistik dejenerasyon, nekroz ve intratümöral kanama heterojen bir görüntüye sebebiyet verebilir (27).

Ortalama sağ kalım 3.5 yıldır. 5 ve 10 yıllık sağ kalım oranları %52.2 ve %39.3'tür (5).

2.8.15. Anaplastik Oligodendrogliom, NOS (WHO Grade III)

IDH mutasyonu için moleküler çalışmalar yapılamamış olan veya anlamsız sonuç çıkan, klasik oligodendrogliom histolojisine sahip, diffüz infiltratif anaplastik gliomdur.

IDH mutasyonunun immünohistokimyasal olarak pozitifliği ve ATRX için nükleer pozitiflik oligodendrogliom tanısını destekler ama 1p/19q kodelesyonu testinin yerine geçemez.

Histolojik özellikleri IDH-mutant ve 1p/19q kodelesyonlu anaplastik oligodendrogliom ile benzer niteliktedir (5).

2.8.16. Oligoastrozitom, NOS (WHO Grade II)

Oligodendrogliom ve diffüz astrozitom morfolojisinde 2 ayrı komponentten oluşan diffüz infiltratif gliomdur (5).

Oligoastrozitom erkeklerde ve 35-45 yaş aralığında sık görülür. Yerleşim yeri serebral hemisferlerdir. Serebral loblardaki yerleşim bölgeleri sıklığa göre sırasıyla frontal, temporal, parietal ve oksipital loblardır. Klinikte epilepsi nöbetleri, kişilik değişiklikleri, paralizi ve intrakranial basınç artışı bulguları görülür (34).

Makroskopik olarak diğer Grade II tümörlerden bir farkı bulunamamıştır. Mikroskopik olarak sellüler neoplaziler olup, mitotik aktivite ya yok ya da çok azdır. Mikrokalsifikasyonlar ve mikrokistik değişiklikler görülebilir. Nekroz ve mikrovasküler proliferasyon görülmez. Tanı için astrositik veya oligodendrogliyal fenotipte neoplastik glial hücrelerin tanımlanması gereklidir. İmmünohistokimyasal çalışmada GFAP ve Vimentin boyanması astrositik komponentte görülür (3).

2016 WHO sınıflamasına göre oligoastrozitomu tanı olarak vermekten kaçınılmalıdır. Astrositik ve oligodendrogliyal histolojik özellikleri birlikte barındıran tümörler genetik testlere bakılarak astrozitom veya oligodendrogliom tanımlanabilir. Bu yüzden Grade II oligoastrozitom ve Grade III anaplastik oligoastrozitomlar tanısal moleküler testler yokluğunda, diğer tümörlerde olduğu gibi Oligoastrozitom, NOS ya da Anaplastik Oligoastrozitom, NOS olarak tanımlanmalıdır (35, 5).

Oligoastrozitomlardaki genetik değişiklikler oligodendrogliyal (1. kromozomun kısa kolu (1p) ve 19. kromozomun uzun kolunda (19q) kombine kayıp ile kombine IDH mutasyonu) ya da astrositik (tümör süpresör gen TP53 mutasyonu ve ATRX ekspresyon kaybı ile kombine IDH mutasyonu) tümörlerdeki değişikliklerle oluşur (17).

2.8.17. Anaplastik Oligoastrozitom, NOS (WHO Grade III)

Fokal veya diffüz artmış hücresellik, nükleer atipi, pleomorfizm, hafif artmış mitotik aktivite içeren, histolojik anaplazi bulguları ile karakterli oligoastrozitom tipidir.

Anaplastik oligoastrozitom, NOS nadir bir tanıdır. Çoğu karışık histolojik özellikler içeren yüksek gradeli gliomlar moleküler testlere göre IDH-mutant anaplastik astrozitom veya IDH-mutant ve 1p/19q kodelesyonlu anaplastik oligodendrogliom tanısı alır. IDH wild tip yüksek gradeli gliomlarda ise IDH wild tip glioblastom ayırıcı tanıda yer alır (5).

Genç erişkinlerde sık rastlanır, öncelikli yerleşim yeri serebral hemisferlerdir (5).

2.8.18. Diffüz Orta Hat Gliomu, H3 K27M-Mutant (WHO Grade IV)

Önceden, histolojik görüntüleri benzer olan erişkin ve pediatrik gliomlar, klinik olarak farklı davrandıkları bilinmesine rağmen erişkin gliomlar tanısı altında gruplandırılırdı. Pediatrik diffüz gliomlardaki genetik değişikliklerin anlaşılması, erişkinlerdeki benzerlerinden ayrı olarak gruplandırılmasına olanak sağlamıştır (36).

Bu tümörler histon kodlayan genlerden H3F3A'da veya daha az sıklıkta HIST1H3B/C genlerinde K27M mutasyon gösteren, diffüz büyüme paternine sahip ve orta hat yerleşimli, primer olarak çocuklarda görülen tümör grubu olarak tanımlanmışlardır (37).

Önceden diffüz intrensek pontin gliom olarak anılan bu tümörlere "Diffüz orta hat gliomu, H3 K27M-mutant" tanımı verildi. Bu fenotipik ve moleküler tanımlama, direkt mutasyonlara etkili tedavilere olanak sağladı.

Bu tümörlere tanı konulduğunda ortalama yaş 5-11'dir. Tipik olarak pons, talamus ve spinal kordda görülür. MR'de T1'de hipointens, T2'de hiperintensdir. Kontrast tutulumu, nekroz, hemoraji görülebilir. Klinikte multipl kranial nöropati, üst motor nöron hasarı belirtileri ve ataksi ile karakterizedir (5).

İnfiltratif özellikte, nekroz ve kanama alanları içeren, yer yer soluk

görünümde ve yumuşak nitelikte lezyondur. Mikroskopik incelemede genel olarak küçük ve monomorfik görünümde, astrositik morfolojide tümör hücrelerinden oluşan, mitoz, mikrovasküler proliferasyon ve nekroz içerebilen infiltratif glial tümörlerdir. Tüm tümör hücreleri NCAM1, S100 ve OLIG-2 ekprese eder. GFAP ekspresyonu değişkendir. MAP2 sıktır, Sinaptofizin fokal olabilir.

Orta hat gliomlarında H3 K27M mutasyonu kötü prognozu gösterir. Bunun dışında talamus yerleşimi ve yüksek derece de kötü prognozla ilişkilidir (5).

2.9. Diğer Astrositik Tümörler

“Anaplastik pleomorfik ksantoastrozitom, Grade III” tanımı, anaplastik özellikler içeren pleomorfik ksantoastrozitom başlığı yerine, 2007 WHO sınıflamasından farklı olarak, 2016 WHO sınıflamasına eklenmiştir. Pleomorfik ksantoastrozitomun anaplastik olarak derecelendirilmesi için 10 BBA’nda 5 veya daha fazla mitoz içermesi gereklidir. Nekroz olabilir (38).

“Pilomiksoid astrozitom” derecelendirmesi de değişmiştir. Son çalışmalarda pilomiksoid ve pilositik astrozitom arasında histolojik ve genetik çakışmalar görülmüştür. Pilomiksoid astrozitomların pilositik astrozitoma dönüştüğü izlenmiş ve klasik suprasellar pilositik astrozitom görüntüsüne göre daha az kötü gidiş izlenmiştir. Bu sebeplerden ötürü pilomiksoid astrozitomlar için otomatik olarak Grade II tanımı yapılmamalı, klinik davranışı izlenmelidir (5).

2.9.1. Pilositik Astrozitom (WHO Grade I)

Gliomların %5-6’sını oluşturur (11). Genç yaşta görülür (20 yaş altı). Çocukluk çağında çoğunlukla infratentoryal yerleşimlidir (3). Öncelikli yerleşim yerleri optik sinir, optik kiazma/hipotalamus, talamus ve bazal ganglionlardır (5).

Klinik olarak fokal nörolojik defisitler ve kitle etkisi veya ventriküler obstrüksiyona bağlı baş ağrısı, endokrinopati ve kafa içi basınç artışı gibi belirtilerle karşımıza çıkar (5). BT ve MR’da kontrast tutan iyi sınırlı kitle olarak izlenir. Çok az bir kısmı kalsifiedir (39).

Makroskopik olarak yumuşak, gri renkli, intra veya paratümoral kist

formasyonları içeren iyi sınırlı lezyonlardır (3). Düşük-orta sellülaritede, bifazik patern içeren, Grade I astrositik tümörlerdir (3). Bifazik paterni gevşek miksoid glial doku ve kompakt fibriler doku alanları oluşturur (40). Bifazik patern serebellar tümörlerde daha sık görülür. Kompakt piloid paternde müsine ayrılmış kıvrıntılı hücreler görülür. Leptomeningeal yayılım varlığında desmoplastik reaksiyon lobuler paternde izlenir. Nadir mitoz, hiperkromatik ve pleomorfik nükleus, glomerüloid vasküler proliferasyon, infarkt benzeri nekroz ve leptomeninklere invazyon pilositik astrositomla uyumlu bulgulardır ve malignite bulguları değildir. Belirgin mitoz ve diffüz patern anaplazi ile ilişkilendirilebilir (5).

Histolojik heterojenitesinden dolayı pilositik astrositomer çokça sitolojik varyasyon içerir. Kompakt alanlar bipolar piloid hücreler, uzun, saç benzeri uzantılar ve Rosenthal fibrillerinden oluşur. Bu eozinofilik lifler astrositlerin sitoplazmalarında yer alan yoğun eozinofilik protein kordonlarıdır ve güçlü GFAP pozitifitesi gösterir. Mikrokistik alanlardaki hücreler oval yuvarlak, sakin nükleuslu, kısa-örümcek ağı benzeri uzantılı, fibrilden fakir ve GFAP ile zayıf pozitifdir. Bu patern astrositlerin sitoplazmalarında görülen protein damlacıkları olan eozinofilik granüler cisimlerle ilişkilidir. Subaraknoid alana yayılım pilositik astrositomer için karakteristik olmakla birlikte, malignite veya agresif gidişle ilişkilendirilmemelidir. Serebellum ve optik sinir yerleşimlerinde de leptomeningeal yayılım görülebilir (5).

Pilositik astrositomer GFAP, S100 ve OLIG2'yi güçlü eksprese ederler. Diffüz astrositik gliomların aksine P53 boyanması zayıf veya yoktur. IDH1 diffüz astrositom ve pilositik astrositomerı ayırmak için kullanılabilir (5).

Pilositik astrositomerın çoğunda 7q34 duplikasyonu görülür. Bu duplikasyon BRAF KIAA1549 gen füzyonuna neden olur. BRAF, MAPK yolağının hücre içi elemanlarından biridir. Bu grupta görülen diğer gen değişiklikleri SRGAP3-RAF1 ve FAM131B-BRAF füzyonları, NF1 mutasyonları ve KRAS mutasyonlarıdır.

Cerrahi sonrası 5 ve 10 yıllık sağ kalım %95'in üzerindedir. Tümörler nadir de olsa spontan gerileyebilir. Hasta yaşı ve rezeksiyonun boyutu prognozda anahtar role sahiptir. Anaplastik özellikler gösteren pilositik astrositomer agresif seyirlidir (5).

Pilomiksoid Astrositom

Rosenthal fibrilleri ve eozinofilik granüler cisimler olmadan, belirgin mukoid matriks içeren, anjiosentrik yapıya sahip, monomorföz nitelikte Grade II piloid neoplazidir. Küçük çocuklarda (ortalama 10 aylık) daha sık görülür (3).

MR'da homojen kontrastlanma gösterir. T1 ağırlıklı görüntülemelerde hipointens, T2 ağırlıklı görüntüleme ise hiperintens izlenir (41). Hipotalamik/kiazmatik bölge en sık yerleşim yeridir (42). Talamus, serebellum, beyin sapı, temporal lob ve spinal kord diğer yerleşim yerleridir. Klinik bulgular yerleşim yerine göre belirti verir (5).

Makroskopik olarak solid jelatinöz kitle olarak izlenir (43). Mikroskopide miksoid zeminde fibriler elemanları içermeyen, damar çevrelerinde psödorozet formasyonu oluşturan monomorföz yapıda bir tümördür (40). GFAP, S100 ve Vimentin diffüz pozitiftir. Genetik olarak çalışmalara alınabilen birkaç olguda Grade I pilositik astrositomlar gibi BRAF KIAA1549 gen füzyonu izlenmiştir. Pilositik astrositomlara göre daha agresif seyirli dirler. Komplet cerrahi rezeksiyon en güvenilir prognostik faktördür (5).

2.9.2. Subependimal Dev Hücreli Astrositom (WHO Grade I)

Çoğunun Tuberoskleroz Kompleksi zemininde geliştiği düşünülmektedir (44). Tümör tanı yaşı yenidoğandan 75 yaşına kadar varan geniş bir aralıktadır (45). Kadın/erkek oranı eşittir. Hastalar epilepsi veya kafa içi basınç artışı bulguları ile başvurur (5). En sık lateral ventrikülde görülür (46). BT'de lateral ventrikülde kalsifikasyon izlenir. MR'da T1 ağırlıklı görüntülemelerde izointens, T2 ağırlıklı görüntülemelerde hiperintens görünüm izlenir (47). Makroskopik olarak keskin sınırlı multinodüler lezyonlardır. Kistler, hemoraji alanları, fokal kalsifikasyonlar görülebilir (5).

Mikroskopik incelemede belirgin çekirdekçikli, açık kromatinli, iri, eksantrik yerleşimli çekirdeğe sahip, eozinofilik sitoplazmalı hücrelerden oluşan iyi sınırlı bir tümör olarak izlenir. Fibriler zemin oluşturan sitoplazmik uzantılar içerir (46). Değişken GFAP pozitifliği, yoğun S100 immünreaktivitesi ve nöronal

işaretleyicilerle pozitiflik immünohistokimyasal bulgularıdır (5).

Hastalarının büyük kısmında öncü hücrelerde TSC1 ve TSC2 gen mutasyonu görülür. Tümör hücreleri fonksiyonel allel kaybı gösterir (5).

Histopatolojik olarak gemistositik astrositomla ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Görüntüleme yöntemlerinde gemistositik astrositomun infiltratif görünümü ve intraventriküler yerleşim göstermemesi ile bu ayırım yapılabilir (46).

Total rezeksiyon iyi prognozla ilişkilidir. Büyük veya semptomatik lezyonlarda morbite artar (5).

2.9.3. Pleomorfik Ksantostrositom (WHO Grade II)

Primer beyin tümörlerinin %1'inden azını oluşturan nadir bir tümördür (5). Çoğu erken dönemde , %40'ı 25 yaşından sonra ortaya çıkar (48). Kadın/erkek oranı eşittir. Olguların çoğu temporal lob yerleşimlidir (49). Klinik belirti yüzeysel yerleşimi nedeniyle nöbetlerdir (5).

T1 ağırlıklı görüntülemelerde izointens, T2 ağırlıklı görüntülemelerde hiperintens izlenen, kontrast tutan iyi sınırlı kitle olarak görülür (50). Leptomeningeal uzanım gösteren yüzeysel tümörlerdir. Kistler eşlik edebilir (5).

Mikroskopik olarak iyi sınırlı, pleomorfik, tek veya çok çekirdekli tümör dev hücrelerinden oluşan büyük hücreler ve fasiküller oluşturan işsi hücrelerle, bu hücrelerin karışımından oluşan astrositik neoplazmdir. Damar çevrelerinde lenfositik infiltrasyon görülür. Mitoz ve nekroz görülebilir (49). Nöronal diferansiyasyona meyilli olduğundan GFAP ve S100 immünreaktivitesine göre nöronal işaretleyiciler daha sık boyanma gösterir (5).

Çoğunda 9. kromozomda kayıp izlenir, bu CDKN2A ekspresyon kaybı ile sonuçlanır. Ayrıca BRAF mutasyonu tespit edilmiştir. Rezeksiyon genişliği rekürrens açısından en önemli prognostik faktör olup, 5 yıllık sağ kalım %90.4' tür (5).

2.9.4. Anaplastik Pleomorfik Ksantoastrostom (WHO Grade III)

2016 WHO sınıflamasında anaplastik özellikli pleomorfik ksantoastrostom tanımı kaldırılmış, yerine Anaplastik pleomorfik ksantoastrostom, Grade III sınıfı eklenmiştir. Lokalizasyon, klinik semptomlar, radyolojik görüntü ve immünofenotip Grade II pleomorfik ksantoastrostomlar gibidir (5).

Anaplastik pleomorfik ksantoastrostom derecelendirmesi için 10 BBA'nda 5 veya daha fazla mitoz gereklidir. Nekroz olabilir; fakat nekroz varken mitotik aktivite azlığı konusu net değildir (51). Bu grup hastalarda Grade II pleomorfik ksantoastrostom ile karşılaştırıldığında, daha kısa sağkalım görülmüştür (5).

2.10. Ependimal Tümörler

Ependimom derecelendirmesi WHO kriterlerine göre daha zor olup, klinik yararı tartışmalıdır (52). Prognostik ve üretken bir sınıflama ve derecelendirme henüz yayınlanmamıştır (5). Devam eden çalışmalar ile moleküler karakteristiği belirleyip ependimom alt tiplendirme yapılması amaçlanmaktadır. Bu arada RELA füzyon pozitif bir ependimom alt tipi tanımlanmıştır (53). Bu alt tip çocukluk çağı supratentorial tümörlerin büyük bir çoğunluğunu oluşturmaktadır.

Son olarak 2016 WHO sınıflamasında sellüler ependimom alt tipi çıkartılmış, bunun klasik ependimomla örtüştüğü kabul edilmiştir (5).

2.10.1. Subependimom (WHO Grade I)

İntraventriküler yerleşimli; ependimal hücrelerden gelişen Grade I solid glial tümörlerdir. Yetişkinlerde ve erkeklerde sık görülür. En sık lokalizasyon 4. ventrikül ve lateral ventriküllerdir (54).

Ependimal tümörlerin %8'ini oluşturur. Ventriküler obstrüksiyon ve artmış kafa içi basınç bulguları klinik bulgularıdır. T1 ve T2 ağırlıklı MR'da hipo veya hiperintens, keskin sınırlı nodüler kitle olarak izlenir (5).

Mikroskopik incelemede hiposellüler, monoton görünümde ependimal hücrelerin fibriler glial bir matriks içinde dağıldığı görülür (54). GFAP pozitifdir, EMA klasik ependimomların aksine nadir ekspres edilir. Yapılan DNA metilasyon

çalışmalarında 3 bölgeye ayrılan subependimomlarda, posterior fossa ve spinal yerleşimlerde kromozom 6 değişiklikleri görülmüş, supratentorial tümörlerde bir değişiklik görülmemiştir. Total rezeksiyon rekürrensi azalttığı için iyi prognozla ilişkili olabilir (5).

2.10.2. Miksopapiller Ependimom (WHO Grade I)

Konus medullaris, kauda equina ve filum terminaleden köken alırlar. Erkeklerde daha sık görülürler. Genç erişkinlerde izlenen Grade I tümörlerdir. Tüm ependimomların %9-13'ünü oluşturur. En sık görülen klinik bulgu sırt ağrısıdır. Kontrast tutan keskin sınırlı kitle görüntüsü verirler. Lobüle, yumuşak kıvamda, gri-kahverenkli, genellikle kapsüllü kitlelerdir (5).

Müsinöz ve mikrokistik yapılar yanı sıra kalın hyalinize damar yapılarının izlendiği zeminde, monoton görünümde fibriler glial hücrelerin oluşturduğu, bazen papiller yapıların eşlik ettiği düşük dereceli neoplazmdır. Tümörün karakteristik histolojik özelliği müsin salgılamasıdır (5). GFAP, S100, Vimentin, CD99 ve NCAM1 pozitifdir. Ependimomlar için yapılan DNA metilasyon çalışmasında yerleşim yerine göre ayrılan gruplarda spinal yerleşim grubundadır (5).

Diğer ependimomlarda görülen noktasal ve halka şeklinde EMA immünreaktivitesi bu grup ependimomlarda izlenmez (55).

5 yıllık sağ kalım %98.4'tür. Total rezeksiyon, adjuvan radyoterapi ve yaş önemli prognostik faktörlerdir (5).

2.10.3. Ependimom (WHO Grade II)

Çocuk ve genç erişkinlerde sık görülür. Yerleşim yeri olarak ventriküller ve spinal kord önceliklidir (56). Spinal ependimomlar daha ileri yaşlarda görülür (57).

Ependimomlar için prognostik faktörler yaş, tümör derecesi, rezeksiyon kapsamı ve tedavidir (57). En önemli prognostik faktör hasta yaşıdır (58). Çocukluk çağında görülme ve posterior fossa yerleşimi kötü prognoz kriterleridir. Bir diğer önemli prognostik faktör olan rezeksiyonda, total çıkarımın subtotal çıkarıma göre sağkalıma etkisi daha iyi bulunmuştur (59).

MR'da ependimomlar, iyi sınırlı, ekspansif büyüme gösteren, kontrast tutan solid kitle olarak izlenir (57).

Mikroskopide gerçek ve psödorozet formasyonları görülür (60). Psödorozetler damar çevresinde yerleşen neoplastik ependimal hücrelerden oluşur; gerçek rozetlerde merkezde lümen izlenir (57).

Papiller, şeffaf hücreli ve tanisitik histolojik alt tipleri mevcuttur (5). Tanisitik ependimomlar klasik ependimomlara göre hiposellüler ve daha fibrilerdir. Ayrıca damar çevresinde psödorozetler içerir (57). Şeffaf hücreli ependimomlar nadir bir varyanttır. Perinükleer halosu olan, küçük yuvarlak nükleusa sahip, şeffaf stoplazmalı, orta derecede sellüler lezyonlardır (61).

İmmünohistokimyasal çalışmalarda ependimomlar GFAP, Vimentin ve S100 ile sitoplazmik boyanma gösterir. EMA reaksiyonunda halka ya da noktasal boyanma paterni izlenir (57).

2.10.4. Ependimom, RELA Füzyon Pozitif

Grade II veya III bir tümördür. Çocuklarda sıktır. Yerleşim yeri supratentorial bölgedir. Supratentoryal ependimomların histolojik özelliklerini içermekle birlikte, ayrı olarak dallanan kapillerler veya şeffaf hücreli değişiklikler gösterebilirler. İmmünohistokimyasal olarak GFAP, EMA ve L1CAM pozitifdir (5).

RELA füzyon gen pozitif ependimomlar supratentorial yerleşimli ependimomlar arasında en kötü prognoza sahiptir (5).

2.10.5. Anaplastik Ependimom (WHO Grade III)

Fibriler matriks içinde yuvarlak nükleuslu uniform hücrelerden oluşan, psödorozetlerle karakterize, yüksek nükleer/sitoplazmik orana sahip, iyi sınırlı glial tümörlerdir (5). Anaplastik ependimomlar yüksek mitotik aktivite, mikrovasküler proliferasyon ve tümör nekrozu gösterirler (62). İmmünohistokimyasal olarak Ki-67 proliferasyon indeksi yüksekliği dışında klasik ependimom ile aynı bulguları paylaşırlar (5).

Ayrım yapmaksızın erişkinlerde ve çocukluk döneminde görülürler; posterior

fossa tümörleri daha sıklıkla çocukluk çağında karşımıza çıkar (5).

2.11. Diğer Gliomlar

2.11.1. 3. Ventrikülün Kordoid Gliomu (WHO Grade II)

Erişkinlerde görülür. Kadınlarda sıktır (63). Olguların çoğu anterior üçüncü ventrikülde görülür (64).

Hastalar obstruktif hidrosefali bulguları ile başvurur (5). MR'da iyi sınırlı, homojen kontrast tutan bir kitle şeklindedir (65). Kordomaya benzeyen miksoid bazofilik zeminde, kordon ve yuva oluşturan, eozinofilik sitoplazmalı, oval-yuvarlak çekirdekli, monoton görünümde hücrelerden oluşur. Russel cisimciği içerir (66). İmmünohistokimyasal çalışmada GFAP, TTF1, Vimentin, CD34 kuvvetli pozitiftir(5).

Yavaş büyüyen düşük gradeli tümörler olup, total rezeksiyon sonrası rekürrens olasılığı düşüktür. Yerleşimi nedeniyle total rezeksiyon yapılamayabilir (5).

2.11.2. Anjiosentrik Gliom (WHO Grade I)

Santral sinir sistemi tümörlerinin en nadir olanıdır (66). Çocuklarda sık görülür (5). Kadın erkek oranı eşittir (67). Sıklıkla supratentorial yerleşimlidir (68).

MR FLAIR görüntülemesinde hiperintens, kontrast tutmayan, iyi sınırlı, kortikal yerleşimli kitle olarak görülür (5). Tümör hücreleri infiltratif patern ve asimetric büyüme gösterir. Damar çevresinde izlenirler. Hücreler uniform görünümde, puro biçiminde olup, kalın sitoplazmik uzantılara sahiptir (66). GFAP genellikle pozitiftir, EMA noktasal pozitiflik gösterir. Total eksizyon genellikle küratiftir (5).

2.11.3. Astroblastom

Genellikle çocukluk çağı ve genç erişkinlerde görülen nadir glial tümörlerdir (3). Tipik olarak serebral hemisferlerde izlenir. Supratentorial yerleşim infratentoriale göre daha sıktır (5). MR ve BT'de supratentorial yerleşimli, iyi sınırlı, kalsifik, heterojen kontrast tutan kitle olarak izlenir. BT'de karakteristik olarak tümör içinde kist oluşumları görülür (66).

Mikroskopik bulgular; damar çevresi psödorozet oluşumları, damar hyalinizasyonu, iyi sınırlı görünümüdür. Mitoz, vasküler proliferasyon, çekirdek atipisi malignite kriterleridir. Astroblastomda tümör hücrelerinin damar yüzeyinden uzanan geniş stoplazmalara sahip olması, ependimom psödorozetlerinden ayırıcı tanıda en önemli kriterdir (69).

Sitoplazmik GFAP, S100 ve Vimentin immünreaktivitesi tipiktir. Genetik olarak sınırlı çalışma yapılmış olsa da en sık bulunan değişiklik kromozom 19q ve 20q 'dadır. Yüksek gradeli histoloji kötü prognoz göstergesidir (5).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza 2005-2016 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Laboratuvarı'nda tanı almış glial tümörlerden oluşmaktadır. Laboratuvarımızda toplam 428 glial tümörlü vaka saptandı. 29 vaka histolojik gradeleri verilmediği için çalışma dışı bırakıldı. Toplam 395 glial tümör vakası üzerinden istatistiksel analizler yapıldı.

Patolojik tanı ile yaş, cinsiyet ve yerleşim gibi demografik bulgular arasında kıyaslanabilecek parametreler belirlendi. 2016 WHO sınıflamasında göre gruplara ayrılarak istatistiksel analizler yapıldı. Histolojik ana grup olarak 1)Diffüz astrositik ve oligodendrogial tümörler, 2) Diğer astrositik tümörler 3)Ependimal tümörler ve 4) Diğer gliomlar olmak üzere 4 grup üzerinden vakalar değerlendirildi. Ana gruplar da kendi aralarında alt gruplara ayrılmaktadır. Çalışmamızda tüm alt gruplar da demografik özelliklerle karşılaştırıldı.

İstatistiksel analizler Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı'ndan SPSS 23.00 kullanımı ile destek alınarak yapıldı.

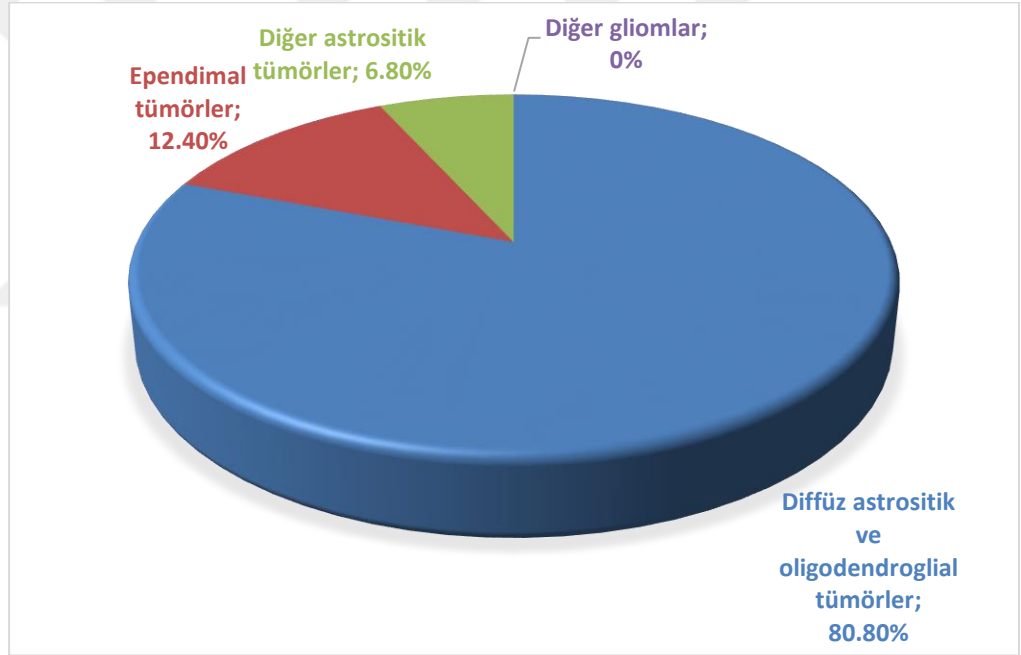
Niteliksel verilerin kullanılmasında "sensitivite-spesifite" testi uygulandı. Sayımla elde edilen veriler % olarak ifade edildi. Niteliksel veriler sayı ve yüzde olarak belirtilirken, ölçüm verileri ortanca ve ortalama değer verilerek kullanıldı.

4.BULGULAR

4.1. Glial Tümörlerin Histolojik Alt Tiplerine Göre Dağılımı

Çalışmamızda toplam 395 glial tümör vakası mevcuttur. 4 ana başlık altında incelendiğinde 319 vaka (%80,8) diffüz astrositik ve oligodendrogliyal tümörler, 49 vaka (%12,4) ependimal tümörler, 27 vaka (%6,8) diğer astrositik tümörlerden oluşmaktadır (Grafik 1).

4. Grup olan diğer gliomlar (anjiosentrik gliom ve 3. Ventrikülün kordoid gliomu) tanı olarak arşivimizde bulunmamaktadır.



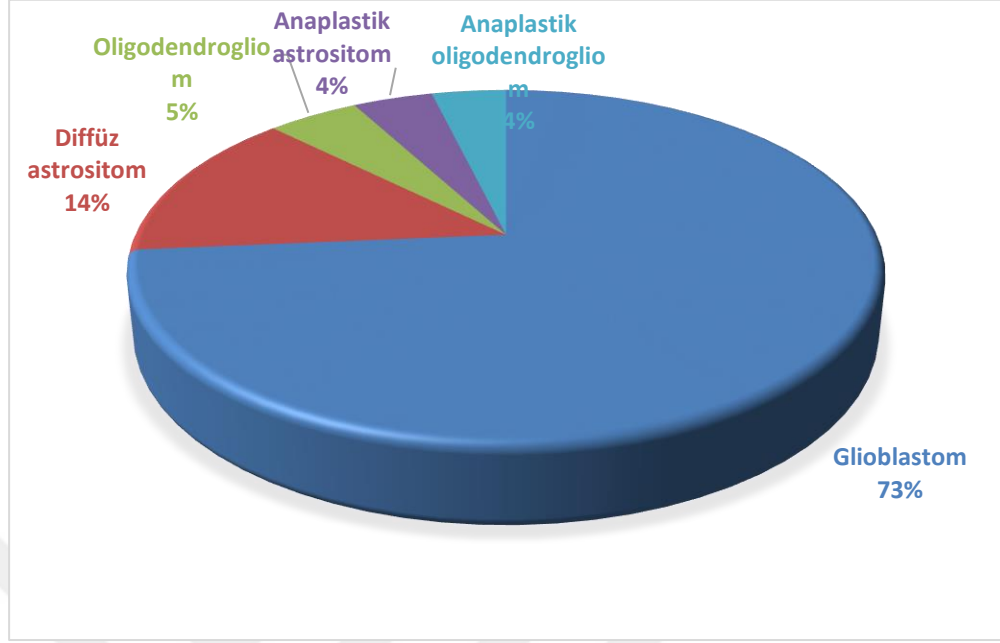
Grafik 1. Tüm glial tümörlerin 4 ana grupta dağılımı.

2016 WHO sınıflamasına göre bu 4 ana grubun herbirinin içerisinde farklı alt histolojik tipler yer almaktadır.

1.Grup "diffüz astrositik ve oligodendrogliyal tümörler" grubunda 319 vaka içerisinde 235 vaka (%73,7) ile en sık görülen histolojik alt tip glioblastomdur.

Bunu sırasıyla; 44 vaka (%13,8) ile diffüz astrositom, 15 vaka (% 4,7) ile oligodendrogliom, 13 vaka (%4,1) ile anaplastik astrositom ve 12 vaka (3,8) ile

anaplastik oligodendrogliom izlemektedir (Grafik 2).

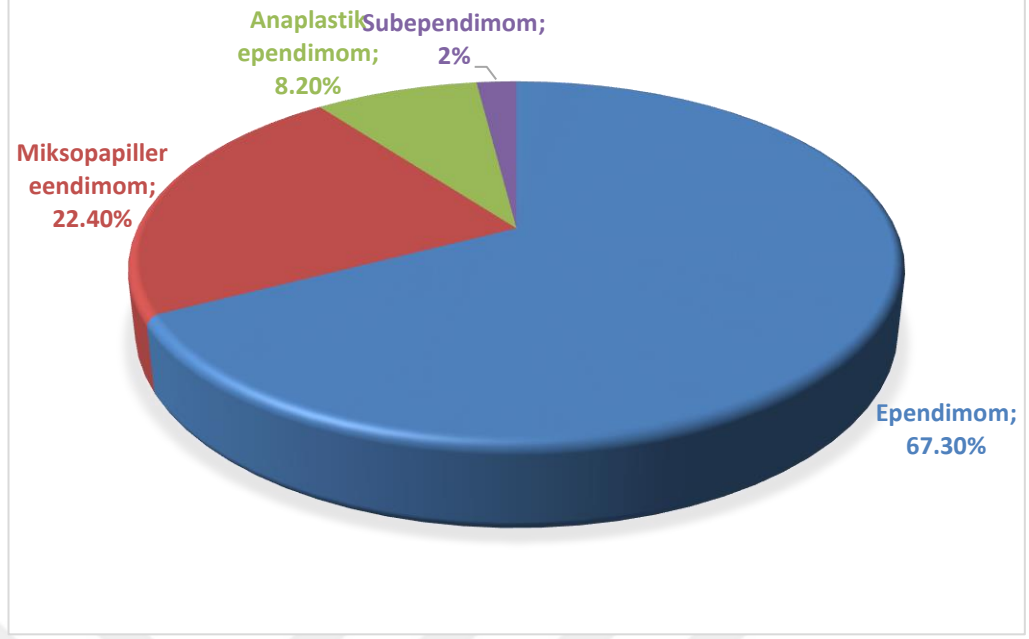


Grafik 2. Diffüz astrositik ve oligodendroglial tümörlerin histolojik alt tiplerine göre dağılımı.

2. Grup olan “diğer asrositomlar” grubunda toplam 27 vaka (%6,8) bulunmakta, 1 vaka pleomorfik ksantoastrositom olup, geri kalan 26 vaka pilositik astrositomdur.

3. Grup “ependimal tümörler” toplam 49 vakadır (%12,4). 49 vakanın 33’ü (%67,3) ependimom, 11’i (%22,4) miksoapiller ependimom, 4’ü (%8,2) anaplastik ependimom, 1’i (%2) subependimomdur (Grafik 3).

4. Grup olan “diğer gliomlar” arşivimizde hiç tanı almamıştır.



Grafik 3. Ependimal tümörlerin histolojik alt tiplerine göre dağılımı.

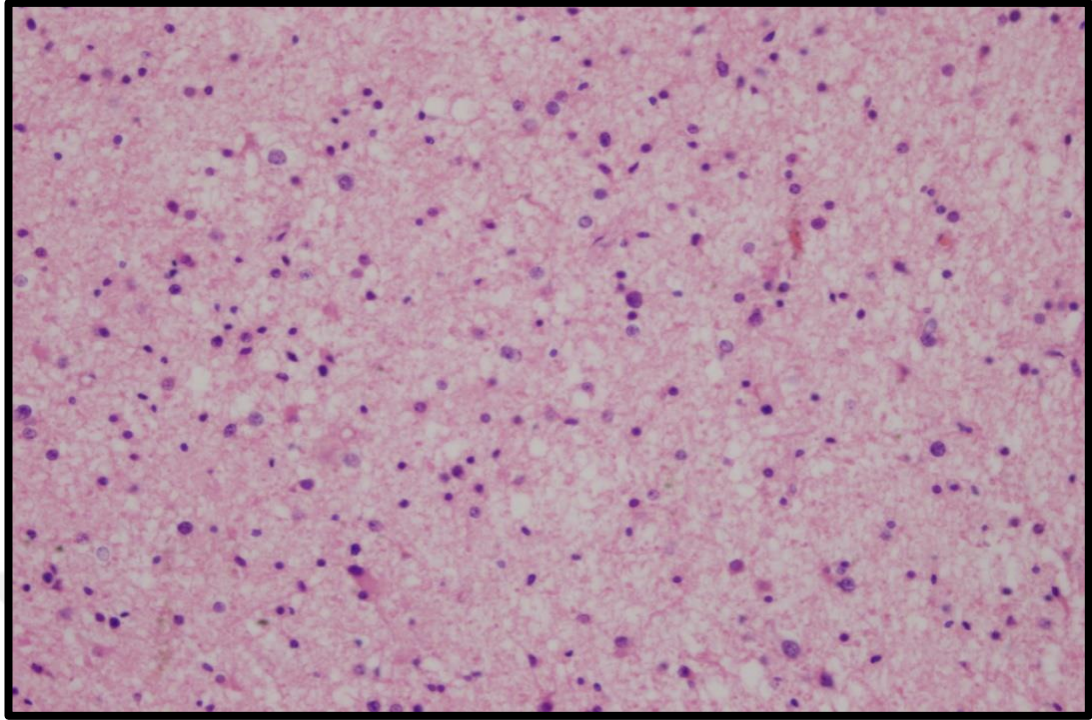
Bu verilere göre arşivimizde tanı almış tüm glial tümörlü 395 vaka arasında en sık görülen histolojik alt tip 235 vaka ile (%59,5) glioblastomdur.

44 vaka (%11,1) diffüz astrositom, 33 vaka (%8,4) ependimom, 26 vaka (%6,6) pilositik astrositom, 15 vaka (%3,8) oligodendrogliom, 13 vaka (%3,3) anaplastik astrositom, 12 vaka (%3) anaplastik oligodendrogliom, 11 vaka (%2,8) miksopapiller ependimomdur.

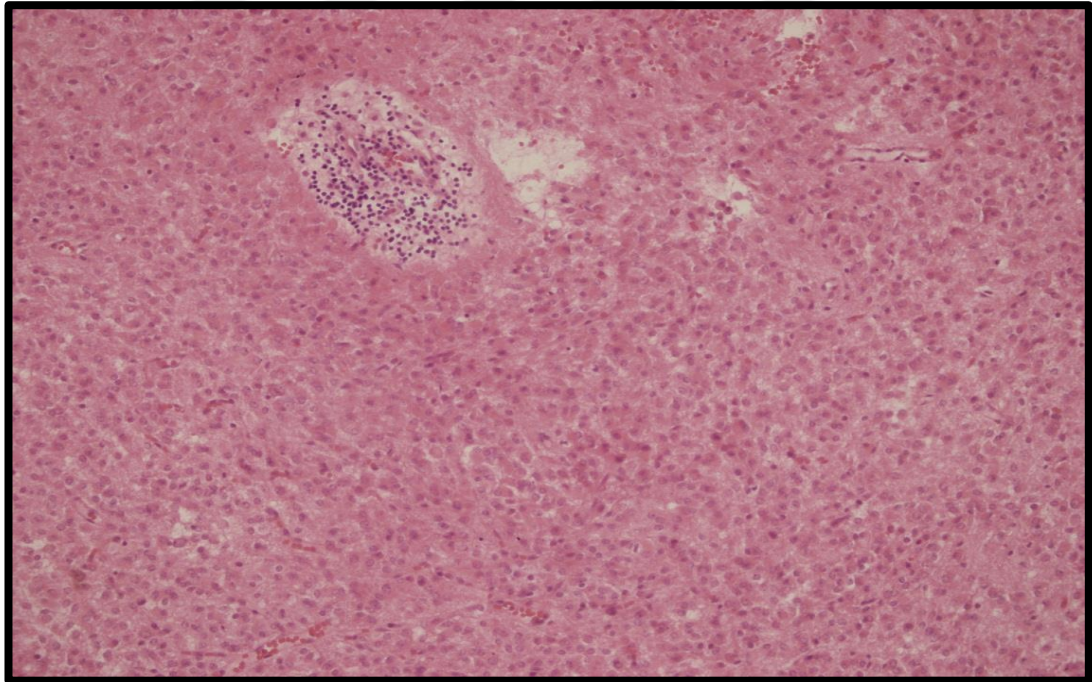
4 vaka (%1) anaplastik ependimom, 1'er vaka (%0,3) pleomorfik ksantoastrositom ve subependimomdur (Tablo 5).

Tablo 5. Tüm glial tümörlerde histolojik alt tipler, vaka sayıları ve yüzdeleri

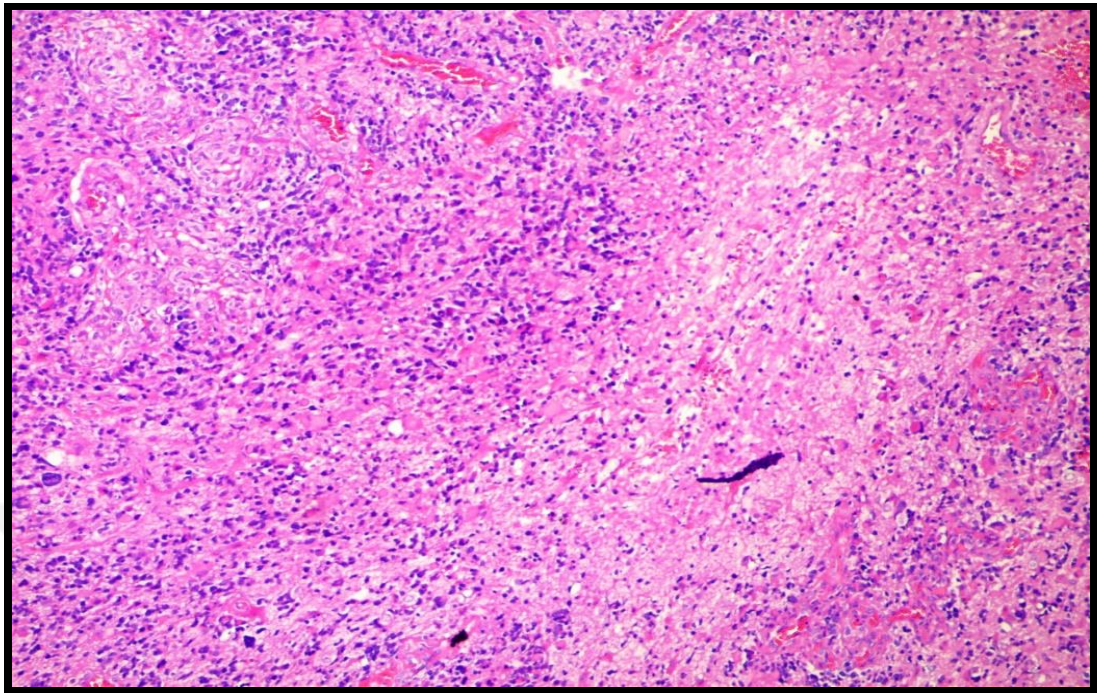
Glial tümörler	Sayı Toplam (395)	Yüzde
Diffüz astrositik ve oligodendrogliyal tümörler	319	%80,8
Diffüz astrositom	44	%11,1
Anaplastik astrositom	13	%3,3
Glioblastom	235	%59,5
Oligodendrogliom	15	%3,8
Anaplastik oligodendrogliom	12	%3
Diğer astrositik tümörler	27	%6,8
Pilositik astrositom	26	%6,6
Pleomorfik ksanoastrostitom	1	%0,3
Ependimal tümörler	49	%12,4
Miksopapiller ependimom	11	%2,8
Ependimom	33	%8,4
Anaplastik ependimom	4	%1
Subependimom	1	%0,3



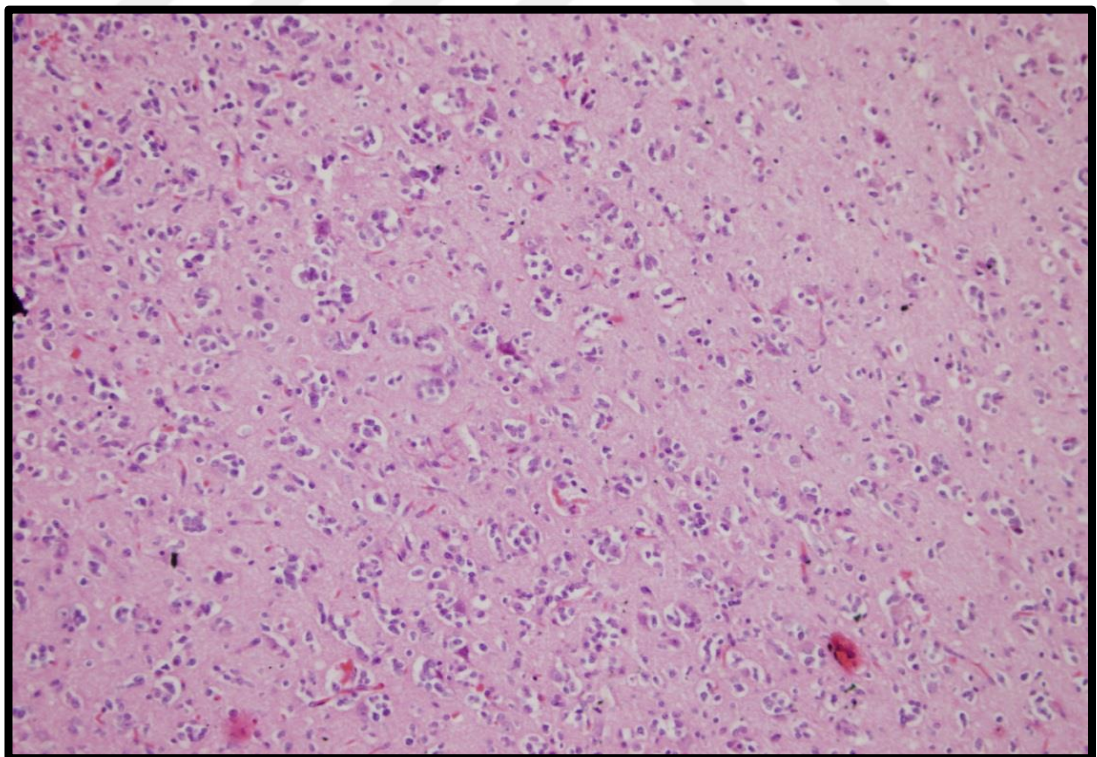
Resim 1. Diffüz astrositom (H&E; x400)



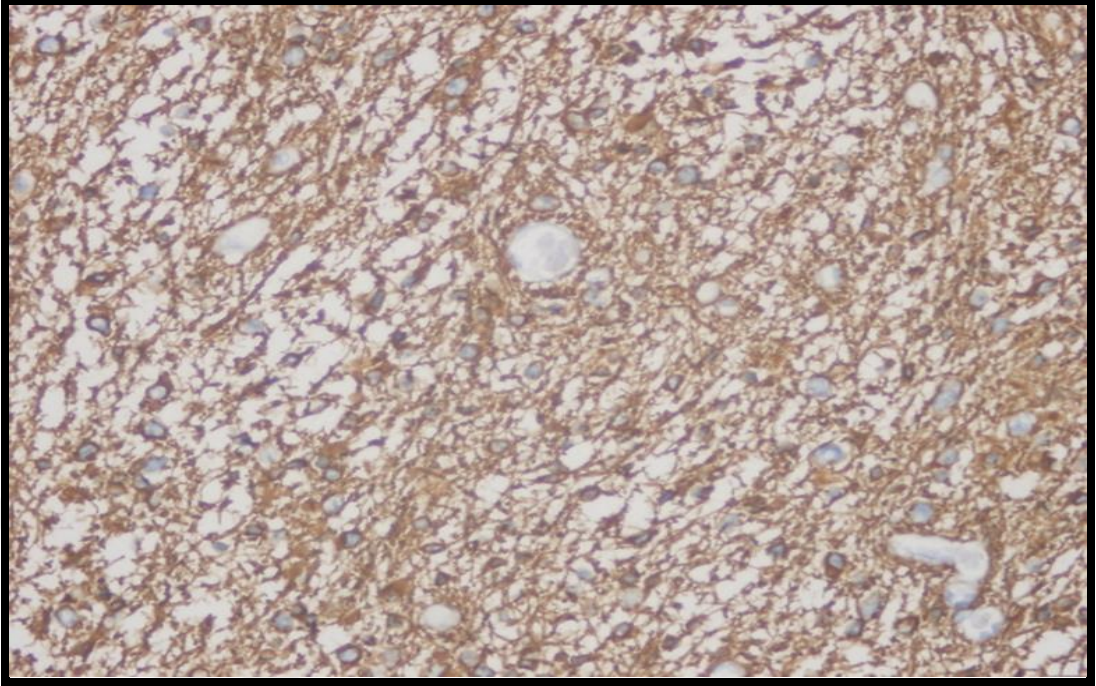
Resim 2. Anaplastik astrositom (H&E; x200)



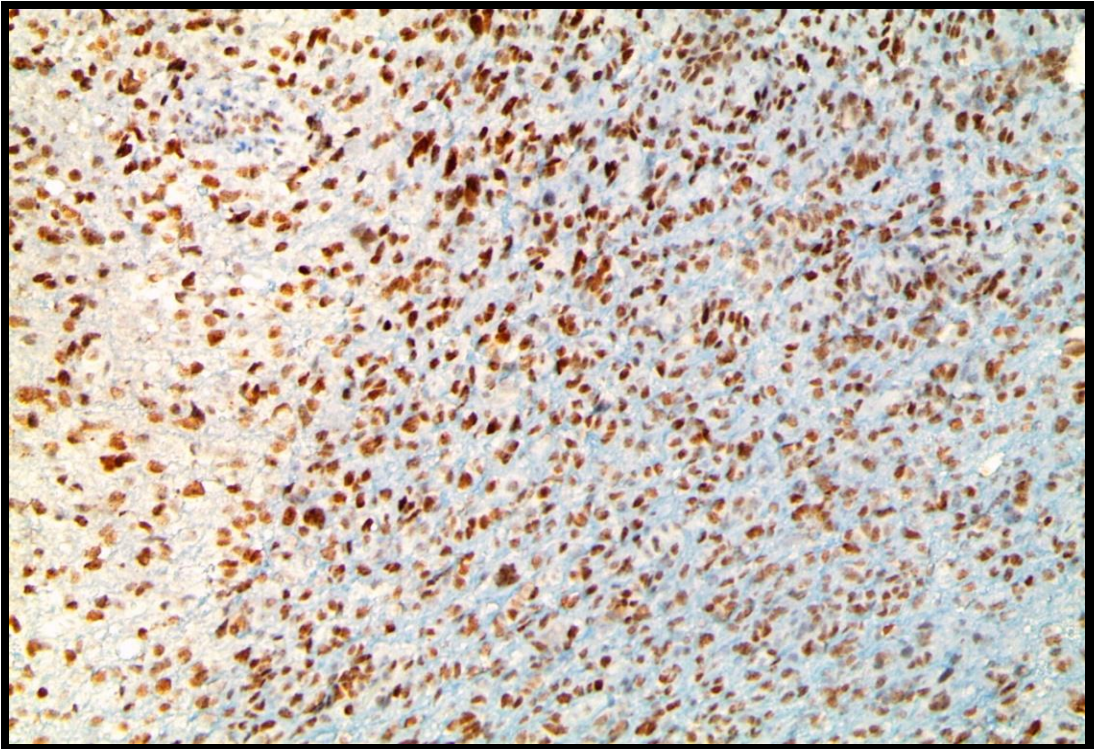
Resim 3. Glioblastom (H&Ex400)



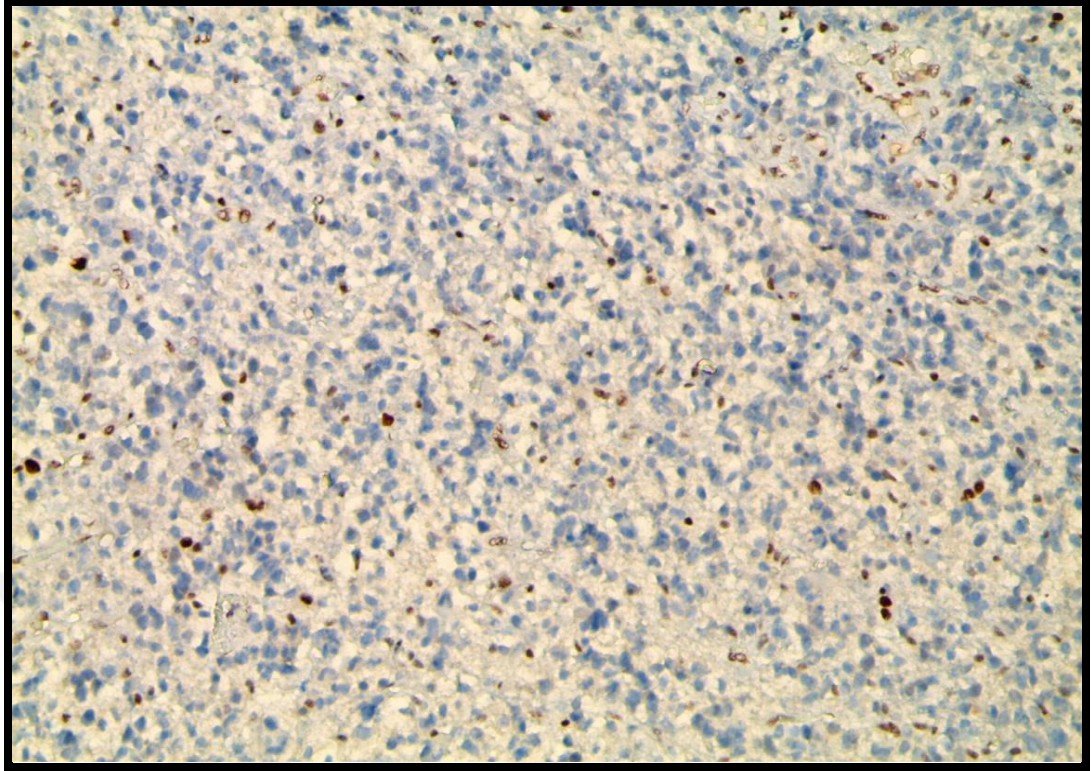
Resim 4. Oligodendrogliom (H&E; x400)



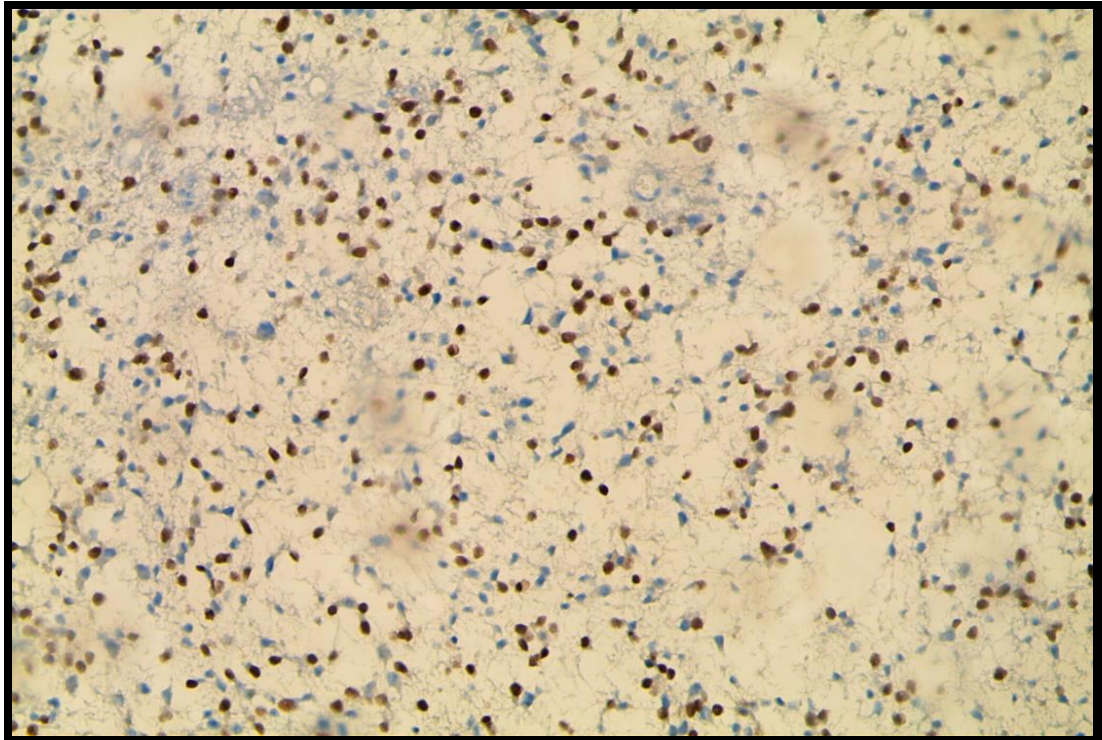
Resim 5. GFAP pozitifliği, Diffüz astrositom (H&E; x200)



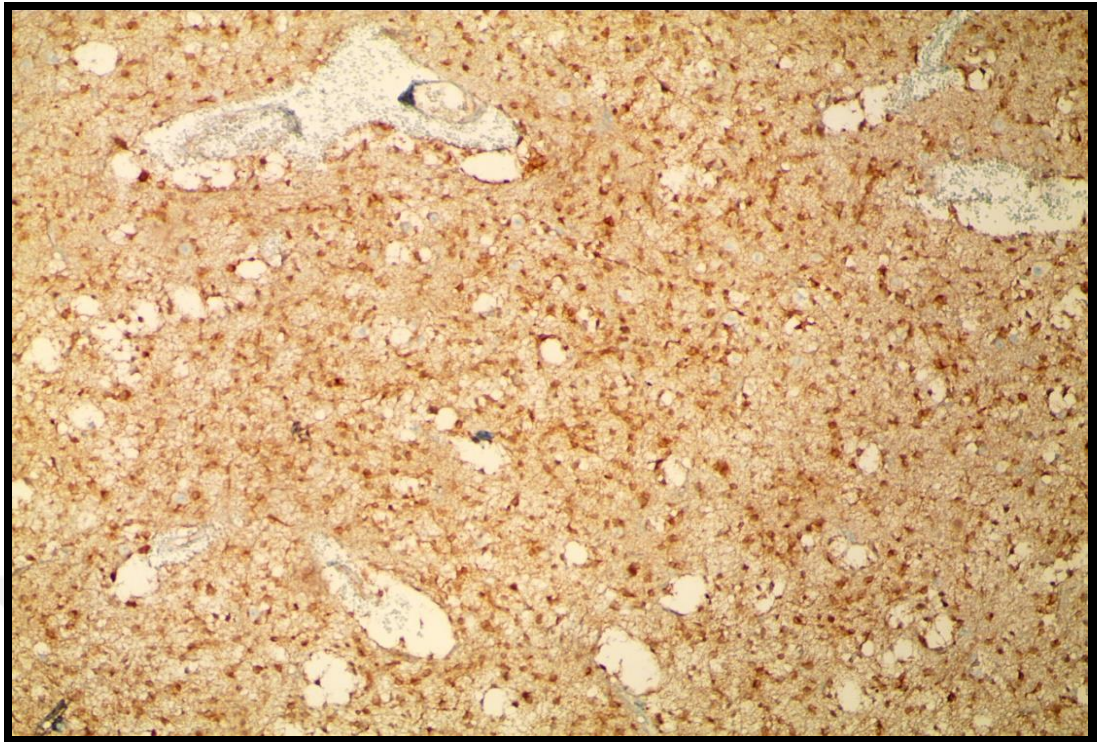
Resim 6. ATRX pozitif, Glioblastom, IDH wild tip (x100)



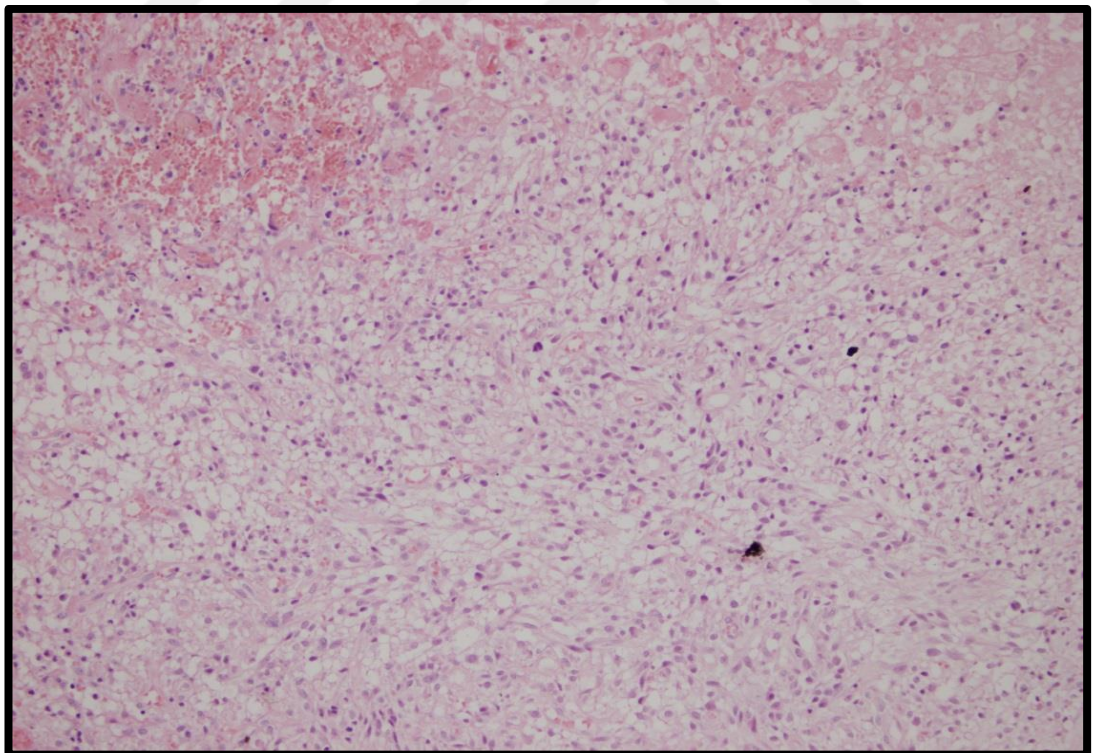
Resim 7. ATRX ekspresyon kaybı, Glioblastom, IDH mutant (x100)



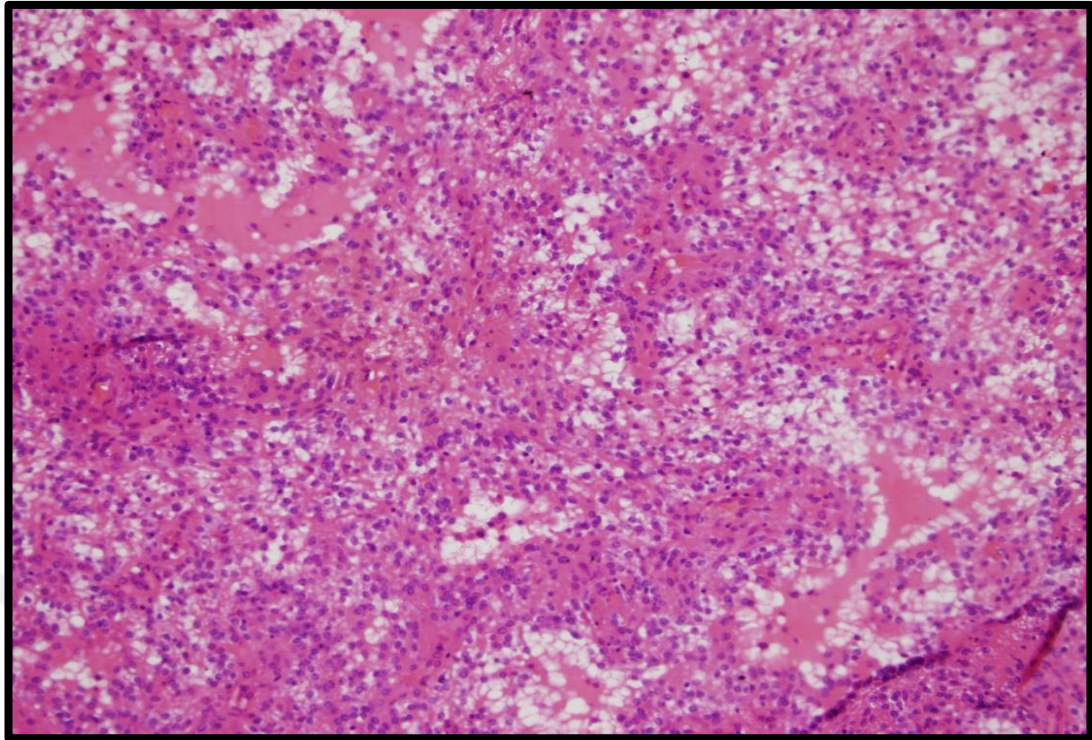
Resim 8. Olig-2 (x100)



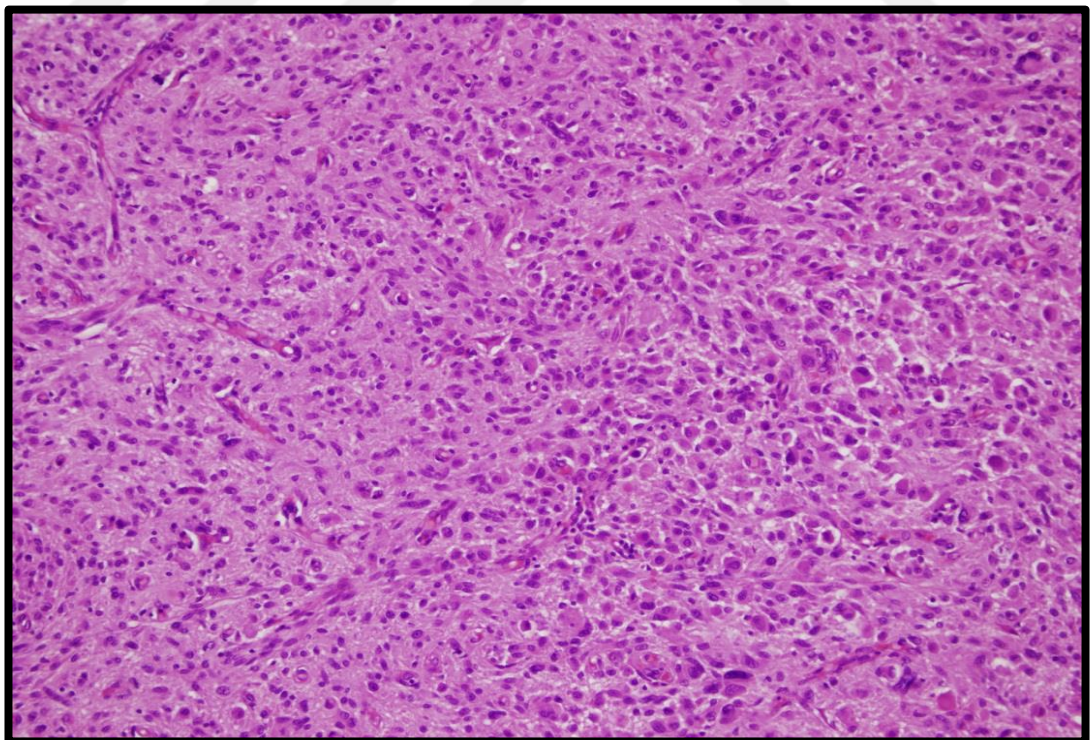
Resim 9. IDH1 (x100)



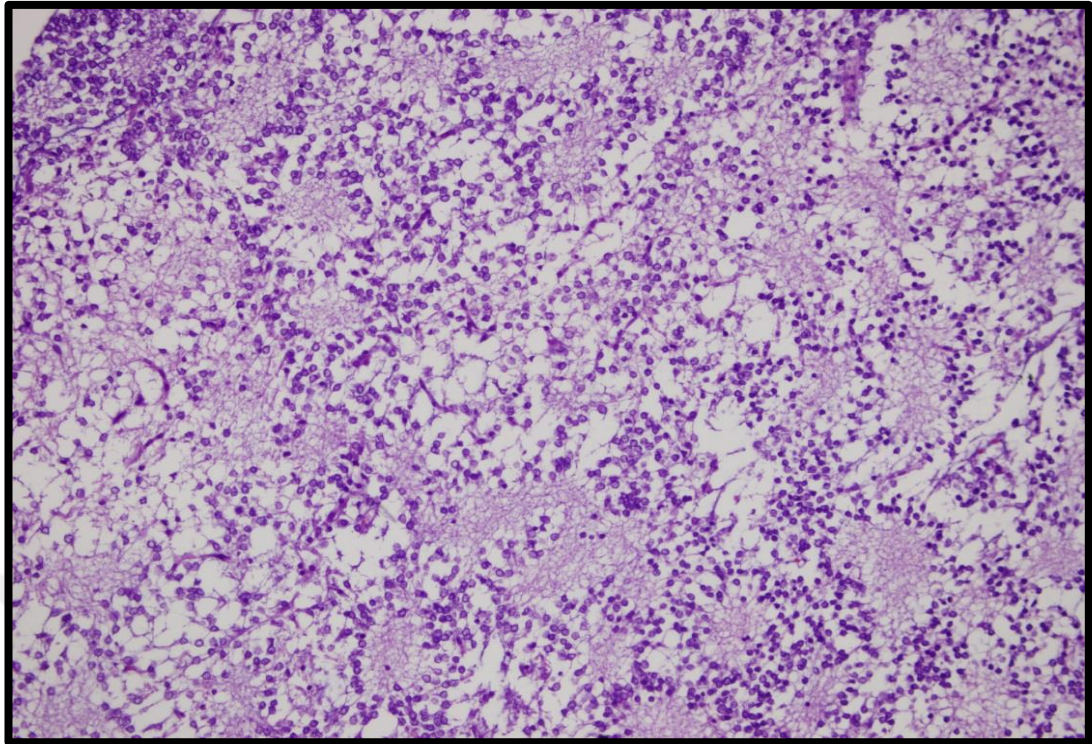
Resim 10. Anaplastik oligodendrogliom (H&E; x200)



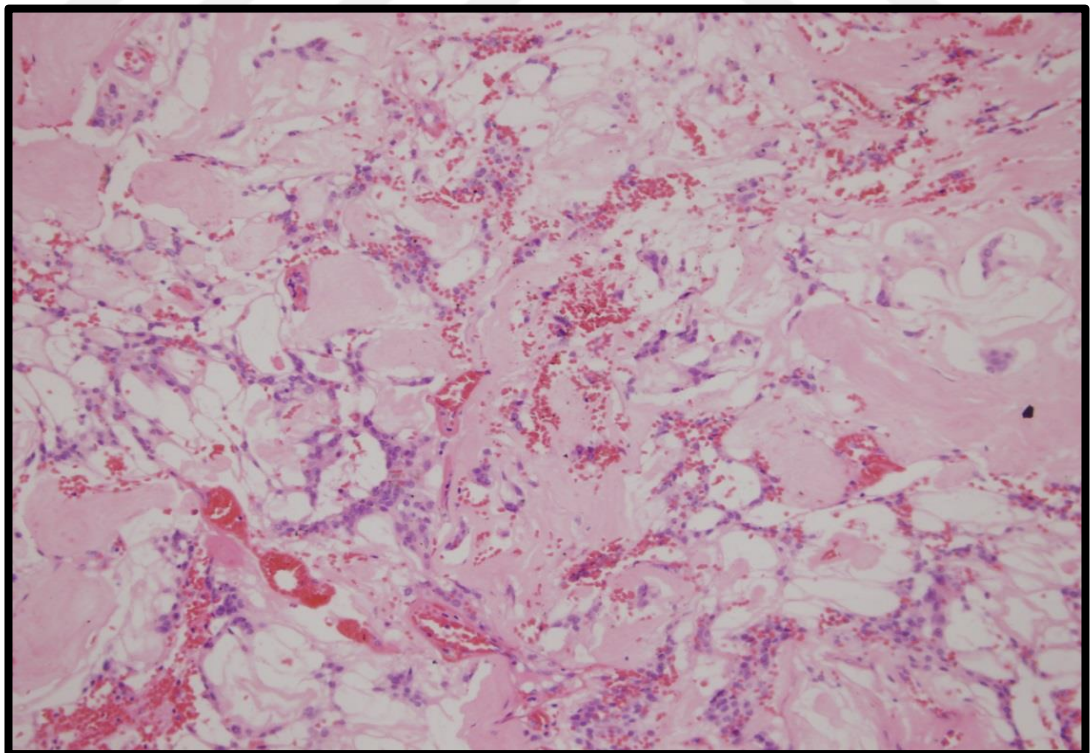
Resim 11. Pilitik astrositom (H&E; x200)



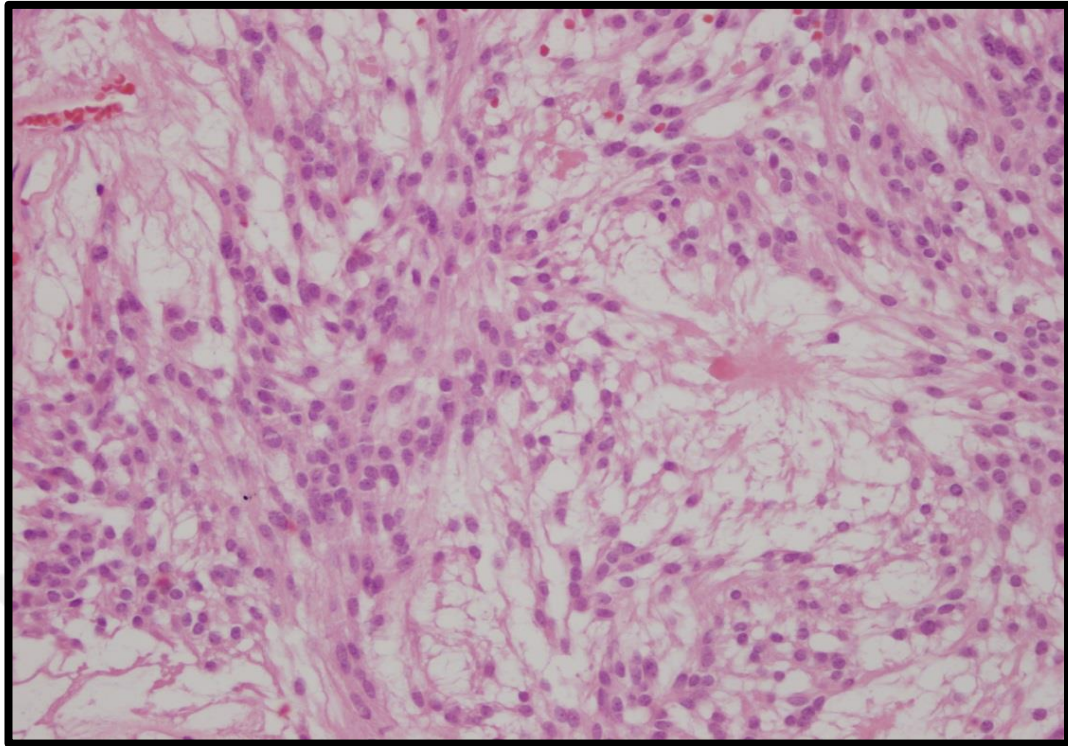
Resim 12. Pleomorfik ksantoastrositom (H&E; x400)



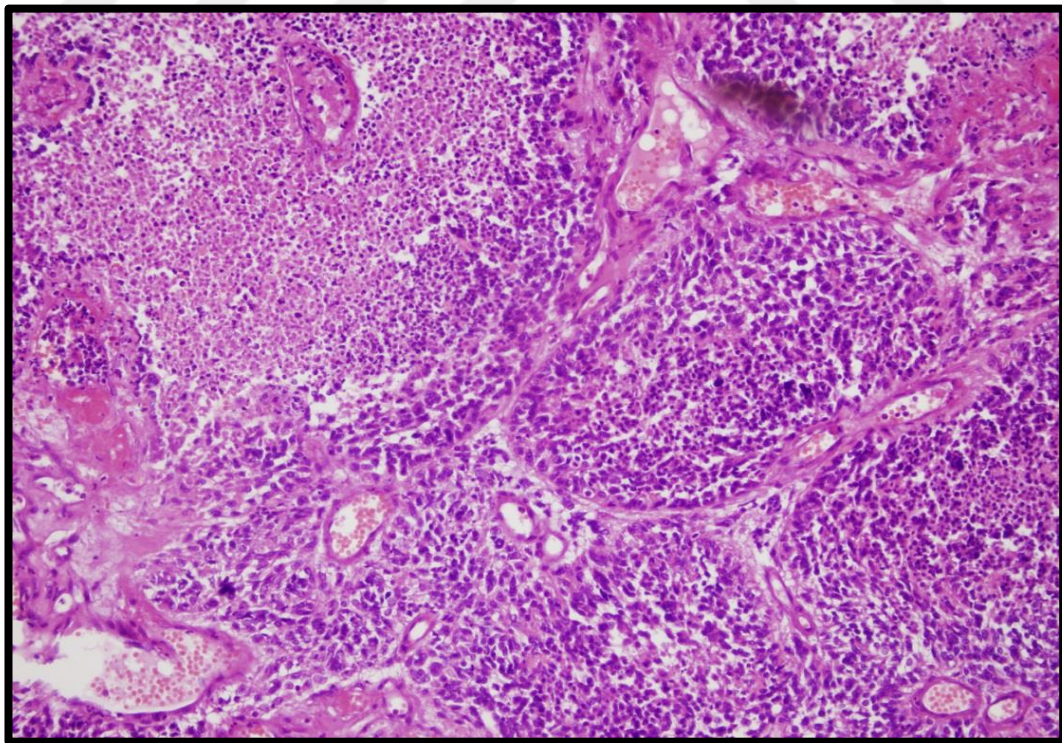
Resim 13. Subependimom (H&E; x400)



Resim 14. Miksopapiller endimom (H&E; x200)



Resim 15. Ependimom (H&E; x200)



Resim 16. Anaplastik ependimom (H&E; x200)

4.2. Glial Tümörlerin Cinsiyete Göre Dağılımı

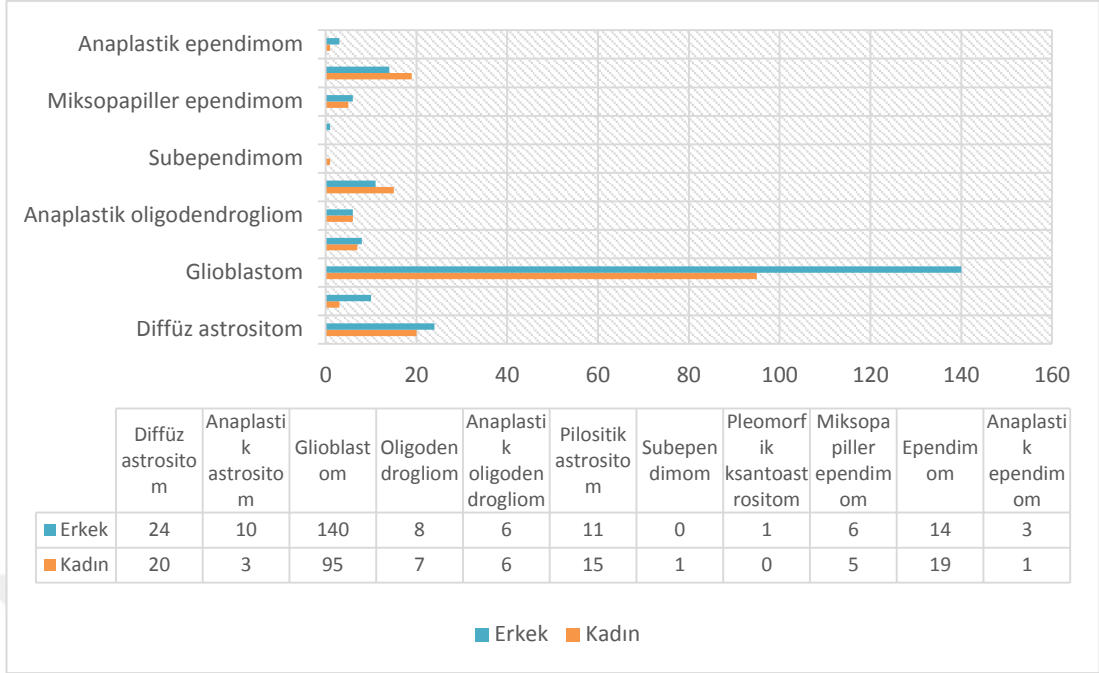
Toplam 395 glial tümör vakasınının 172'si (%43,5) kadın, 223'ü (%56,5) erkek'tir.

Kadınlarda en sık görülen histolojik alt tip 95 vaka (%55,2) ile glioblastomdur.

Bunu sırasıyla 20 vaka (%11,6) ile diffüz astrositom, 19 vaka (%11) ile ependimom, 15 vaka (%8,7) ile pilositik astrositom, 7 vaka (%4,1) oligodendrogliom, ile 6 vaka (%3,5) ile anaplastik oligodendrogliom, 5 vaka (%2,9) ile miksoapiller ependimom, 3 vaka (%1,7) ile anaplastik astrositom, 1'er vaka (%0,6) ile subependimom ve anaplastik ependimom izlemektedir (Grafik 4).

Erkeklerde en sık görülen histolojik alt tip 140 vaka (%62,8) ile glioblastomdur. Bunu 24 vaka (%10,8) ile diffüz astrositom izlemektedir.

Geri kalan 14 vaka (%6,3) ependimom, 11 vaka (%4,9) pilositik astrositom, 10 vaka (%4,5) anaplastik astrositom, 8 vaka (%3,6) oligodendrogliom, 6 vaka (%2,7) anaplastik oligodendrogliom, 6 vaka (%2,7) miksoapiller ependimom, 3 vaka (%1,3) anaplastik ependimom, 1 vaka (%0,4) pleomorfik ksantostrositomdur (Grafik 4).



Grafik 4. Histolojik alt tiplere göre kadın erkek sayıları

Histolojik alt tiplere göre kadın/erkek dağılımına ana gruplar arasında baktığımızda; 1. grupta ‘diffüz astrositom ve oligodendrogliyal tümörler’de toplam 319 vaka içerisinde 131 kadın hasta (%41,1), 188 erkek hasta (%58,9) dağılımı izlenmiştir (Grafik 5).

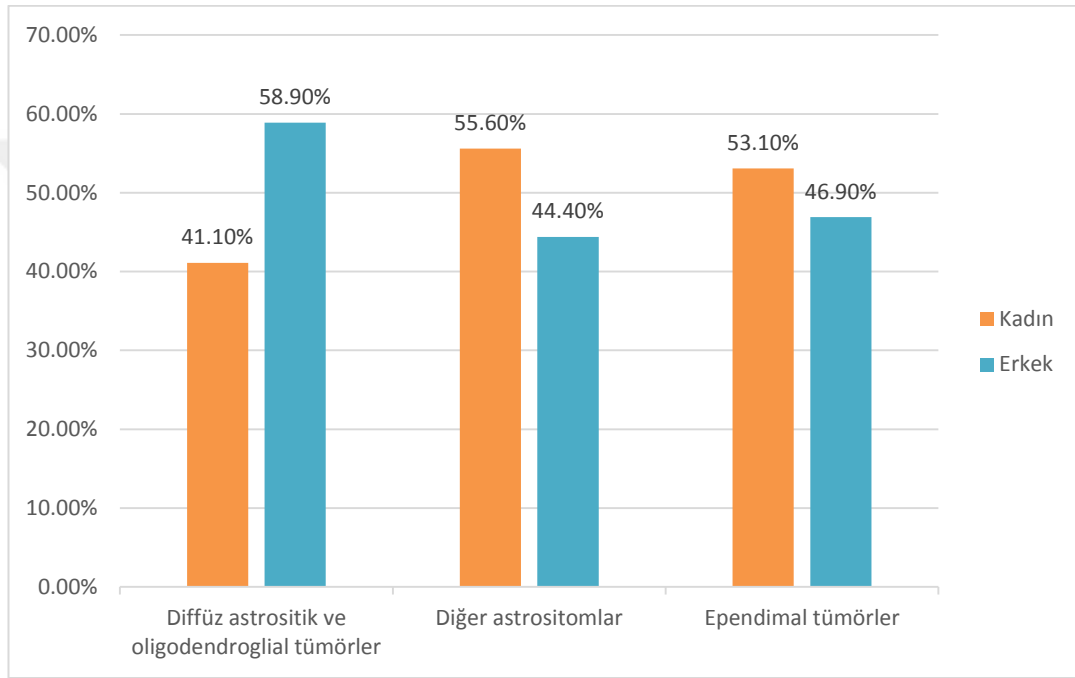
Bu grup içindeki ayrı ayrı dağılıma bakacak olursak; diffüz astrositomlarda toplam 44 vakanın 20’sinin (%45,5) kadın, 24’ünün (%54,5) erkek olduğunu görüyoruz. Anaplastik astrositomlarda 13 vakada bu oranlar 3 kadın hasta ile %23,1, 10 erkek hasta ile %76,9’dur. Toplam 235 glioblastom vakasında 95 vaka ile kadınlar %40,4, 140 vaka ile erkekler %59,6 sıklıkta görülmüştür.

15 oligodendrogliom vakasının 7’si %46,7 sıklıkla kadın, 8’i %53,3 sıklıkla erkeklerden oluşmaktadır. 12 anaplastik oligodendrogliom vakasında %50’şer oranla kadın/erkek dağılımı eşit bulunmuştur.

2. grup olan ‘diğer astrositomlar’ grubunda toplam 27 vaka mevcut olup, bunların 15’i kadın (%55,6), 12’si erkektir (%44,4). (Grafik 5). Bu grup içinde pilositik astrositomlarda toplam 26 vakanın 15’i kadın (%57,7), 11’i erkektir (%42,3). Pleomorfik ksantoastrostitom 1 vaka ile erkek hastadır.

3. grup ‘ependimal tümörler’de 49 vaka bulunmakta, bunların 26’sı kadın (%53,1), 23’ü erkek (%46,9) hastalardan oluşmaktadır (Grafik 5).

Alt tiplere göre değerlendirecek olursak; subependimom 1 vaka ile kadın hastadır. Miksopapiller ependimom 11 vaka olup, 5’i kadın (%45,5), 6’sı erkektir (%54,5). Ependimomlar toplam 33 vaka olup 19’u kadın (%57,6), 14’ü erkektir (%42,4). Anaplastik ependimom toplam 4 vaka olup, 1’i kadın (%25), 3’ü erkektir (%75) (Tablo 6).



Grafik 5. Ana histolojik gruplara göre kadın erkek yüzdeleri

Tablo 6. Tüm histolojik alt tiplere göre kadın erkek dağılımı

Histolojik tip	Toplam sayı	Kadın sayı	Kadın yüzde	Erkek sayı	Erkek yüzde
Diffüz astrositik ve oligodendroglial tümörler	319	131	%41.1	188	%58.9
Diffüz astrositom	44	20	%45.5	24	%54.5
Anaplastik astrositom	13	3	%23.1	10	%76.9
Glioblastom	235	95	%40.4	140	%59.6
Oligodendrogliom	15	7	%46.7	8	%53.3
Anaplastik oligodendrogliom	12	6	%50	6	%50
Diğer astrositomlar	27	15	%55.6	12	%44.4
Pilositik astrositom	26	15	%57.7	11	%42.3
Pleomorfik ksantoastrositom	1	0	0	1	%100
Ependimal tümörler	49	26	%53.1	23	%46.9
Subependimom	1	1	%100	0	%0
Mikropapiller ependimom	11	5	%45.6	6	%54.5
Ependimom	33	19	%57.6	14	%42.4
Anaplastik ependimom	4	1	%25	3	%75

4.3. Glial tümörlerin yaşa göre dağılımı

Toplam 395 glial tümör vakasında en küçük yaş 1, en büyük yaş 82'dir. Ortalama yaş 48,21, ortanca yaş 50'dir.

Ana histolojik gruplara göre dağılıma baktığımızda diffüz astrositik ve oligodendrogliyal tümörlerde minimum yaş 1, maksimum yaş 82, ortalama yaş 53,06, ortanca yaş 56'dır.

Diğer astrositomlar grubunda minimum yaş 2, maksimum yaş 41, ortalama yaş 14,74, ortanca yaş 14'tür.

Ependimal tümörler grubunda bu veriler minimum yaş 1, maksimum yaş 75, ortalama yaş 35,10, ortanca yaş 35 olarak bulunmuştur (Tablo 7).

Tablo 7. Ana histolojik tiplerde minimum, maksimum yaş, ortalama ve ortanca yaş değerleri

Ana histolojik grup	Toplam sayı	Minimum yaş	Maksimum yaş	Ortalama yaş	Ortanca yaş
Diffüz astrositik ve oligodendrogliyal tümörler	319	1	82	53,06	56
Diğer astrositomlar	27	2	41	14,74	14
Ependimal tümörler	49	1	75	35,10	35

Alt tiplere baktığımızda diffüz astrositomlarda minimum yaş 1, maksimum yaş 81'dir. Ortalama yaş 42,57 olup ortanca yaş 41 saptanmıştır.

Anaplastik astrositomlarda minimum yaş 7, maksimum yaş 76'dır. Ortalama yaş 46,31 olup ortanca yaş 37 bulunmuştur.

Glioblastomlarda minimum yaş 1, maksimum yaş 82'dir. Ortalama yaş 56,83 olup ortanca yaş 59 saptanmıştır (Tablo 8).

Oligodendrogliomlarda minimum yaş 13, maksimum yaş 71'dir. Ortalama yaş 38,27 olup ortanca yaş 37 bulunmuştur (Tablo 8).

Anaplastik oligodendrogliomlarda minimum yaş 30, maksimum yaş 57'dir. Ortalama yaş 43,58 olup, ortanca yaş 45 saptanmıştır (Tablo 8).

Pilositik astrositomlarda minimum yaş 2, maksimum yaş 41 bulunmuştur. Ortalama yaş 14,69 olup ortanca yaş 13,50 saptanmıştır. Pleomorfik ksantoastrositomlarda bu değer tek vaka ile 16'dır (Tablo 8).

Ependimal tümörler grubunda; subependimom olan tek vaka 15 yaşındadır. Miksopapiller ependimomlarda minimum yaş 12, maksimum yaş 65'tir. Ortalama yaş 37,18 olup, ortanca yaş 35 bulunmuştur.

Ependimomlarda minimum yaş 1, maksimum yaş 75'tir. Ortalama yaş 38,18 olup, ortanca yaş 38 olarak sonuç bulunmuştur. Anaplastik ependimomlarda minimum yaş 2, maksimum yaş 17'dir. Ortalama yaş 9 olup, ortanca yaş 8,50 olarak saptanmıştır (Tablo 8).

Tablo 8. Histolojik tiplerde vaka sayısı, minimum, maksimum yaş, ortalama ve ortanca yaş değerleri

Histolojik tip	Toplam sayı	Minimum yaş	Maksimum yaş	Ortalama yaş	Ortanca yaş
Diffüz astrositom	44	1	81	42,57	41
Anaplastik astrositom	13	7	76	46,31	37
Glioblastom	235	1	82	56,83	59
Oligodendrogliom	15	13	71	38,27	37
Anaplastik oligodendrogliom	12	30	57	43,58	45
Pilositik astrositom	26	2	41	14,69	13,50
Pleomorfik ksantoastrositom	1	16	16	16	16
Subependimom	1	15	15	15	15
Miksopapiller ependimom	11	12	65	37,18	35
Ependimom	33	1	75	38,18	38
Anaplastik ependimom	4	2	17	9	8,50

Toplam 395 gliyal tümör vakasının 185'ini 50 yaş altı, 210'unu 50 yaş üstü grup oluşturmaktadır.

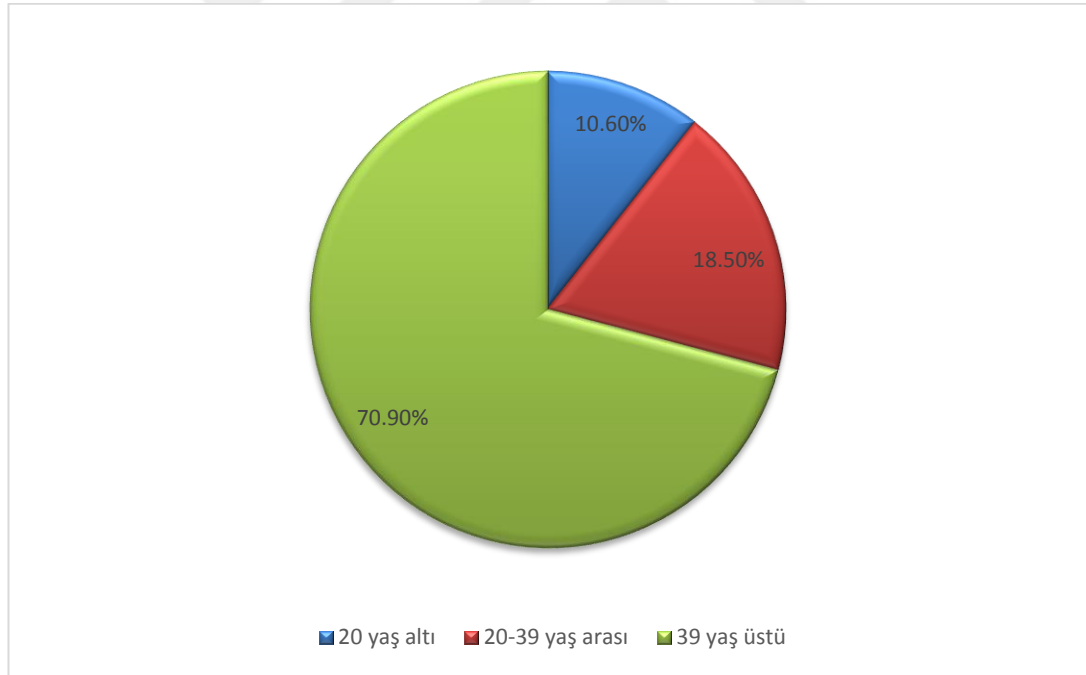
50 yaş altı grupta en sık görülen histolojik alt tip 60 vaka (%32,4) ile glioblastomdur.

Bunu sırasıyla 29 vaka (%15,7) ile diffüz astrositom, 27 vaka (%14,6) ile ependimom, 26 vaka (%14,1) ile pilositik astrositom, 13 vaka (%7) ile oligodendrogliom 9 vaka (%4,9) ile anaplastik oligodendrogliom, 8 vaka (%4,3) ile

miksopapiller endimom, 7 vaka (%3,8) ile anaplastik astrositom, 4 vaka (%2,2) ile anaplastik endimom ve 1'er vaka (%0,5) ile pleomorfik ksantostrositom ve subependimom izlemektedir. (Grafik 5).

50 yaş üstü toplam 210 vakada ise, yine en sık görülen histolojik alt tip 175 vaka (%83,3) ile glioblastomdur. Bunu sırasıyla 15 vaka (%7,1) ile diffüz astrositom, 6'şar vaka (%2,9) ile endimom ve anaplastik astrositom, 3'er vaka (%1,4) ile anaplastik oligodendrogliom ve miksopapiller endimom ve 2 vaka (%1) ile oligodendrogliom izlemektedir (Grafik 5).

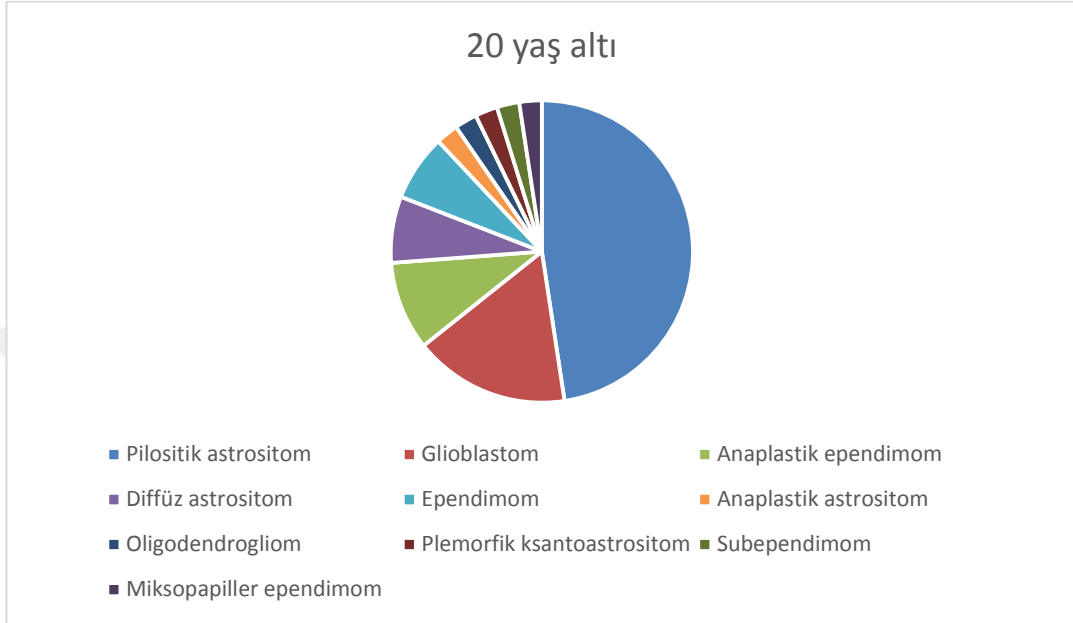
Toplam 395 vakayı 20 yaş altı, 20-39 yaş aralığı ve 39 yaş üzeri olarak 3 gruba ayırırsak; 20 yaş altı 42 vaka bulunmaktadır ve oranı %10,6'dır. 20-39 yaş aralığında toplam 73 vaka yer almaktadır ve oran %18,5 saptanmıştır. 39 üzeri vakalara baktığımızda bu sayının toplam 280 olduğu ve oranın %70,9 olduğu görülmüştür (Grafik 6) .



Grafik 6. Tüm glial tümör vakalarının 20 yaş altı, 20-39 yaş arası ve 39 yaş üstüne göre dağılımı

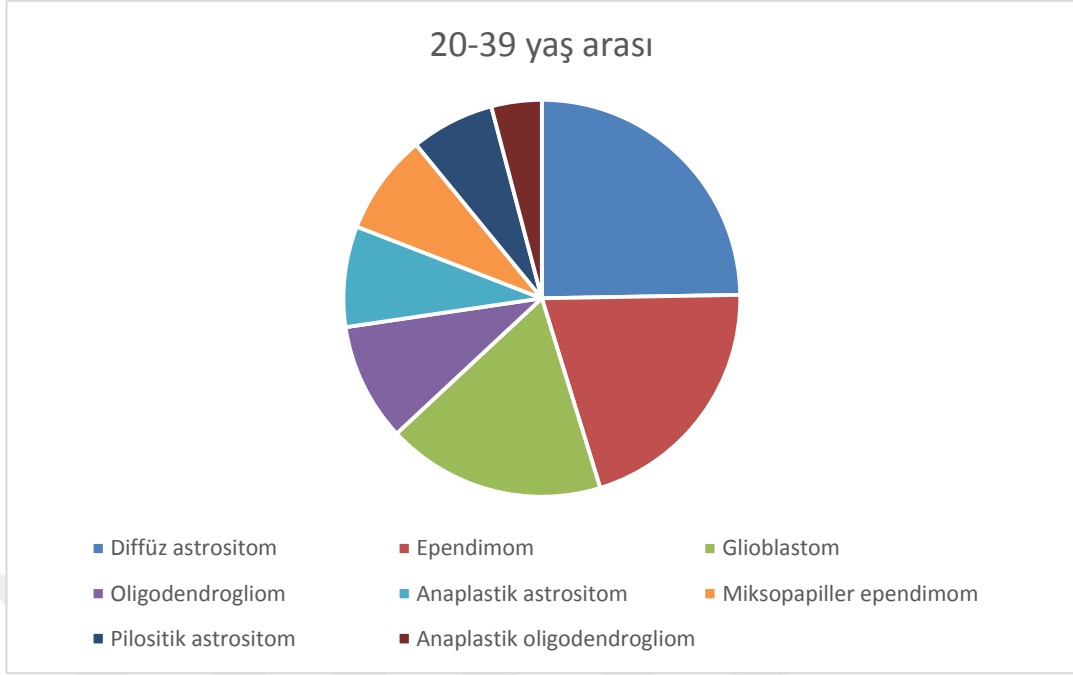
Histolojik alt tiplerine göre bu dağılıma bakacak olursak; 20 yaş altı grupta toplam 42 vaka içinde 20 vaka ve %47,6'lık oranla çoğunu pilositik astrositomun oluşturduğu dikkati çekmiştir. Bunu sırasıyla 7 vaka ve %16,7'lik oranla glioblastom, 4 vaka ve %9,5'lik oranla anaplastik endimom, 3 vaka ve %7,1'lik

oranla diffüz astrositom, 3 vaka ve %7,1'lik oranla ependimom ve 1'er vaka ve %2,4'lük oranlarıyla anaplastik astrositom, oligodendrogliom, plemorfik ksantoastrositom, subependimom ve miksopapiller ependimom izlemektedir (Grafik 7).



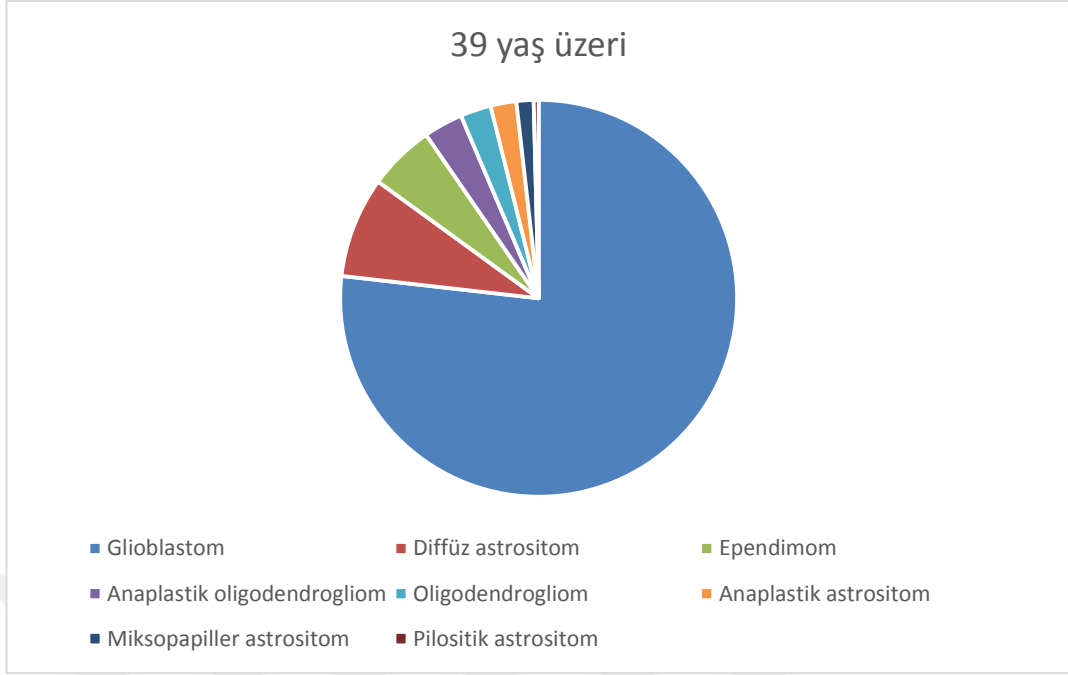
Grafik 7. 20 yaş altı glial tümörlerin histolojik alt tiplerine göre dağılımı

20-39 yaş aralığında toplam 73 vakada en sık 18 vaka ve %24,7'lik oranla diffüz astrositom görülmektedir. Bunu 15 vaka ve %20,5 ile ependimom, 13 vaka ve % 17,8'lik oranla glioblastom izlemektedir. 7 vaka ve %9,6'lık oranla oligodendrogliom görülmüştür. 6'şar vaka ve %8,2'lik oranlarla anaplastik astrositom ve miksopapiller ependimom saptanmıştır. 5 vaka ve %6,8'lik oranla pilositik astrositom, 3 vaka ve %4,1'lik oranla anaplastik oligodendrogliom bulunmuştur (Grafik 8).

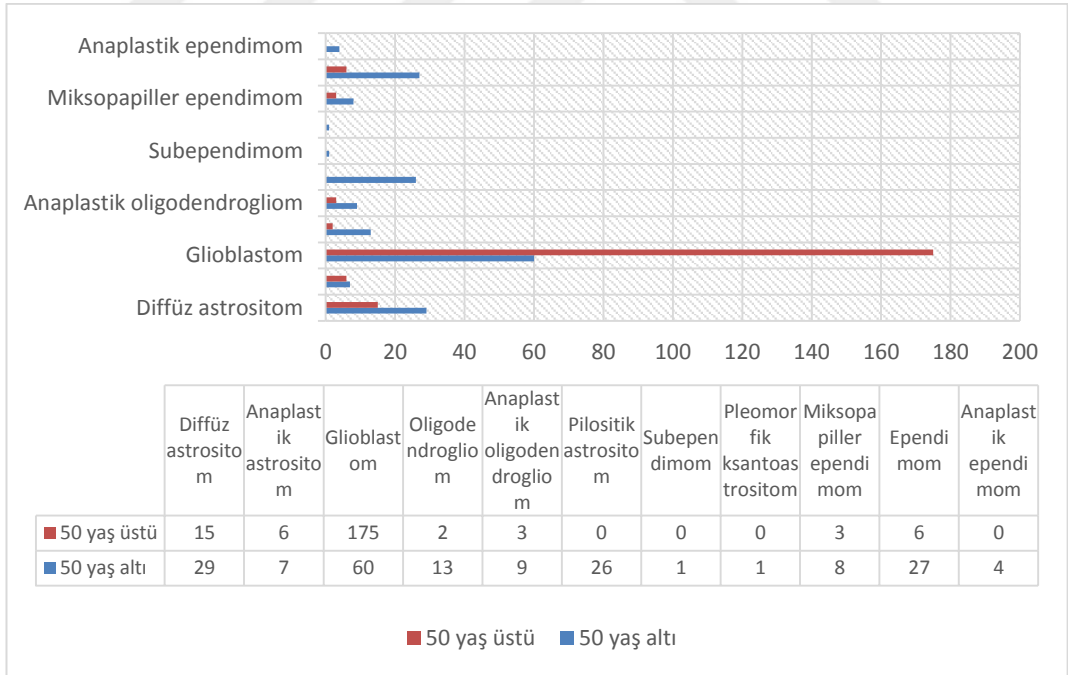


Grafik 8. 20-39 yaş aralığındaki glial tümörlerin histolojik alt tiplerine göre dağılımı

39 yaş üzeri grupta toplam 280 vaka bulunmaktadır. 215 vaka %76,8'lik oranla glioblastomlar çoğunluğu oluşturmaktadır. 23 vaka %8,2'lik oranla diffüz astrositomlar, 15 vaka %5,4 ile ependimomlar izlenmiştir. Geri kalanını 9 vaka %3,2'lik oranla anaplastik oligodendrogliom, 7 vaka %2,5'lik oranla oligodendrogliom, 6 vaka %2,1'lik oranla anaplastik astrositom, 4 vaka %1,4'lük oranla mikropapiller ependimom ve 1 vaka %0,4'lük oranla pilositik astrositomlar oluşturmaktadır (Grafik 9).



Grafik 9. 39 yaş üstü gliyal tümörlerin histolojik alt tiplerine göre dağılımı



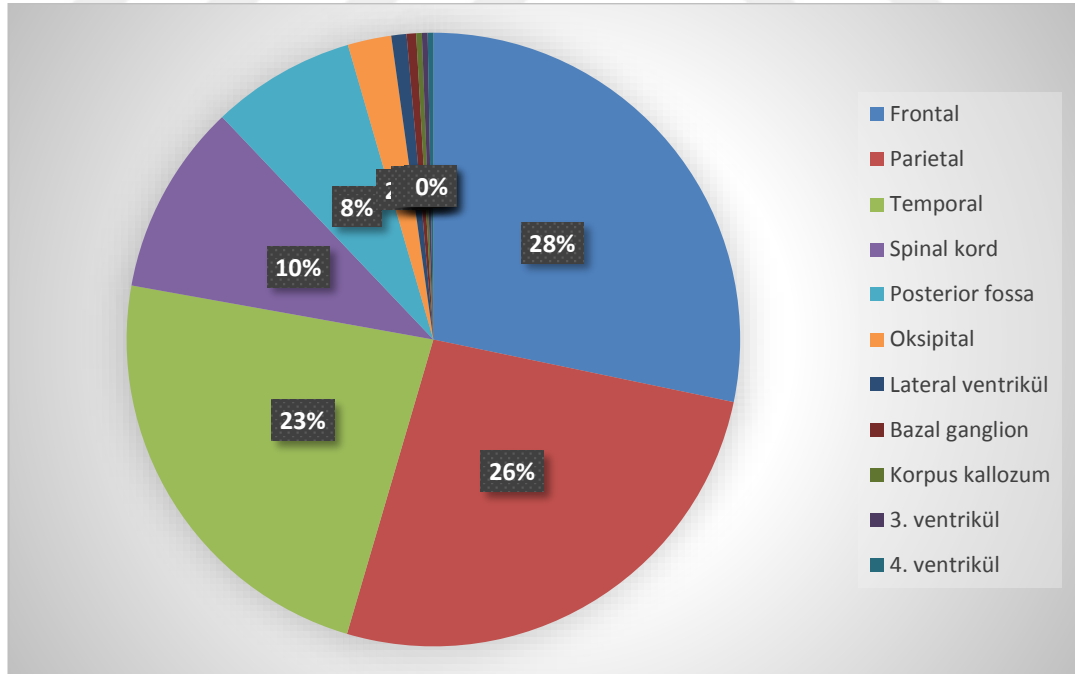
Grafik 10. Histolojik alt tiplere göre 50 yaş altı ve 50 yaş üstü sayıları

0-9 yaş aralığına baktığımızda bu aralıktaki toplam 20 vakanın 9'unu (%45) pilositik astrositomun oluşturduğu dikkatimizi çekmektedir.

10 yaş ve üzeri olarak değerlendirdiğimizde toplam 375 vaka yer almakta ve bunların 17'si (%4,5) pilositik astrositumdur. 10 yaş üzerinde en sık görülen histolojik alt tip 230 vaka sayısı (%61,3) ile glioblastomdur.

4.4. Glial Tümörlerin Yerleşim Yerlerine Göre Dağılımı

Toplam 395 glial tümör vakasının en sık görülen lokalizasyonu 112 vaka (%28,4) ile frontal lobdur. Bunu sırasıyla 104 vaka (%26,3) ile parietal lob, 92 vaka (%23,3) ile temporal lob, 40 vaka (%10,1) ile spinal kord, 30 vaka (%7,6) ile posterior fossa, 9 vaka (%2,3) ile oksipital lob, 3 vaka (%0,8) ile lateral ventrikül, 2 vaka (%0,5) ile bazal ganglion, 1'er vaka (%0,3) ile korpus kallozum, 3. Ventrikül ve 4. Ventrikül izlemektedir (Grafik 11).



Grafik 11. Tüm glial tümörlerin yerleşim yerine göre dağılımı

Histolojik tiplere göre ayrı ayrı değerlendirecek olursak; toplam 44 diffüz

astrozitom vakasında en sık yerleşim yeri 17 vaka (%38,6) ile frontal lob, daha sonra sırasıyla 10'ar vaka (%22,7) ile temporal ve parietal lob, 5 vaka (%11,4) ile spinal kord, 2 vaka (%4,5) ile posterior fossadır. 13 anaplastik astrozitom vakasında 5 vaka (%38,5) ile temporal lob, 4 vaka (%30,8) ile frontal lob, 3 vaka (%23,1) ile parietal lob, 1 vaka (%7,7) ile posterior fossa yerleşimleri izlenmiştir.

Toplam 235 glioblastom vakasında 76 vaka (%32,3) temporal lob, 75 vaka (%31,9) parietal lob, 70 vaka (%29,8) frontal lob, 9 vaka (%3,8), oksipital lob, 2 vaka (%0,9) bazal ganglion, 1'er vaka (%0,4) posterior fossa, korpus kallozum ve lateral ventrikül yerleşimlidir.

15 oligodendrogliom vakasının 13'ü (%8,7) frontal lob yerleşimli, geri kalan 2'si (%13,3) parietal lob yerleşimlidir. 12 anaplastik oligodendrogliom vakası sadece parietal ve frontal lobda saptanmıştır. Bu loblardaki dağılımın %50 oranları ile eşit olduğu görülmüştür.

26 pilositik astrozitom vakasında posterior fossa 19 vaka (%73,1) ile en sık yerleşim yeri olarak bulunmuştur. Geri kalan 5 vaka (%19,2) parietal lob, 1'er vaka (%3,8) temporal ve frontal lob yerleşimlidir. 1 tane olan pleomorfik ksantroastrozitom vakası parietal lob, subependimom vakası lateral ventrikül yerleşimlidir.

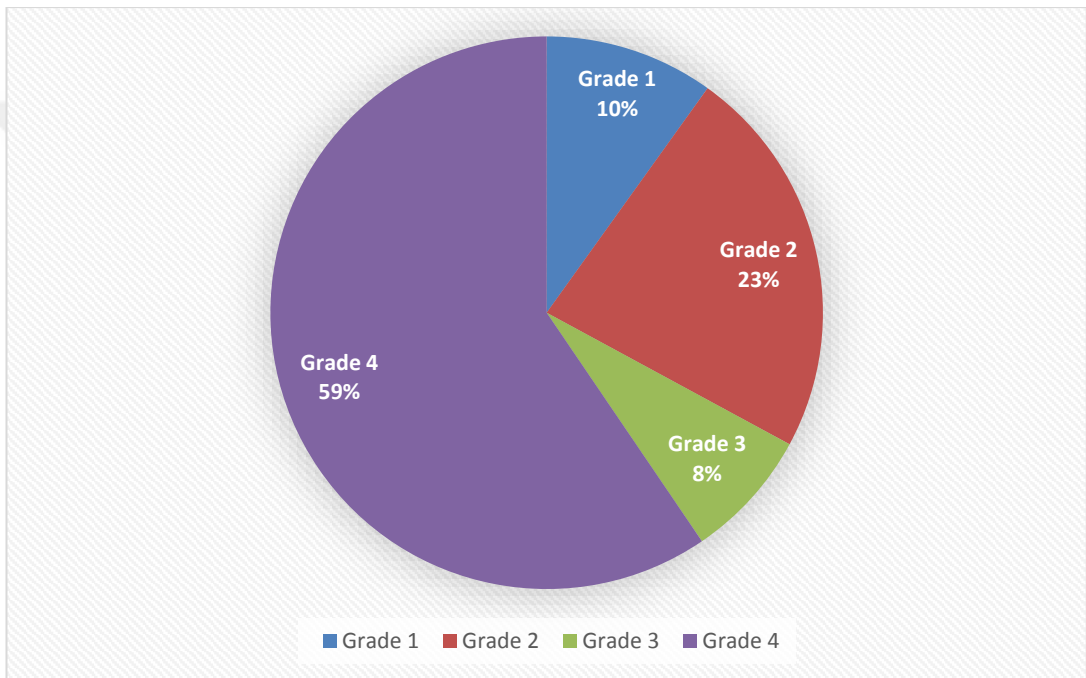
11 miksoepandimom vakasının hepsi spinal kord yerleşimlidir. 33 ependimom vakasında en sık yerleşim yeri 23 vaka (%69,7) ile spinal korddur. 4 vaka (%12,1) posterior fossa, 2 vaka (%6,1) parietal lob yerleşimli, geri kalan vakalar 1'er tane olup (%3) frontal lob, lateral ventrikül, 3. Ventrikül ve 4. Ventrikül yerleşimlidir.

4 anaplastik ependimom vakasının 3'ü (%75) posterior fossa, 1'i (%25) spinal kord yerleşimlidir.

4.5. Glial Tümörlerin Histolojik Derecelerine (Grade) Göre Dağılımı

395 glial tümörde 235 vaka (%59,5) Grade IV olarak saptanmıştır. Grade II vaka sayısı 91 (%23), Grade I vakası sayısı 39 (%9,9), Grade III vaka sayısı 30 (%7,6) dur (Grafik 12).

44 diffüz astrositom vakasının çoğu 42 vaka (%95) ile Grade II, geri kalan 2 vaka (%4,5) Grade III'tür.



Grafik 12. Glial tümörlerin histolojik gradelerine göre dağılımı

5. TARTIŞMA

5.1. Histolojik Alt Tip

Tüm beyin malign tümörleri içinde en sık görülen histolojik tip glioblastomdur (2). Çalışmamız sadece glial tümörleri içermesine rağmen bu bilgi ışığında glioblastom vakaların büyük bir kısmını oluşturmaktadır ve %59,5'lik bir oranla en sık görülen tip glioblastom olarak bulunmuş ve bu literatürle uyumludur.

Tüm gliomların %74.9' unu diğer astrositolar ve glioblastomlar oluşturur. Tüm gliomlarda en sık görülen tip glioblastomdur (2). Çalışmamızda da uyumlu olarak diğer astrositolar ve diffüz astrositik ve oligodendrogial tümörler vakaların %87,6'sını oluşturmaktadır.

CBTRUS (Central Brain Tumor Registry of The United States) 2009-2013 verileri beyin malign tümörleri içinde en yüksek insidans oranını 100.000'de 3.20 olarak glioblastomlar ve bunu takiben 3.65 oranıyla diffüz astrositoların oluşturduğunu belirtiyor (2).

Çalışmamızda en yüksek oranı glioblastomdan sonra %11.1'lik oranla diffüz astrositolar oluşturmakta ve bu literatürle uyumlu sonuç vermektedir.

Japonya beyin tümörleri araştırma komitesinin (BTJ) bir çalışmasında 13.431 vaka içerisinde gliomlar beyin tümörlerinin çoğunu oluşturmaktadır. Bu çalışmada 287 pilositik astrositom, 659 diffüz astrositom, 314 oligodendrogliom, 764 anaplastik astrositom, 314 anaplastik oligoastrositom, 2.217 glioblastom, 107 ependimom ve 82 anaplastik ependimom vakası bulunmaktadır (70).

Başka bir çalışma astrositik, oligodendrogial ve ependimal orijinli glial tümörlerin tüm beyin tümörlerinin %70'ini oluşturduğunu, en sık ve malign histolojik tipin glioblastom olduğunu söylemektedir (14).

Çalışmamızda tüm glial tümörler içinde en sık görülen histolojik alt tip % 59,5 ile glioblastom olup literatürle uyumludur. Çalışmamızda ikinci sırayı alan diffüz astrositom, Japonya'da yapılan çalışmayla uyumlu bulunmamış, bu çalışmada ikinci sırada anaplastik astrositom vakaları diffüz astrositom vakalarından sayıca

fazla bulunmuştur.

5.2. Cinsiyet

CBTRUS verilerinde tüm beyin tümörleri kadınlarda daha siktir ve bu oran % 57,9'dir. Tüm malign tümörlerde bu oran değişip %55,2 ile erkeklerde daha sık olduğu görülmüştür. Piloitik astrositomlar hariç tüm glial tümör tipleri erkeklerde kadınlardan daha sık görülür (2).

Çalışmamızda glial tümörler literatürle uyumlu olarak %56,5'lik oranla erkeklerde daha sık saptanmıştır. Piloitik astrositomlarda ve ependimal tümörlerde kadın baskınlığı dikkati çekmiştir.

Ependimal tümörler %53,1'lik oran ile toplam 26 vaka sayısı ile kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir.

Piloitik astrositomlar % 57,7 oranla kadınlarda sık görülmektedir.

Subependimom olan tek vaka kadın hastadır.

Diğer glial tümörlerde diffüz astrositomlarda erkekler %54,9, anaplastik astrositomlarda %76,9, glioblastomlarda %59,6, oligodendrogliomlarda %53,3, anaplastik oligodendrogliomlarda %50, miksopapiller ependimomlarda %54,5, ependimomlarda %42,4 ve anaplastik ependimomlarda %75 oranlarıyla üstünlük göstermektedir.

Hiroko Oghaki ve arkadaşlarının bir çalışmasında glioblastom insidans oranları erkeklerde 3.32, kadınlarda 2.24 bulunmuştur. Amerika'da bu oranlar daha yüksek olup, kadınlarda 2.88, erkeklerde 4.63'tür (29).

CBRTUS verilerinde glioblastom olgularının erkeklerde kadınlara göre 1.57 kat daha fazla sıklıkla görüldüğü saptanmıştır(2). İngilterede yapılan bir çalışmada bu oran 1.66 kattır (72).

Çalışmamızda glioblastomlu olgularda bu sıklık literatürle uyumlu olarak %59,6'lık bir oranla erkeklerde baskındır.

5.3. Yaş

CBTRUS verilerine göre tüm beyin tümör vakalarının yaşa göre dağılımında insidans oranları, çocuk ve erişkinler için 0-19 yaş grubunda 100.000'de 5.70, çocuklar için 0-14 yaş grubunda 100.000'de 5.47, 20 yaş üstündekilerdekilerde 100.000'de 29.18'dir (2).

Bu çalışmaya göre beyin tümörlerinin erişkin ve ileri yaşta daha sık görülüyor olması, çalışmamızdaki 395 vakanın 375'inin 10 yaş üstü hastalardan oluştuğu göz önüne alındığında literatürle uyumludur.

CBTRUS verilerine göre tüm beyin tümörleri içinde 85 yaş ve üzerinde insidans oranı 100.000'de 84.52, 0-19 yaş aralığında ise 100.000'de 5.67'dir (2).

Çalışmamızda da tüm beyin tümörleri alt grubu olarak glial tümörlerin de bu oranlarla korele gittiğini ve glial tümörlerin çoğunluğunun ileri yaştaki hastalardan oluştuğunu 10 yaşından önce ve sonra baktığımız istatistiki değerlerle söylebiliriz.

CBTRUS verileri erken yaşta görülen tümörler içerisinde pilositik astrositomdan bahsetmiştir. Ayrıca 0-9 yaş grubunda pik yaptığını belirtmiştir (2).

Çalışmamız 50 yaş altı ve üstü hastalar değerlendirildiğinde pilositik astrositomun 50 yaş üstünde hiç görülmediği, 0-9 yaş aralığında en sık oranda görüldüğü ve bu gruptaki glial tümörlerin %45'ini oluşturduğunu saptadık. Pilositik astrositomun genç hastalarda görülmesini destekleyen bulgularımız literatürle uyumludur.

CBTRUS çalışmasında tüm beyin tümörlerinde ortalama yaş 59'dur(2).

Japonya beyin tümörleri araştırma komitesinin (BTJ) çalışmasına göre ortalama yaş pilositik astrositomlar için 14.8 yaş, diffüz astrositomlar için 35.7 yaş, oligodendrogliom ve oligoastroitomlar için 40.6 yaş, anaplastik astrositomlar için 51.9 yaş, anaplastik oligoastroitom ve anaplastik oligoastroitomlar için 48.5 yaş ve glioblastomlar için 62.2 yaşdır.(70).

Çalışmamızda tüm glial tümörler içinde ortalama yaş 48.1 olup, histolojik alt tiplere göre bakılınca diffüz astrositomda 41, anaplastik astrositomda 37,

glioblastomda 59, oligodendrogliomda 37, anaplastik oligodendrogliomda 45'tir. Diğer astrositik tümörlerden pilositik astrositomda 13,50, pleomorfik ksantoastrositomda 16'dır.

Ependimal tümörlerde bu rakamlar; subependimomda 15, mikropapiller ependimomda 35, ependimomda 38, anaplastik ependimomda 8,50 bulunmuştur. Bulgular 1-2 yaş farkı gösterecek şekilde literatürle uyumlu sonuç vermiştir.

Japonya beyin tümörleri komitesinin çalışmasına göre 20 yaş altı glial tümör insidansı, diffüz astrositomlarda %15, oligoastrositom ve oligodendrogliomlarda %5, anaplastik astrositomlarda %7, anaplastik oligodendrogliom ve anaplastik oligoastrositomlarda %2 ve glioblastomlarda %3'tür. 70 yaş üstü bu oranlar sırasıyla %5, %3, %14, %5 ve %25'tir. Bu istatistiklere göre oligodendrogliom tümörler genç ve yaşlı hastalarda en az görülen grubunu oluşturmaktadır (70).

Çalışmamızda 20 yaş altı glial tümörlerde toplam 42 vaka mevcuttur. Bu vakaların çoğunu %47,6 oranıyla pilositik astrositom oluşturmaktadır.

Japonya beyin tümörleri komitesi çalışması pilositik astrositomları dışarda bırakarak aldığı yüzdeleri düşününce çalışmamızda ikinci sırayı %16,7 oranıyla glioblastomun alması uyumsuz olarak değerlendirilebilir.

Glioblastom Japonya beyin tümörleri komitesi çalışmasına göre 20 yaş altında en az görülen tümörlerden biridir. Çalışmamızda pilositik astrositomlardan sonra ikinci sıklığı oluşturmaktadır.

Japonya beyin tümörleri komitesinin çalışmasında ilk sırayı oluşturan diffüz astrositomlar çalışmamızda %7,1 oranıyla anaplastik ependimomlardan sonra üçüncü sırada yer almaktadır. 20 yaş altında görülen glial tümörleri literatürle uyumsuz olarak değerlendirebiliriz.

Çalışmamızda ortanca yaş 50 üzerinden yapılan histolojik tipe göre dağılım analizlerinde 50 yaş üstünde glioblastomlar %83,3, diffüz astrositomlar %7,1, anaplastik astrositomlar %2,9, ependimomlar %2,9, anaplastik oligodendrogliomlar %1,4, mikropapiller ependimomlar %1,4, oligodendrogliomlar %1 olarak bulunmuştur. İleri yaşta en sık görülen glioblastom, literatürle uyumludur.

50 yaş altı grupta %32,4'lük oranla glioblastom, %15,7 ile diffüz astrositom, %14,6 ile ependimom, %14,1 ile pilositik astrositom, %7 ile oligodendrogliom, %4,9 ile anaplastik oligodendrogliom, %4,3 ile miksopapiller ependimom, %3,8 ile anaplastik astrositom, %2,2 ile anaplastik ependimom, %0,5 ile de pleomorfik ksantoastrositom ve subependimom izlenmektedir.

50 yaş altı grupta pilositik astrositom ve dfifüz astrositomların yüzde olarak daha büyük bir dilimi oluşturduğu görülmektedir. Bu daha çok çocuklarda görülen pilositik astrositom ve erişkinlerde görülen diffüz astrositom açısından literatürle uyumludur.

10 yaş baz alınarak yapılan istatiksels analizlerimizde %45 ile en sık görülen tipi pilositik astrositom oluşturmaktadır. Bu oran 10 yaş üstü analizlerde %17'ye düşmektedir.

Glioblastomlar yaş ilerledikçe daha yüksek oranda görülür.

Japonya beyin tümörleri araştırma komitesi glioblastom vakaları için 20 yaş altında 100.000'de 0.14, 45-50 yaş arasında 100.000'de 3.66, 55-64 yaş arasında 100.000'de 8.16 ve 65-74 yaş arasında 100.000'de 13.21 oranlarını saptamıştır (70).

Çalışmamızda glioblastom oranları 0-9 yaş aralığında %5, 10 yaş üstünde %61,3'tür. 50 yaş altı grubunda bu oran %32.4, 50 yaş üstünde ise %83,3'tür. İleri yaşla glioblastom görülme sıklığındaki artış literatürle uyumludur.

5.4. Yerleşim

CBTRUS verilerinde beyin tümörlerinin loblarda yerleşim oranı %19 olup, bunun %8'i frontal lob, %6'sı parietal lob ve %1'i oksipital lobda izlenmiştir. Tüm malign tümörlerde bu oran %54.4 olup, loblara göre dağılımı; %23.6 frontal lob, %17.4 temporal lob, %10.6 parietal lob ve %2.8 oksipital lobdur (2).

Çalışmamızda %80 oranında loblarda yerleşimi izlenen olguların %28,4'ü frontal lob, %26,3'ü parietal lob, %26,3'ü temporal lob ve %2,3'ü oksipital lobda bulunmaktadır.

CBTRUS araştırmalarıyla temporal ve parietal lob dağılımının eşit oranda

olması hariç istatistiki değerlerimiz uyumlu bulunmuştur. En sık görülen lokalizasyon frontal lobdur ve bu diğer literatür çalışmalarıyla da koreledir.

Japonya beyin tümörleri araştırma komitesinin çalışması gliomların genellikle serebrumda ve özellikle frontal lobda yerleştiğini söyler. Diffüz astrositomların %41'i, anaplastik astrositomların %38'i ve glioblastomların %31'inin frontal lob yerleşimi gösterdiğini belirtmiştir (70).

Oligodendrogial tümörlerin -oligodendrogliom, oligoastrositom ve anaplastik oligodendrogliom, anaplastik oligoastrositom- de %68 ve %61 oranlarında frontal lobda görüldüğünü söyler (70).

İnfratentorial yerleşime göre dağılım, diffüz astrositomlarda %15.2, anaplastik astrositomlarda %0.5, oligodendrogliom ve oligoastrositomlarda %14, anaplastik oligodendrogliom ve anaplastik oligoastrositomlarda %1,7, glioblastomlarda %4,8 'dir (70).

Çalışmamızda tüm glial tümörlerde en sık yerleşim yeri %28,4'lük oranla literatürle uyumlu olarak frontal lobdur.

Diffüz astrositomlarda frontal lob yerleşimi %38,6, anaplastik astrositomlarda %30,8, glioblastomlarda %29,8, oligodendrogliomlarda %86,7, anaplastik oligodendrogliomlarda %50, pilositik astrositomlarda %3,8 ve ependimomlarda %3'dür.

Japonya beyin tümörleri araştırma komitesinin çalışmasına göre infratentorial yerleşim oranları diffüz astrositomlarda %14, anaplastik astrositomlarda %13 ve glioblastomlarda %4'tür. Anaplastik oligodendrogliom ve anaplastik oligoastrositom için bu oran %2 olup, oligodendrogliom ve oligoastrositom rapor edilmemiştir (70).

Çalışmamızda da glial tümörlerde infratentorial yerleşim literatürle uyumlu olarak daha az bir orana sahiptir. İnfratentorial yerleşimlerin çoğunu ependimal tümörler oluşturmaktadır.

İngilterede yapılan bir çalışmada glioblastom olgularının en sık yerleşim yeri %24,9 ile frontal lobtur. Bunu %21,8 ile parietal lob, %16,7 ile temporal lob, %4,8

ile oksipital lob, %0,5 ile serebellum, %0,4 ile beyin sapı takip eder. Geri kalan %30,9 oranındaki vakanın lokalizasyonu belirlenememiş ve diğer yerleşim yerlerindeki vakalardır (71).

Çalışmamızda glioblastom olguları yerleşim yerlerine göre %32,3 temporal lob, %31,9 parietal lob, %29,8 frontal lob, %3,8 oksipital lob ve %21 diğer yerleşim yerlerinde olmak üzere dağılım göstermektedir.

Çalışmamızda İngiltere’de yapılan çalışmadan farklı olarak, en sık görülen yerleşim yeri frontal lob yerine temporal lob olarak bulunmuştur. Frontal lob yerleşimi vakalarımızda 3. sırada yer almaktadır.

Yashikazu ve arkadaşları bir çalışmasında düşük gradeli astrositomlarda en sık yerleşim yerinin %44 oranında frontal lob, bunu takiben %20 oranında temporal lobun olduğunu göstermiştir. Oligodendrogliomların küçük bir kısmında ise frontal veya temporalden derin yapılara yayılım izlemiştir (73).

Çalışmamızda diffüz astrositomların çoğunu %95,5 oranında Grade II astrositomlar oluşturmaktadır. Yashikazu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre değerlendirecek olursak, diffüz astrositomlarda en sık yerleşim yeri %38,6 oranıyla frontal lob olup, geri kalan %4,5 oranındaki Grade III olan 2 adet anaplastik astrositom vakasının oranı çok değiştirmeyeceğini düşünerek, en sık görülen yerleşim yeri literatürle uyumlu denilebilir.

Çalışmamızda diffüz astrositomlar frontal lobdan sonra, temporal ve parietal loblara eşit yüzde (%22,7) ile yerleşim göstermektedir.

Yashikazu ve arkadaşlarının çalışmasıyla uyumsuz olarak, oligodendrogliom olguları parietal ve frontal loblarda eşit yüzde ile görülmüştür.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. 2016 WHO sınıflamasına göre 4 ana başlık altında incelendiğinde, çalışmamızdaki toplam 395 glial tümör vakası içinde 319 vaka %80,8 oranıyla “diffüz astrositik ve oligodendroglial tümörler” grubundadır. 49 vaka %12,4 oranı ile “ependimal tümörler” grubunda, 27 vaka %6,8 oranı ile “diğer astrositik tümörler” grubunda yer almaktadır. 4. grup olan “diğer gliomlar”, bölümümüzde tanı almadığı için çalışmamızda yer almamıştır.

2. 2016 WHO sınıflaması moleküler çalışmalara dayanarak yapıldığından ve vakalarımız moleküler çalışma yapılmadan tanı alan tümörler olduğundan hepsi NOS olarak kabul edilmiştir.

3. Histolojik alt tip tanılarında 1. grup olan “diffüz astrositik ve oligodendroglial tümörler” grubunda %13,8 oranı ile en sık görülen tip “diffüz astrositomdur”. Bunu sırasıyla %4,1 oranı ile anaplastik astrositom ve %3,8 ile anaplastik oligodendroglion izlemektedir.

4. 2. grup olan “diğer astrositomlar” %6,8’lik bir oranı oluşturmaktadır. %6,6’lık oranda pilositik astrositom %0,2’lik oranda pleomorfik ksantoastrositom görülmüştür.

5. 3. grup olan “ependimal tümörler” tüm glial tümörlerin %12,4’ünü oluşturmaktadır. Bunun %8,4’ü ependimomlar, %2,8’i miksoependimomlar, %1’i anaplastik ependimomlar ve %0,3’ü subependimomlardır.

6. 4. grup olan “diğer gliomlar” arşivimizde tanı almamıştır.

7. Tüm glial tümörlerin %43,1’i kadın, %56,9’sı erkektir.

8. Ana gruplara bakıldığında diffüz astrositik ve oligodendroglial tümörlerde %58,9 ile erkek baskınlığı görülmüştür. Diğer astrositomlar ve ependimomlarda sırasıyla %55,6 ve %53,1 oranlarıyla kadın baskınlığı izlenmiştir.

9. Pilositik astrositom, subependimom ve ependimomlarda kadın baskınlığı görülmüştür.

10. Tüm glial tümörlerde en küçük yaşın 1, en büyük yaşın 82 olduğu görülmüştür.

11. Tüm glial tümörlerde ortalama yaş 48,21 ve ortanca yaş 50'dir.

12. Tüm glial tümörlerde en sık görülen lokalizasyon %28,4 oranı ile frontal lobdur. Bunu sırasıyla %26,3 oranı ile parietal lob, %23,3 oranı ile temporal lob, %10,1 oranı ile spinal kord izlemektedir. %7,6 oranı ile posterior fossa, %2,3 oranı ile oksipital lob %0,8 oranı ile lateral ventrikül, %0,5 oranı ile bazal ganglionlar, %0,3 oranları ile korpus kallozum, 3. ventrikül ve 4. ventrikül diğer yerleşim yerleridir.

13. Tüm glial tümörlerde %59,5 oranı ile en sık görülen derece "Grade 4"tür. %23 oranında Grade II, %9,9 oranında Grade I ve %7,6 oranında Grade 3 tümör dağılımı izlenmiştir.

14. Maddi kaynak gerektirmesi ve zaman sınırlılığı nedeniyle yapılamayan moleküler çalışmalar sonucu tüm olgularımızı NOS tanısı altında birleştirdik.

15. İlerideki tezlerde bölümümüzde glial tümörlerin moleküler çalışmalarla birlikte değerlendirilmede kolaylık sağlayacağını düşünerek vakalarımızın bir veri tabanı oluşturmasını sağladık.

16. Çalışmamız demografik veriler sağlanarak, vakalar taranarak alt tiplendirmelerde ayrıca yapılacak çalışmalar için de yol gösterici ve iş yükünü azaltıcı olacaktır.

7. KAYNAKLAR

- 1) EC Halperin, CA Perez, LW Brady: Principles and Practice of Radiation Oncology, 5th edition. 2008
- 2) Ostrom, Quinn T., et al. "CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2009–2013." *Neuro-Oncology* 18.suppl 5 (2016): v1-v75.
- 3) Louis, D. N., et al. "WHO classification of tumors of the CNS." *Geneva: World Health Organization* (2007).
- 4) Louis, David N. "The next step in brain tumor classification: "Let us now praise famous men" ... or molecules?." (2012): 761-762.
- 5) Louis, David N., et al. "WHO classification of tumors of the CNS." *World Health Organization* (2016).
- 6) Korshunov A, Meyer J, Capper D, Christians A, Remke M, Witt H, Pfister S, von Deimling A, Hartmann C. Combined Molecular Analysis of BRAF and IDH1 distinguishes pilocytic astrocytoma from diffuse astrocytoma. *Acta Neuropathol.* 2009; 118: 401-405
- 7) Davut Şahin, Referans patoloji, İstanbul kitabevi, 2008
- 8) Dere F. Nöroanatomi. 1. Baskı, Adana: Ç.Ü. Basımevi, 1990; 10-113.
- 9) Robbins SL, Kumar V. Basic Patology. 4th ED., Philadelphia: WB. Saunders Company, 1987: 940-942.
- 10) Higginson, J. The International Agency for Research on Cancer (IARC). (İnternet) 2012 Erişim adresi: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx. Erişim tarihi: 19.05.2017
- 11) Ostrom, Quinn T., et al. "CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008-2012." *Neuro-*

oncology 17.suppl 4 (2015): iv1-iv62.

12) EC Halperin, CA Perez, LW Brady: Principles and Practice of Radiation Oncology, 5th edition. 2008

13) Mack EE, Wilson CB. Meningiomas induced by high-dose cranial irradiation. *J Neurosurg* 1993;79(1):28-31

14) Ohgaki, Hiroko, and Paul Kleihues. "Epidemiology and etiology of gliomas." *Acta neuropathologica* 109.1 (2005): 93-108.

15) Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, World Health Organization (WHO) classification of tumours of the central nervous system, 3rd edition, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2007 syf:10

16) Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways, Collaborators (231) *Nature*. 2013; 28; 494:506

17) Riemenschneider MJ, Jeuken JW, Wesseling P, Reifenberger G. Molecular diagnostics of gliomas: state of the art. *Acta Neuropathol*. 2010; 120(5): 567-584.

18) Ohgaki H, Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2005; 64: 479-489

19) Korshunov A, Meyer J, Capper D, Christians A, Remke M, Witt H, Pfister S, von Deimling A, Hartmann C. Combined Molecular Analysis of BRAF and IDH1 distinguishes pilocytic astrocytoma from diffuse astrocytoma. *Acta Neuropathol*. 2009; 118: 401-405.

20) Aldape K, Burger PC, Perry A. Clinicopathologic aspects of 1p/19q loss and the diagnosis of oligodendroglioma. 2007.5. Ohgaki H, Kleihues P. Genetic alterations and signaling pathways in the evolution of gliomas. *Cancer Sci*. 2009; 100(12):2235-2241.

- 21) Ueki K, Nishikawa R, Nakazato Y et al. Correlation of histology and molecular genetic analysis of 1p, 19q, 10q, TP53, EGFR, CDK4, and CDKN2A in 91 astrocytic and oligodendroglial tumors. *Clin. Cancer Res.* 2002; 8(1):196–201.7
- 22) Li L, Dutra A, Pak E et al. EGFRvIII expression and PTEN loss synergistically induce chromosomal instability and glial tumors. *Neuro-Oncol.* 2009; 11(1):9–21.10.
- 23) Horbinski C. Something Old and Something New About Molecular Diagnostics in Gliomas. *Surg. Pathol. Clin.* 2012; 5(4):919–939.12.
- 24) Ohgaki H, Kleihues P (2005) Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 64:479–489
- 25) Olar A, Wani KM, Alfaro-Munoz KD, Heathcock LE, van Thuijl HF, Gilbert MR, Armstrong TS, Sulman EP, Cahill DP, Vera-Bolanos E et al (2015) IDH mutation status and role of WHO grade and mitotic index in overall survival in grade II–III diffuse gliomas. *Acta Neuropathol* 129:585–596. doi:10.1007/s00401-015-1398-z
- 26) Richard A. Prayson, *Neuropathology, Foundations in diagnostic pathology, The brain tumors*:160-309, 2007
- 27) Yünter N, KitişÖ. *Nöroradyoloji, Manyetik Rezonans Uygulamaları*2008; 129-148
- 28) Cancer Genome Atlas Research Network. "Comprehensive, integrative genomic analysis of diffuse lower-grade gliomas." *N Engl J Med* 2015.372 (2015): 2481-2498.
- 29) Ohgaki H, Dessen P, Jourde B, Horstmann S. Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study, 2004
- 30) Ohgaki H, Kleihues P (2013) The definition of primary and secondary glioblastoma. *Clin Cancer Res* 19:764–772. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-3002
- 31) Broniscer A, Tatevossian RG, Sabin ND, Klimo P Jr, Dalton J, Lee R, Gajjar

A, Ellison DW (2014) Clinical, radiological, histological and molecular characteristics of paediatric epithelioid glioblastoma. *Neuropathol Appl Neurobiol* 40:327–336. doi:10.1111/nan.12093

32) Perry A, Miller CR, Gujrati M, Scheithauer BW, Zambrano SC, Jost SC, Raghavan R, Qian J, Cochran EJ, Huse JT et al (2009) Malignant gliomas with primitive neuroectodermal tumor-like components: a clinicopathologic and genetic study of 53 cases. *Brain Pathol* 19:81–90. doi:10.1111/j.1750-3639.2008.00167.x

33) Kelly K. Koeller. From the Archives of the AFIP, Oligodendroglioma and Its Variants: Radiologic-pathologic correlation, *RadioGraphics*, 2005

34) Beckmann, Michael J., and Richard A. Prayson. "A clinicopathologic study of 30 cases of oligoastrocytoma including p53 immunohistochemistry." *Pathology* 29.2 (1997): 159-164.

35) Sahm F, Reuss D, Koelsche C, Capper D, Schittenhelm J, Heim S, Jones DT, Pfister SM, Herold-Mende C, Wick W et al (2014) Farewell to oligoastrocytoma: in situ molecular genetics favor classification as either oligodendroglioma or astrocytoma. *Acta Neuropathol* 128:551–559. doi:10.1007/s00401-014-1326-

36) Korshunov A, Ryzhova M, Hovestadt V, Bender S, Sturm D, Capper D, Meyer J, Schrimpf D, Kool M, Northcott PA et al (2015) Integrated analysis of pediatric glioblastoma reveals a subset of biologically favorable tumors with associated molecular prognostic markers. *Acta Neuropathol* 129:669–678. doi:10.1007/s00401-015-1405-4

37) Khuong-Quang DA, Buczkowicz P, Rakopoulos P, Liu XY, Fon-tebasso AM, Bouffet E, Bartels U, Albrecht S, Schwartzentruber J, Letourneau L et al (2012) K27M mutation in histone H3.3 defines clinically and biologically distinct subgroups of pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas. *Acta Neuropathol* 124:439–447. doi:10.1007/s00401-012-0998-0

38) Ida CM, Rodriguez FJ, Burger PC, Caron AA, Jenkins SM, Spears GM, Aranguren DL, Lachance DH, Giannini C (2014) Pleomorphic xanthoastrocytoma: natural history and long-term follow-up. *Brain Pathol*. doi:10.1111/bpa.12217

39) Fulham, M. J., et al. "Neuroimaging of juvenile pilocytic astrocytomas: an enigma." *Radiology* 189.1 (1993): 221-225.

- 40)** Matthew JS, Daniel JB. Santral Sinir Sistemi Biyopsilerinin Yorumu 1st ed. Edited by Jonothan I. Epstein. İstanbul: Nobel tıp Kitapevleri; 2015, p.71-75.
- 41)** Arslanoglu, Atilla, et al. "MR imaging characteristics of pilomyxoid astrocytomas." *American journal of neuroradiology* 24.9 (2003): 1906-1908.
- 42)** Fernandez, Carla, et al. "Pilocytic astrocytomas in children: prognostic factors—a retrospective study of 80 cases." *Neurosurgery* 53.3 (2003): 544-555.
- 43)** Tihan, Tarik, et al. "Pediatric astrocytomas with monomorphous pilomyxoid features and a less favorable outcome." *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology* 58.10 (1999): 1061-1068
- 44)** Shepherd, Charles W., et al. "Subependymal giant cell astrocytoma: a clinical, pathological, and flow cytometric study." *Neurosurgery* 28.6 (1991): 864-868.
- 45)** Hussain, N., et al. "Congenital subependymal giant cell astrocytoma diagnosed on fetal MRI." *Archives of disease in childhood* 91.6 (2006): 520-520.
- 46)** Matthew JS, Daniel JB. Santral Sinir Sistemi Biyopsilerinin Yorumu 1st ed. Edited by Jonothan I. Epstein. İstanbul: Nobel tıp Kitapevleri; 2015, p. 81-84
- 47)** Inoue, Yuichi, et al. "CT and MR imaging of cerebral tuberous sclerosis." *Brain and Development* 20.4 (1998): 209-221.
- 48)** Giannini, Caterina, et al. "Pleomorphic xanthoastrocytoma." *Cancer* 85.9 (1999): 2033-2045.
- 49)** Matthew JS, Daniel JB. Santral Sinir Sistemi Biyopsilerinin Yorumu 1st ed. Edited by Jonothan I. Epstein. İstanbul: Nobel tıp Kitapevleri; 2015, p.77-81
- 50)** Tien, Robert D., C. A. Cardenas, and S. Rajagopalan. "Pleomorphic xanthoastrocytoma of the brain: MR findings in six patients." *AJR. American journal of roentgenology* 159.6 (1992): 1287-1290.
- 51)** I Ida, Cristiane M., et al. "Pleomorphic Xanthoastrocytoma: Natural History and Long- Term Follow- Up." *Brain Pathology* 25.5 (2015): 575-586
- 52)** Ellison, David W., et al. "Histopathological grading of pediatric ependymoma: reproducibility and clinical relevance in European trial

cohorts." *Journal of negative results in biomedicine* 10.1 (2011): 7.

53) Pietsch, Torsten, et al. "Supratentorial ependymomas of childhood carry C11orf95-RELA fusions leading to pathological activation of the NF-[kappa] B signaling pathway." *Acta neuropathologica* 127.4 (2014): 609.

54) Matthew JS, Daniel JB. Santral Sinir Sistemi Biyopsilerinin Yorumu 1st ed. Edited by Jonothan I. Epstein. İstanbul: Nobel tıp Kitapevleri; 2015, p.122-123

55) Matthew JS, Daniel JB. Santral Sinir Sistemi Biyopsilerinin Yorumu 1st ed. Edited by Jonothan I. Epstein. İstanbul: Nobel tıp Kitapevleri; 2015, p.119-122

56) Figarella-Branger, Dominique, et al. "Prognostic factors in intracranial ependymomas in children." *Journal of neurosurgery* 93.4 (2000): 605-613.

57) Matthew JS, Daniel JB. Santral Sinir Sistemi Biyopsilerinin Yorumu 1st ed. Edited by Jonothan I. Epstein. İstanbul: Nobel tıp Kitapevleri; 2015, p.110-119

58) Robertson, Patricia L., et al. "Survival and prognostic factors following radiation therapy and chemotherapy for ependymomas in children: a report of the Children's Cancer Group." *Journal of neurosurgery* 88.4 (1998): 695-703.

59) van Veelen-Vincent, Marie-Lise C., et al. "Ependymoma in childhood: prognostic factors, extent of surgery, and adjuvant therapy." *Journal of neurosurgery* 97.4 (2002): 827-835.

60) Louis, David N., et al. "The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system." *Acta neuropathologica* 114.2 (2007): 97-109.

61) Jain, Deepali, et al. "Clear cell ependymoma: a mimicker of oligodendroglioma—report of three cases." *Neuropathology* 28.4 (2008): 366-371.

62) Pajtler, Kristian W., et al. "The current consensus on the clinical management of intracranial ependymoma and its distinct molecular variants." *Acta Neuropathologica* 133.1 (2017): 5-12.

63) Vanhauwaert, D. J., et al. "Chordoid glioma of the third ventricle." *Acta neurochirurgica* 150.11 (2008): 1183-1191.

64) Brat, Daniel J., et al. "Third ventricular chordoid glioma: a distinct clinicopathologic entity." *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology* 57.3 (1998): 283-290.

- 65)** Pomper, Martin G., et al. "Chordoid glioma: a neoplasm unique to the hypothalamus and anterior third ventricle." *American journal of neuroradiology* 22.3 (2001): 464-469.
- 66)** Matthew JS, Daniel JB. *Santral Sinir Sistemi Biyopsilerinin Yorumu* 1st ed. Edited by Jonothan I. Epstein. İstanbul: Nobel tıp Kitapevleri; 2015, p.125-133
- 67)** Wang, Min, et al. "Monomorphous angiocentric glioma: a distinctive epileptogenic neoplasm with features of infiltrating astrocytoma and ependymoma." *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology* 64.10 (2005): 875-881.
- 68)** Covington, Derek B., et al. "Angiocentric glioma-like tumor of the midbrain." *Pediatric neurosurgery* 45.6 (2010): 429-433.
- 69)** Bell, John W., et al. "Neuroradiologic characteristics of astroblastoma." *Neuroradiology* 49.3 (2007): 203-209.
- 70)** Narita, Yoshitaka, and Soichiro Shibui. "Trends and outcomes in the treatment of gliomas based on data during 2001–2004 from the Brain Tumor Registry of Japan." *Neurologia medico-chirurgica* 55.4 (2015): 286-295.
- 71)** Ohgaki, Hiroko, et al. "Genetic pathways to glioblastoma." *Cancer research* 64.19 (2004): 6892-6899.
- 72)** Brodbelt, Andrew, et al. "Glioblastoma in England: 2007–2011." *European Journal of Cancer* 51.4 (2015): 533-542.
- 73)** Okamoto, Yoshikazu, et al. "Population-based study on incidence, survival rates, and genetic alterations of low-grade diffuse astrocytomas and oligodendrogliomas." *Acta neuropathologica* 108.1 (2004): 49-56.