

**T.C.**  
**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZİN ADI**  
**GLİOBLASTOMDA IDH1, ATRX VE WT-1**  
**MUTASYONLARININ ÖNEMİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**DR. GÜLSÜN GÜLTEN**

**DANIŞMAN**  
**PROF. DR. NAGİHAN YALÇIN**

**DENİZLİ-2018**

**T.C.**  
**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZİN ADI**

**GLİOBLASTOMDA IDH1, ATRX VE WT-1  
MUTASYONLARININ ÖNEMİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. GÜLSÜN GÜLTEN**

**DANIŞMAN**

**PROF. DR. NAGİHAN YALÇIN**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 23.11.2016 tarih ve 2016TPF026 nolu kararı ile desteklenmiştir.

**DENİZLİ-2018**


ONAY SAYFASI

Prof. Dr. Nagihan YALÇIN danışmanlığında Dr. Gülsün GÜLTEN tarafından yapılan "Glioblastomda IDH1, ATRX ve WT-1 mutasyonlarının önemi " başlıklı tez çalışması 28.03.2018 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

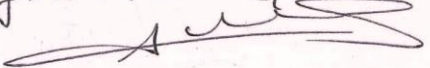
BAŞKAN

Prof. Dr. Nagihan Yalçın  


ÜYE

Prof. Dr. Feride Bir  


ÜYE

Prof. Dr. Nil Güllüoğlu  


Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım  
28/03/2018

Prof. Dr. Semir Melkhat Fehai

  
Prof. Dr. ....  
Pamukkale Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Dekanı

## TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim ve tezimin hazırlanması süresince bana bilgi ve deneyimlerini aktaran, hiçbir konuda desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr Nagihan YALÇIN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Patoloji bilimini bana sevdiren, tecrübelerini bizlerle her koşulda paylaşan, birlikte çalışmaktan mutluluk ve onur duyduğum değerli hocalarım Prof. Dr Neşe ÇALLI DEMİRKAN, Prof. Dr Ferda BİR, Doç. Dr Nilay ŞEN TÜRK, Yrd. Doç. Dr Yeliz ARMAN KARAKAYA ve Pamukkale Üniversitesi'nin tüm Tıbbi Patoloji çalışanlarına teşekkür ederim.

Beni bu günlere getiren, hayatımın tüm zorluklarında bana her türlü desteği veren, bana güvenen, her zaman yanımda olduklarını hissettiren aileme sonsuz şükranlarımı sunuyorum.

Son olarak hayatımın mutlu ve zor anlarında sonsuz destekleriyle hep yanımda olan ve hep yanımda olmasını istediğim Özge FENERCİOĞLU ve Gülsinem PATİZ' e sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

## İÇİNDEKİLER

	SAYFA NO
ONAY SAYFASI .....	II
TEŞEKKÜRLER.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VIII
TABLolar DİZİNİ .....	X
ÖZET.....	II
İNGİLİZCE ÖZET .....	V
GİRİŞ .....	1
GENEL BİLGİLER .....	4
Santral Sinir Sistemi Anatomisi .....	4
Santral Sinir Sistemi Histolojisi .....	5
Santral Sinir Sistemi Tümörleri Sınıflaması .....	7
Glioblastom .....	12
Glioblastom IDH-wild tip .....	12
Tanım ve İnsidans .....	12
Yaş ve Cinsiyet .....	12
Etyoloji.....	12
Lokalizasyon .....	12
Klinik Özellikler.....	13
Görüntüleme.....	13
Yayılım ve Metastaz .....	13
Makroskopik Özellikler .....	14
Mikroskopik Bulgular .....	14
İmmünohistokimya .....	19
Genetik Profil .....	19
Prognoz ve Prognozda Etkili Faktörler .....	25
Dev Hücreli Glioblastom .....	26

Gliosarkom.....	27
Epiteloid Glioblastom .....	28
Glioblastom IDH-mutant tip .....	29
Tanım .....	29
Görüntüleme.....	29
Makroskopik Bulgular .....	30
Mikroskopik Bulgular .....	30
İmmünohistokimya .....	30
Genetik Profil .....	30
Prognoz .....	31
Glioblastom, NOS .....	32
Glioblastom Tedavisi .....	32
GEREÇ VE YÖNTEM .....	33
Olgu Seçimi.....	33
Etik Kurul.....	33
Yöntem.....	33
İmmünohistokimya.....	34
Değerlendirme.....	35
Histopatolojik Değerlendirme.....	35
IDH1, ATRX, WT-1 ,p53 ve ki-67 Boyalarının Değerlendirmesi .....	36
Klinik Bilgiler ve Sağkalım Bilgileri .....	37
İstatistiksel Analiz.....	38
BULGULAR.....	39
İmmünohistokimyasal Bulgular .....	43
Primer ve Sekonder Glioblastomda Klinik Bulgular .....	49
Primer ve Sekonder Glioblastomda İmmünohistokimyasal Bulgular.....	51
Histopatolojik Sınıflamaya Göre Klinik Bulgular .....	55
Histopatolojik Sınıflamaya Göre İmmünohistokimyasal Bulgular.....	57
Antikorların Birbirleriyle İlişkileri.....	61
Sağkalım Bulguları .....	65
TARTIŞMA .....	83
SONUÇ .....	105

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

**ark:** Arkadaşları

**ATRX:** Alfa talasemi mental retardasyon sendrom X

**BOS:** Beyin omurilik sıvısı

**BT:** Bilgisayarlı tomografi

**CDKN2A:** Siklin bağımlı kinaz inhibitörü 2

**DNA:** Deoksiribonükleik asit

**EGFR:** Epidermal büyüme faktör reseptörü

**EMA:** Epitelyal membran antijeni

**FISH:** Floresan in situ hibridizasyon

**GFAP:** Glial fibriller asidik protein

**H&E:** Hematoksilen Eozin boyası

**IDH1:** İzositrat dehidrogenaz 1

**İHK:** İmmünohistokimya

**KT:** Kemoterapi

**MDM2:** Mürin Double Minute

**MGMT:** Metilguanin metiltransferaz

**MR:** Manyetik rezonans görüntüleme

**NADP+ :** Nikotinamid Adenin di Nükleotid fosfat

**NOS:** Sınıflandırılmayan

**PAS:** Periodik Acid Schiff

**PCR:** Polymerase chain reaction

**PI3K:** Fosfatidilinositol 3 kinaz

**RT:** Radyoterapi

**TP53:** Tümör baskılayıcı gen 53

**SSS:** Santral sinir sistemi

**WHO:** World Health Organization

**WT-1:** Wilms tümör gen

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### SAYFA NO

Şekil 1	WHO 2016 sınıflamasına göre diffüz gliomların histolojik ve genetik özelliklere göre tanı algoritması	9
Şekil 2	Gliomagenesiste moleküler yollar	24
Şekil 3	Klasik glioblastomda palizatlaşan nekroz alanı (H&E, x100)	40
Şekil 4	Klasik glioblastomda selülarite artışı, atipi (H&E, x200)	41
Şekil 5	Klasik glioblastomda mikrovasküler proliferasyon alanı ( H&E, x100)	41
Şekil 6	Oligodendrogliom alanları içeren glioblastomda oligo alanları (H&E, x200)	41
Şekil 7	Dev hücreli glioblastomda multinükleer dev hücreler (H&E, x200)	42
Şekil 8	Gliosarkom A. Sarkomatöz komponent ( H&E, x100), B. Sarkomatöz komponent (Retikülin, x200)	42
Şekil 9	Primer glioblastomda güçlü sitoplazmik IDH1 pozitifliği (IDH1, x200)	43
Şekil 10	Sekonder glioblastomda güçlü sitoplazmik IDH1 pozitifliği (IDH1, x200)	43
Şekil 11	Sekonder glioblastomda zayıf sitoplazmik IDH1 pozitifliği (IDH1, x200)	44
Şekil 12	Primer glioblastomda ATRX pozitifliği (ATRX, x200)	44
Şekil 13	Sekonder glioblastomda ATRX negatifliği, iç kontrol olarak endotel hücreleri pozitif (ATRX, x200).	45
Şekil 14	Glioblastomda skor 3 WT-1 boyanması (WT-1, x200)	45
Şekil 15	Glioblastomda skor 2 WT-1 boyanması (WT-1, x200)	46
Şekil 16	Glioblastomda skor 1 WT-1 boyanması (WT-1, x200)	46
Şekil 17	Glioblastomda skor 3 Ki-67 boyanması (Ki-67, x200)	47
Şekil 18	Glioblastomda skor 2 Ki-67 boyanması (Ki-67, x200)	47
Şekil 19	Glioblastomda skor 1 Ki-67 boyanması (Ki-67, x200)	47
Şekil 20	Glioblastomda skor 3 P53 boyanması (P53, x200)	48



Şekil 21	Glioblastomda skor 2 P53 boyanması (P53, x200)	48
Şekil 22	Glioblastomda skor 1 P53 boyanması (P53, x200)	49
Şekil 23	Progresyonsuz sağkalım analizi grafiği	66
Şekil 24	Genel sağkalım analizi	66
Şekil 25	Primer ve sekonder gruba göre progresyonsuz sağkalım analizi grafiği	67
Şekil 26	Primer ve sekonder gruba göre genel sağkalım analizi grafiği	67
Şekil 27	IDH1 mutasyonuna göre progresyonsuz sağkalım analizi grafiği	69
Şekil 28	IDH1 mutasyonuna göre genel sağkalım analizi grafiği	70
Şekil 29	ATRX mutasyonuna göre progresyonsuz sağkalım analizi grafiği	71
Şekil 30	ATRX mutasyonuna göre genel sağkalım analizi grafiği	71
Şekil 31	WT-1 ekspresyonuna göre progresyonsuz sağkalım analizi grafiği	73
Şekil 32	WT-1 ekspresyonuna göre genel sağkalım analizi grafiği	73
Şekil 33	P53 ekspresyonuna göre progresyonsuz sağkalım analizi grafiği	75
Şekil 34	P53 ekspresyonuna göre genel sağkalım analizi grafiği	75
Şekil 35	Ki-67 ekspresyonuna göre progresyonsuz sağkalım analizi grafiği	76
Şekil 36	Ki-67 ekspresyonuna göre genel sağkalım analizi grafiği	77
Şekil 37	Radyoterapi alma durumuna göre progresyonsuz sağkalım analizi grafiği	78
Şekil 38	Radyoterapi alma durumuna göre genel sağkalım analizi grafiği	78
Şekil 39	Kemoterapi alma durumuna göre progresyonsuz sağkalım analizi grafiği	79
Şekil 40	Kemoterapi alma durumuna göre genel sağkalım analizi grafiği	80
Şekil 41	Cerrahi yönleme göre progresyonsuz sağkalım analizi grafiği	81
Şekil 42	Cerrahi yönleme göre genel sağkalım analizi grafiği	81

## **TABLolar DİZİNİ**

### **SAYFA NO**

Tablo 1	2016 DSÖ Santral Sinir Sistemi Tümörleri Sınıflaması	<b>10</b>
Tablo 2	Çalışmamızda kullandığımız immünohistokimyasal markırların özellikleri	<b>35</b>
Tablo 3	Olguların klinik bulgulara göre dağılımı	<b>40</b>
Tablo 4	Glioblastom olgularında immünohistokimyasal markırların dağılımı	<b>49</b>
Tablo 5	Primer ve sekonder glioblastom olgularında klinik bulgular	<b>50</b>
Tablo 6	Primer ve sekonder glioblastom olgularında IDH1 ekspresyon durumu	<b>51</b>
Tablo 7	Primer ve sekonder glioblastom olgularında ATRX ekspresyon durumu	<b>52</b>
Tablo 8	Primer ve sekonder glioblastom olgularında WT-1 ekspresyon durumu	<b>53</b>
Tablo 9	Primer ve sekonder glioblastom olgularında ki-67 ekspresyon durumu	<b>54</b>
Tablo 10	Primer ve sekonder glioblastom olgularında p53 ekspresyon durumu	<b>55</b>
Tablo 11	Histopatolojik sınıflamaya göre olguların klinik bulguları	<b>56</b>
Tablo 12	Histopatolojik sınıflamaya göre olguların IDH1 ekspresyon durumu	<b>57</b>
Tablo 13	Histopatolojik sınıflamaya göre olguların ATRX ekspresyon durumu	<b>58</b>
Tablo 14	Histopatolojik sınıflamaya göre olguların WT-1 ekspresyon durumu	<b>59</b>
Tablo 15	Histopatolojik sınıflamaya göre olguların p53 ekspresyon durumu	<b>60</b>
Tablo 16	Histopatolojik sınıflamaya göre olguların ki-67 ekspresyon durumu	<b>61</b>
Tablo 17	Glioblastom olgularında IDH1 ve ATRX boyanma ilişkisi	<b>62</b>

Tablo 18	Glioblastom olgularında IDH1 ekspresyon durumuna göre p53 ortalama yüzde ilişkisi	<b>62</b>
Tablo 19	Glioblastom olgularında IDH1 ekspresyon durumuna göre p53 skor ilişkisi	<b>63</b>
Tablo 20	Glioblastom olgularında IDH1 ekspresyon durumuna göre ki-67 ortalama yüzde ilişkisi	<b>63</b>
Tablo 21	Glioblastom olgularında IDH1 ekspresyon durumuna göre ki-67 skor ilişkisi	<b>64</b>
Tablo 22	Glioblastom olgularında ATRX ekspresyon durumuna göre ki-67 ortalama yüzde ilişkisi	<b>64</b>
Tablo 23	Glioblastom olgularında ATRX ekspresyon durumuna göre ki-67 skor ilişkisi	<b>65</b>
Tablo 24	Primer ve sekonder gruba göre sağkalım analizi	<b>67</b>
Tablo 25	Histopatolojik sınıflamaya göre sağkalım analizi	<b>68</b>
Tablo 26	IDH1 ekspresyon durumuna göre sağkalım analizi	<b>70</b>
Tablo 27	ATRX ekspresyon durumuna göre sağkalım analizi	<b>72</b>
Tablo 28	WT-1 ekspresyon durumuna göre sağkalım analizi	<b>73</b>
Tablo 29	P53 ekspresyon durumuna göre sağkalım analizi	<b>75</b>
Tablo 30	Ki-67 ekspresyon durumuna göre sağkalım analizi	<b>77</b>
Tablo 31	Radyoterapi alma durumuna göre sağkalım analizi	<b>79</b>
Tablo 32	Kemoterapi alma durumuna göre sağkalım analizi	<b>80</b>
Tablo 33	Cerrahi yöntemine göre sağkalım analizi	<b>82</b>

## ÖZET

### **Glioblastomda IDH1, ATRX ve WT-1 mutasyonlarının önemi**

Dr. Gülsün GÜLTEN

Glioblastom, en yaygın görülen ve en malign beyin tümörüdür. Glioblastom, primer ve sekonder olarak adlandırılan iki gruba ayrılır. Bu iki grup histolojik olarak birbirinden ayırt edilememektedir. Genetik ve epigenetik çalışmalar primer ve sekonder glioblastom ayırımında önemlidir. Bu çalışmada amaç, glioblastomda immünohistokimyasal yöntemi kullanarak IDH1, ATRX mutasyon durumlarını ve WT-1, p53 ve ki-67 ekspresyon durumlarını belirlemek, birbiriyle ilişkilerini araştırmak ve sağ kalım üzerine etkilerini saptamaktır.

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı'nda 2010-2016 yılları arasında tanı alan ve klinik bilgilerine ulaşılabilen 83 glioblastom olgusu retrospektif olarak değerlendirildi. Olguların tümör morfolojisini en iyi yansıtan bloğuna IDH1, ATRX ve WT-1 immünohistokimyasal boyaları uygulandı. P53 ve ki-67 immünohistokimyasal boyaları arşivden elde edildi. Sonuçlar semikantitatif olarak değerlendirilerek istatistiksel analiz yapıldı.

Olguların %95,2'si (n=79) primer glioblastomdur; %4,8'i (n=4) sekonder glioblastomdur. Primer glioblastomların %6,3'ünde (n= 5); sekonder glioblastomların %75'inde (n=3) IDH1 mutasyonu saptandı. Primer glioblastomların %1,3'ünde (n=1); sekonder glioblastomların %75'inde (n=3) ATRX mutasyonu saptandı. Primer glioblastomlarda sekonder glioblastomlara göre WT-1 ekspresyonu daha yüksek seviyelerde tespit edildi. Primer ve sekonder gruba göre IDH1 mutasyonunda, ATRX mutasyonunda ve WT-1 ekspresyonunda istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi. Sekonder glioblastomlarda, primer glioblastomlara göre ki-67 ekspresyonunun düşük olduğu saptandı ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıydı. Sekonder glioblastomlarda, primer glioblastomlara göre p53 ekspresyonu daha yüksek oranda izlenmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. IDH1 mutasyonu ile ATRX mutasyonu arasında orta derecede uyum tespit edildi. IDH1 ya da ATRX mutasyonu içeren glioblastomlarda ki-67 ekspresyon değerleri, IDH1 ya da ATRX mutasyonu içermeyen glioblastomlara göre düşük saptandı. Sağ

kalım değerlendirmelerinde IDH1 mutasyonu, ATRX mutasyonu, WT-1 ekspresyonu, ki-67 ekspresyonu ve p53 ekspresyonu saę kalımla ilişkili bulunmadı. IDH1 mutasyonu ve ATRX mutasyonu durumu primer ve sekonder glioblastom arasında farklılık göstermektedir. Bu mutasyonlar, sekonder glioblastomda sık rastlanan mutasyonlardır. Primer glioblastomda seyrek olarak izlenir. Sekonder glioblastomda WT-1 ekspresyonu ve ki-67 ekspresyonları primer glioblastoma göre daha dūřüktür. IDH1 mutasyonu ile ATRX mutasyonu arasında anlamlı bir ilişki vardır. IDH1 mutasyonunun, ATRX mutasyonunun, WT-1 ekspresyonunun, ki-67 ekspresyonunun ve p53 ekspresyonunun saę kalımla ilişkisi yoktur.

Anahtar kelimeler: Glioblastom, immūnohistokimya, IDH1, ATRX, WT-1

## SUMMARY

### **The Importance of IDH1, ATRX and WT-1 mutations in glioblastoma**

Dr. Gülsün GÜLTEN

Glioblastoma is the most common malign brain tumor. Glioblastomas are grouped as primary and secondary glioblastomas. These two groups are can not be distinguished from each other histologically. In genetic and epigenetic studies the differentiation between primary and secondary glioblastoma is important. The aim of this study was to determine IDH1, ATRX mutation states in glioblastomas by using immunohistochemical method and to determine the expression states of WT-1, p53 and ki-67 and to research their interrelationship and their effects on survival.

83 glioblastoma cases with available clinical data, diagnosed at Pamukkale University Pathology Department between 2010 and 2016 were evaluated retrospectively. IDH1, ATRX and WT-1 immunohistochemical stains were applied on to the best reflecting block on the tumor morphology of the patients. The p53 and ki-67 immunohistochemical slides were obtained from the archives. The results were assessed semiquantitatively and statistical analysis were made.

95,2% (n=97) of the cases were primary glioblastoma and 4,8%(n=4) of the cases were secondary glioblastoma. 6,3%(n=5) of the cases with primary glioblastoma and 75%(n=3) of cases with secondary glioblastoma were found to have IDH1 mutation. ATRX mutation was determined in 1,3%(n=1) of cases with primary glioblastoma and 75%(n=3) of cases with secondary glioblastoma. Primary glioblastoma cases expressed WT-1 at higher levels when compared to secondary glioblastoma cases. In the comparison of primary glioblastoma to secondary glioblastoma, a statistically significant relationship was observed in IDH1 and ATRX mutations and WT-1 expression. In secondary glioblastoma ki-67 expression was lower compared to primary glioblastoma and the results were statistically meaningful. P53 expression was higher in secondary glioblastoma but it was not statistically significant. A moderate consistency was observed between IDH1 and ATRX mutations. Ki-67 expression values were lower in glioblastomas with IDH1 or ATRX mutations, when compared to glioblastomas without IDH1 and ATRX mutations. No correlation with survival was found regarding IDH1, ATRX mutations and ki-67, p53 expressions.

The mutation states of IDH1 and ATRX show differences between primary and secondary glioblastomas. These mutations are commonly found in secondary glioblastomas. They are rarely seen in primary glioblastomas. In secondary glioblastoma, ki-67 expression is lower compared to primary glioblastoma. There is a meaningful relationship between the mutations of IDH1 and ATRX. The mutation of IDH1, ATRX and the expression of Ki-67 and p53 has no correlation with survival.

Key words: Glioblastoma, immunohistochemical, IDH1, ATRX, WT-1

## GİRİŞ

Glioblastom, primer malign beyin tümörlerinin %45-50'sini oluşturan, en malign beyin tümörüdür (1). Glioblastom, primer ve sekonder olarak adlandırılan iki gruba ayrılır. Bu iki grup histolojik olarak birbirinden ayırt edilememektedir. Sekonder glioblastom, daha önce var olan grade II ve III gliomdan progresyonla gelişir ve primere göre daha seyrekdir. Primer glioblastom genellikle yaşlı hastalarda izlenirken, sekonder glioblastom 45 yaş altında genç hastaları etkiler ve daha iyi prognozludur. Bu iki grubun histolojik olarak ayrımları yapılamadığından IDH1 mutasyonu gibi genetik ve epigenetik çalışmalar primer ve sekonder glioblastom ayrımında önemlidir (2). 2016 DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) sınıflaması ile bazı moleküler parametreler sınıflandırılmada kullanılmaya başlamıştır ve glioblastom IDH mutasyon durumuna göre IDH-mutant (sekonder) glioblastom, IDH-wild tip (primer) glioblastom olarak iki alt gruba ayrılmıştır (3). Glioblastomda, maksimum güvenli cerrahi rezeksiyon, adjuvan radyoterapi ve eş zamanlı adjuvan Temozolomid tedavi kombinasyonları ile ortalama sağkalım 15 aydır (4). Çoğu tümör geleneksel radyoterapiye ve kemoterapiye zayıf cevap verir (5). Bu nedenle glioblastomda yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Glioblastom gelişiminde genetik ve epigenetik yolların belirlenmesi en umut verici tedavi yaklaşımıdır (6).

IDH1 ve IDH2 mutasyon durumları diffüz gliomlar arasında biyolojik sınıflamada majör ayırt edici olarak tanımlanmıştır (7). Hem IDH1 hem de IDH2 mutasyonu diffüz gliomlarda oluşur, IDH2 mutasyonu IDH1 'e göre daha az yaygındır. En yaygın IDH1 mutasyonu histidin yerine arjinin amino asitinin değişimine yol açan ve kodon 132'de oluşan R132H mutasyonudur. IDH1 mutasyonu sıklığı primer glioblastomda düşükken astrositomdan, oligodendrogial tümörden gelişen sekonder glioblastom olgularının %60-80'inde izlenir (8). IDH mutasyonu varlığı tespiti için DNA sekanslama, PCR amplifikasyon ve immünohistokimyasal olarak IDH1-R132H mutasyon spesifik antikor kullanılabilir (9). IDH- mutant gliomlar IDH-wild tip gliomlara göre daha iyi prognoza sahiptir (7, 10).

A-talasemi/mental retardasyon sendrom X geçişli (ATRX) geninin somatik mutasyonu ilk olarak pankreatik nöroendokrin tümörlerde ve bunu takip eden



pediatrik glioblastomda tespit edilmiştir (11). ATRX mutasyonu diffüz astrositomlarda sık olmasına rağmen, oligoastrositomlarda, oligodendrogliomlarda seyrek olarak izlenir (12). Sekonder glioblastomların yaklaşık %57'sinde ATRX mutasyonu izlenmekle birlikte primer glioblastomlarda seyrek olarak izlenir. Glioblastomda, ATRX mutasyonuna sıklıkla IDH1 mutasyonu ve TP53 mutasyonu eşlik eder (12-14). Yapılan çalışmalarda ATRX mutasyonunun iyi prognostik faktör olduğu tespit edilmiştir (15, 16).

Wilm's tümör (WT-1) geni hücrelerin büyümesinde ve differansiyasyonunda görev alan transkripsiyon faktör olarak görev yapan proteini kodlayan tümör süpresör bir gendir (17). Yapılan çalışmalarda WT-1'in gliomageneziste rol oynadığını, astrositik tümörlerde WT-1 overekspresyonu olduğunu, grade ve ki-67 proliferasyon indeksi ile korele olduğunu ve yüksek WT-1 değerlerinin selüler proliferasyon kaynaklı olabileceğini bildirmişlerdir (18, 19).

Ki-67 proliferasyon indeksi tümör hücrelerinin proliferasyon markırıdır ve astrositik tümörlerde tanıda da önemlidir (20, 21). Gliomlarda ki-67 proliferasyon indeksi ile grade arasında pozitif korelasyon izlenmiştir (22, 23). Ki-67 proliferasyon indeksinin prognozda önemli olduğu ve yüksekliğinin kısa yaşam süresi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (16, 23).

TP53 geni DNA hasarına karşı cevap, apopitoz, hücre differansiyasyonu, neovaskülarizasyon gibi hücreyel olaylarda önemli rol oynayan bir proteini kodlar (24). TP53 mutasyonu prekürsör düşük grade gliomlarda ya da anaplastik astrositomlarda ve sekonder glioblastomlu olgularda izlenir. Primer glioblastomlu olgularda daha az sıklıkta olmak üzere yaklaşık %25'inde izlenir (25). Primer ve sekonder glioblastomun genetik olarak ayırımında TP53 mutasyonu primer glioblastoma göre sekonder glioblastomda daha yaygın olarak izlenir (2). TP53 mutasyonunun tespitinde daha rutin uygulanabilir bir yöntem olan p53 immünohistokimyası kullanılmaktadır ve p53 overekspresyonu izlenir (26). TP53 mutasyonunun glioblastomda prognoz üzerine etkisiyle ilgili çelişkili yayınlar mevcuttur. Bu çalışmada amaç glioblastomda immünohistokimyasal yöntemi kullanarak IDH1, ATRX mutasyon durumlarını ve WT-1, p53 ve ki-67 ekspresyon

durumlarını belirlemek, birbiriyle ilişkilerini araştırmak ve sağkalım üzerine etkilerini saptamaktır.

## GENEL BİLGİLER

### SANTRAL SİNİR SİSTEMİ ANATOMİSİ

Beyin 1300 gr (800-2000), ön –arka çapı 16 cm, transvers çapı 14 cm, hacmi yaklaşık 1300 cm<sup>3</sup> olan bir organdır. Beyin dokusunun % 40'ını gri cevher, % 60'ını beyaz cevher oluşturur. Beyin, kranial kavitede beyin sapı ve serebellum ile birlikte yer alır. Beyin meninkslerle kaplanmıştır. Meninksler, dıştan içe doğru dura mater, araknoid mater ve pia materden oluşur. Beyin omurilik sıvısı (BOS) subaraknoid boşlukta yer alır. Tentorium, supra ve infratentorial kompartmanları birbirinden ayırmaktadır. Beyin spinal kord'dan başlayarak asendan olarak rhombensefalon (arka beyin), mezensefalon( orta beyin), ve prosensefalon(ön beyin) olarak üçe ayrılır (27, 28).

#### **Prosensefalon**

Prosensefalon; serebrum ve diensefalondan oluşur.

Serebrum, korpus kallosum ile birbirine bağlanan iki hemisferium serebriden oluşan beynin en büyük bölümüdür. Hemisferin yüzeyi büyük oluklarla loblara ayrılır. Frontal lob, sulkus sentralisin önünde ve sulkus lateralisin üstünde yer alır. Parietal lob, sulkus sentralisin arkasında ve sulkus lateralisin üstünde yer alır. Oksipital lob, sulcus parietookspitalisin altında yer alır. Temporal lob, sulkus lateralisin altında yer alır.

Diensefalon; talamus, hipotalamus, subtalamus ve pineal bölgelerden oluşur (27, 28).

#### **Mezensefalon**

Mezensefalon, prosensefalon ve rhombensefalonu birbirine bağlayan tentoryal çentikte bulunan beynin bölümüdür (28).

#### **Rhombensefalon**

Rhombensefalon; pons, medulla oblongata ve serebellumdan oluşur.

Pons, iki serebellar hemisfer arasında bilgi bağlantısını sağlar ve mezensefalondan gelen ana uyarıları taşır.

Medulla oblongata pons, spinal kord ve serebellum arasındaki bağlantı yollarını düzenler.

Serebellum ponsun arka ve yan kısmında yer alır ve vermis serebelli, serebellumun en önemli parçasıdır. Serebellum, gövdenin aynı tarafındaki kas hareketlerinin düzenlenmesinde ve kas tonusunun kontrolünde önemli rol oynar (27, 28).

Beynin ventrikülleri ventrikulus lateralis, ventrikulus tertius ve ventrikulus quartusdan oluşur. Ventrikulus lateralisler, foramina interventrikulare aracılığıyla ventrikulus tertiusa açılır. Ventrikulus tertius (üçüncü ventrikül), ventrikulus quartusa (dördüncü ventrikül) aqueductus serebri yoluyla açılır. Dördüncü ventrikül aşağıda medulla spinalisin kanalis sentralisi ile devam eder (27, 28).

Beyin arteriyel kanlanmasını, supratentoryal bölgede internal karotid arter, infratentoryal bölgede vertebral arter sağlar. Orta serebral arter, internal karotid arterin ana dalıdır ve beynin konveks yüzünün beslenmesinden sorumludur. Beynin medial yüzü ise, en fazla anterior serebral arter ile beslenir. Oksipital lobu ise, posterior serebral arter besler (27, 28).

## **SANTRAL SİNİR SİSTEMİ HİSTOLOJİSİ**

Santral sinir sistemi vücudun dört temel dokusundan biri olan sinir dokusunu içerir. Sinir dokusu nöron ve gliya olarak adlandırılan iki ana hücre grubundan oluşur. Santral sinir sistemi gri ve beyaz cevher yapısındadır. Miyelinli ve miyelinsiz sinir lifleri ve gliyal hücrelerden oluşan beyaz cevherde gliya baskındır. Gri cevher çoğunlukla sinir hücresi gövdesi içerir. Santral sinir sistemi gri cevherde daha bol olmak üzere zengin bir vasküler desteğe sahiptir (29, 30).

### **Nöronlar**

Nöron hücreleri, çeşitli kısımları ile sinyal alan ve bunları sinir impulsu olarak diğer sinir hücrelerine ve efektör organlara aktaran yüksek düzeyde farklılaşmış hücrelerdir. Nöronlar, bir hücre gövdesi ve ondan kaynaklanan sitoplazmik uzantılar

içerir. Dendritler impulsları hücre gövdesine iletirken, hücre gövdesinden impulsları ileten tek uzantı aksondur. Hücre gövdesi çekirdek ve onu çevreleyen perikaryon olarak bilinen sitoplazmadan oluşur. Uzantılarının miktarına göre nöronlar üç gruba ayrılırlar. En yaygın olarak görülen tipi multipolar nöronlardır ve bir akson ve birçok dendritten oluşurlar. Bipolar nöronlar bir akson, bir dendrit olmak üzere iki uzantı içerirler ve görsel, işitsel ve koku sistemlerinde bulunurlar. Psödounipolar nöronlar akson ve dendrite ayrılan kısa bir uzantıya sahiptir (29, 30).

### **Gliya Hücreleri**

Gliya hücreleri sayısal olarak nöronlardan en az 10 kat daha fazladır. Dört tip hücreden oluşur. Bunlar astrositler, oligodendrositler, ependimal hücreler ve mikroglia hücreleridir. Kan monositlerinden köken alan mikroglia hücreleri hariç gliya hücreleri nöral ektoderm kökenlidir. İletim yeteneği olmayan gliya hücreleri, nöron fonksiyonlarına uyumlu bir doku ortamı sağlanması anlamında yapısal, koruyucu ve besleme gibi rollere sahiptirler (29, 30).

### **Astrositler**

En yaygın ve bol bulunan en büyük gliya hücresi olan astrositler, SSS'i içerisinde dengenin kurulması gibi çeşitli işlevlere sahip uydu hücrelerdir. Yıldız şekilli hücre gövdesinden çıkan çok sayıda dallanmış hücre uzantısı beyin ve spinal kordda çevre parankim içerisine dağılır. Astrositlerin ince uzantıları kan damarları üzerinde sonlanırlar ve kan beyin bariyerinin bir parçasını oluştururlar. Sitoplazma bol miktarda özel aminoasit dizilimine sahip bir ara filaman olan gliyal fibriler asidik proteinin sıkıca paketlenmiş demetleriyle doludur. SSS hasarlanmalarına karşı yanıt olarak gliosis oluşturur. Astrositler, fibriler, protoplazmik ve polar formda olabilirler. Fibriler astrositler genellikle beyaz cevherde bulunur, protoplazmik astrositler ise genellikle gri cevherde bulunur.

Polar formdaki astrositler, pilositik ve Bergmann tip astrositlerden oluşur. Pilositik astrositler gliosis sırasında belirginleşir ve Rosenthal fiberlerini oluştururlar. Bergmann tip astrositler ise serebellumda gliosisde görev alır (29, 30).

### **Oligodendrositler**

Astrositlerden daha küçüktür ve daha az sayıda, kısa uzantılara sahiptir. Küçük yuvarlak hücre gövdesi, koyu boyanan yuvarlak bir çekirdek, perinükleer halo ve hücre gövdesinden çıkan birkaç sitoplazmik uzantı içerir. SSS 'de astrositlerin aksine gri cevherden çok beyaz cevherde bulunurlar. Temel görevleri aksonal myelinizasyondur. Nöronal satellizasyon yaparlar (29, 30).

### **Ependim Hücreleri**

Ependim hücreleri, beyin ventrikülleri ve spinal kordun santral kanalını döşeyen basit kübik veya prizmatik epitel hücreleridir. Ependimal hücrelerin luminal yüzleri BOS ile temas halindedir. Bu hücreler yüzey alanını arttırmak için apikal mikrovilluslar taşıırken birçoğu ventriküler lümene uzanan hareketli silyumlar bulundurur. Ependimanın asıl görevi BOS ile beyin arasında seçici bir engel oluşturarak beyni potansiyel nörotoksik maddelere karşı korumaktır. Tanisitler özelleşmiş ependimal hücrelerdir. Uzantılarını hipotalamus içine doğru uzatırlar ve kan damarları ve nörosekretuar hücrelerde sonlanırlar. Tanisitler kan-BOS bariyeri oluştururlar (29, 30).

### **Mikroglia Hücreleri**

Monositlerden köken alan ve mononükleer fagositik sistem-makrofaj sistemine ait bir hücrelerdir. Kan monositlerinden (mezoderm) köken aldığından mezoglia ve fagositik hücreler olduklarından çöpçü hücreler olarak da adlandırılırlar. Küçük, oval, koyu çekirdekleri ile normal beyin dokusunda yaygın olarak görülürler (30).

## **SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TÜMÖRLERİ SINIFLAMASI**

Santral sinir sistemi tümörlerinin intrakraniyal tümörler için yıllık insidansı 100.000 kişide 10-17, intraspinal tümörler için yıllık insidansı 100.000 kişide 2'dir. (31). Tüm yaş gruplarında erkeklerde kadınlardan daha sık izlenmektedir. Santral sinir sistemi tümörleri primer ve sekonder olarak sınıflandırılır. Primer olanlar glial dokudan, nöronlardan, meninkslerden, damarlardan veya endokrin hücrelerden

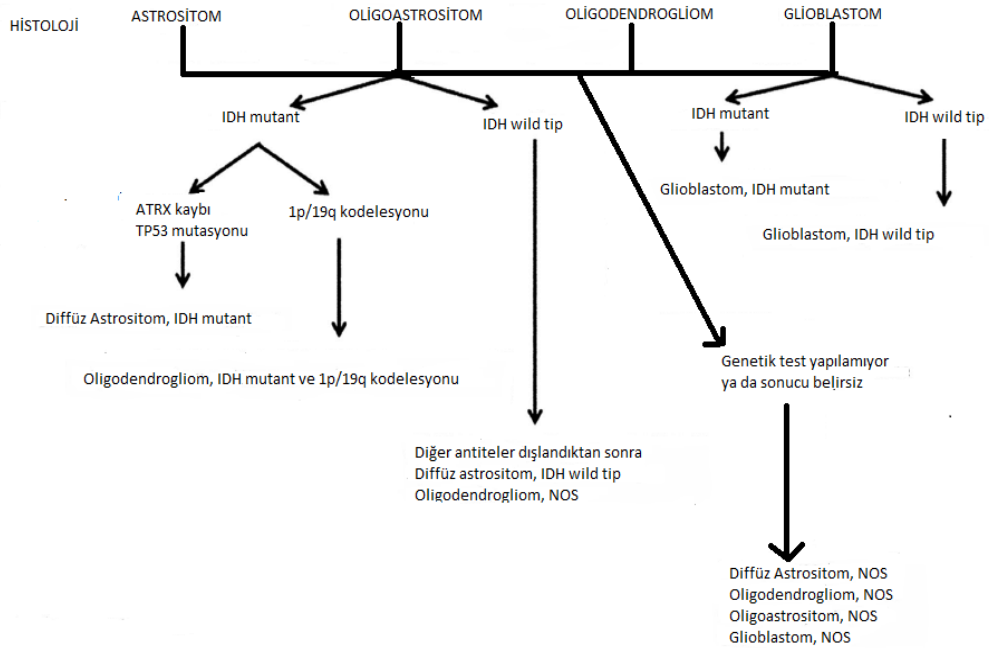
kaynaklanır. Gliomlar destekleyici glial dokudan köken alır ve nöroepitelyal tümörler olarak adlandırılır (32).

Histolojik gradeleme tümörün biyolojik davranışını öngörme aracıdır. Tümör derecesi tedavilerin seçimini etkileyen önemli bir faktördür. Grade I lezyon genel olarak düşük proliferatif potansiyele sahiptir ve tek başına cerrahi rezeksiyon sonrası iyileşme mümkündür. Grade II lezyon genellikle infiltratiftir ve genellikle düşük seviyelerde proliferatif etkinliğe sahip olmakla birlikte tekrar eder. Bazı grade II lezyonlar daha yüksek grade bir malignensiye ilerleme eğilimi gösterirler. Grade III terimi bu lezyonlar için kullanılır ve nükleer atipi, artmış mitotik aktivite gibi malignitenin histolojik bulgularını içerirler. Grade IV lezyon mitotik aktif malign hücrelerden oluşan nekroz içeren hastalığın ortaya çıkışının ve klinik gidişinin hızlı olduğu ölümle sonuçlanan tümörler için kullanılır. Glioblastom ve çoğu embriyonal tümörler grade IV tümörlerdir. Çevre dokuya geniş yayılım ve kraniyospinal yayılım grade IV tümörlerin özellikleridir (3).

Yaklaşık bir yüzyıl boyunca santral sinir sistemi tümörlerinin sınıflandırılması histogenezis kavramlarına dayanmaktaydı. Bu histolojik benzerlikler ışık mikroskopik görüntüler, immünohistokimyasal boyalarla olan görüntüler ve elektron mikroskopik görüntülerin değerlendirilmesi ile elde edilmekteydi (33). Son yirmi yıldaki çalışmalar beyin tümörlerinde tümörögenезinin altında yatan genetik değişiklikleri açıklığa kavuşturdu ve katkı sağladı (34). 2007 DSÖ sınıflaması ile bu genetik değişikliklerin çoğu yayınlandı; ancak genetik değişiklikler neoplazmları tanımlamak için kullanılmadı sadece ek bilgi sağladı (33).

2014 'de Haarlem'de gerçekleştirilen Uluslararası Nöropatoloji toplantısı ile genetik ve moleküler bilgilerin güncel klinik uygulamaları olumsuz biçimde etkilemeden SSS tümörlerinin sınıflandırma klavuzunda kullanılması gerektiği kabul edilmiştir. Moleküler bilgilerin tanıda kullanımını öngören "entegre tanı" kavramının tüm tümör tanımlamalarında uygulanması kararlaştırılmıştır. Entegre tanı sırasıyla histolojik tip, DSÖ derecesi ve moleküler değişiklikleri içeren basamaklı bir yorumu içermektedir (35). 2016 DSÖ sınıflaması ile bu moleküler parametreler sınıflandırılmada kullanılmaya başlandı. Yeni sınıflama sisteminin temelinde morfoloji yer almaya devam etmekte ise de, histoloji ile moleküler özellikleri arasında uyumsuzluk olan olgular moleküler özelliklere göre sınıflandırılacaktır.

2016 DSÖ sınıflamasına dahil edilen genetik parametrelerin çoğu immünokimyasal yolla ya da FISH yöntemi kullanılarak elde edilebilirdi, bazı patoloji laboratuvar merkezlerinde bu yöntemleri sağlamanın mümkün olmayacağı düşüncesiyle moleküler özelliklerin test edilemediği veya test sonuçlarının belirsiz olduğu olgular için 2016 DSÖ sınıflamasına “NOS” terimi dahil edildi. NOS terimi spesifik bir tanı için yetersiz bir bilgi olduğunu belirtir (36). DSÖ 2016 ile en sık değişikliğe uğrayan tümör grupları diffüz gliyal tümörler ve embriyonel tümörlerdir. Yeni sınıflama ile astrositom, oligodendroglial tümör, glioblastom, diffüz orta hat gliomu diffüz astrositik ve oligodendroglial tümörler başlığı altında toplanmıştır. Astrositomlar ve oligodendroglial tümörler IDH mutasyonları ve 1p/19q kodelesyonu varlığına göre sınıflandırılmıştır. Histolojik ve moleküler özelliklerin uymadığı şüpheli olgular için “Oligoastrositom, NOS” terimi kullanılmıştır. Glioblastom IDH mutasyon durumuna göre sınıflandırılmıştır (33). Diffüz gliomların histolojik ve genetik özelliklere göre tanı algoritması Şekil 1’ de gösterilmiştir. 2016 DSÖ SSS tümörleri sınıflaması Tablo 1’de gösterilmiştir.



**Şekil 1:** DSÖ 2016 sınıflamasına göre diffüz gliomların histolojik ve genetik özelliklere göre tanı algoritması (3).



**Tablo 1.** 2016 DSÖ SSS tümörleri sınıflaması.

<p><b>1. Diffüz astrositik ve oligodendroglial tümörler</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>-Diffüz astrositom, IDH-mutant<ul style="list-style-type: none"><li>Gemistositik astrositom, IDH-mutant</li></ul></li><li>- Diffüz astrositom, IDH-wild tip</li><li>- Diffüz astrositom, NOS</li><li>- Anaplastik astrositom, IDH-mutant</li><li>- Anaplastik astrositom, IDH-wild tip</li><li>- Anaplastik astrositom, NOS</li><li>- Glioblastom, IDH-wild tip<ul style="list-style-type: none"><li>Dev hücreli glioblastom</li><li>Gliosarkom</li><li>Epiteloid glioblastom</li></ul></li><li>- Glioblastom, IDH-mutant</li><li>- Glioblastom, NOS</li><li>- Diffüz orta hat gliomu, H3 K27M-mutant</li><li>- Oligodendroglom, IDH-mutant ve 1p/19q-kodelesyonu</li><li>- Oligodendroglom, NOS</li><li>- Anaplastik oligodendroglom, IDH-mutant ve 1p/19q-kodelesyonu</li><li>- Anaplastik oligodendroglom, NOS</li><li>- Oligoastrositom, NOS</li><li>- Anaplastik Oligoastrositom, NOS</li></ul> <p><b>2. Diğer astrositik tümörler</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Pilositik astrositom<ul style="list-style-type: none"><li>Pilomiksoid astrositoma</li></ul></li><li>- Subependimal dev hücreli astrositom</li><li>- Pleomorfik ksantroastrositom</li><li>- Anaplastik pleomorfik ksantroastrositom</li></ul> <p><b>3. Ependimal tümörler</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Subependimom</li><li>- Miksopapiller ependimom</li><li>- Ependimom<ul style="list-style-type: none"><li>Papiller</li><li>Clear cell</li><li>Tanisitik</li></ul></li><li>- Ependimom, RELA füzyon-pozitif</li><li>- Anaplastik ependimom</li></ul> <p><b>4. Diğer gliomlar</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Üçüncü ventrikül kordoid gliomu</li><li>- Angiosentrik gliom</li><li>- Astroblastom</li></ul> <p><b>5. Koroid plexus tümörleri</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Koroid pleksus papillomu</li><li>- Atipik koroid pleksus papillomu</li><li>- Koroid pleksus karsinomu</li></ul> <p><b>6. Nöronal ve mixt nöroglial tümörler</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Disembriyoplastik nöroepitelyal tümör</li><li>- Gangliositoma</li><li>- Ganglioglioma</li><li>- Anaplastik gangliogliom</li><li>- Serebellumun displastik gangliositomu</li><li>- Desmoplastik infantil astrositom / gangliogliom</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Papiller glionöral tümör</li><li>- Rozet formasyonlu glionöral tümörü</li><li>- Diffüz leptomeningeal glionöral tümör</li><li>- Santral nörositom</li><li>- Ekstraventriküler nörositom</li><li>- Serebellar liponörositom</li><li>- Paraganglioma</li></ul> <p><b>7. Pineal bölgenin tümörleri</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Pineositom</li><li>- Orta derecede diferansiyasyon gösteren pineal parenkimal tümör</li><li>- Pineoblastom</li><li>- Pineal bölgenin papiller tümörü</li></ul> <p><b>8. Embriyonal tümörler</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Medulloblastom, genetik sınıflama<ul style="list-style-type: none"><li>Medulloblastom. WNT- aktive</li><li>Medulloblastom, SHH-aktive ve TP53-mutant tip</li><li>Medulloblastom, SHH-aktive ve TP53-wild tip</li><li>Medulloblastom, non-WNT / non-SHH</li><li>Medulloblastom, grup 3</li><li>Medulloblastom, grup 4</li></ul></li><li>- Medulloblastom, histolojik sınıflama<ul style="list-style-type: none"><li>Medulloblastom, klasik</li><li>Medulloblastom,desmoplastik/nodüler</li><li>Medulloblastom, ekstensif nodülerite</li><li>Büyük hücreli/ anaplastik medulloblastom</li></ul></li><li>- Medulloblastom, NOS</li><li>- Çok tabakalı rozet formasyonu oluşturmuş C19MC-alterasyonu içeren embriyonal tümör</li><li>- Çok tabakalı rozet formasyonu oluşturmuş embriyonal tümör, NOS</li><li>- Medullaepitelyom</li><li>- SSS Ganglionöroblastomu</li><li>- SSS embriyonal tümör, NOS</li><li>- Atipik teratoid/rabdoid tümör</li><li>-Rabdoid özellikler gösteren SSS embriyonal tümörü</li></ul> <p><b>9. Kranial ve paraspinal sinir tümörleri</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Schwannom<ul style="list-style-type: none"><li>Selluler</li><li>Pleksiform</li><li>Melanotik</li></ul></li><li>- Nörofibrom<ul style="list-style-type: none"><li>Atipik nörofibrom</li><li>Pleksiform nörofibrom</li></ul></li><li>- Perinörom</li><li>- Hibrit sinir kılıfı tümörü</li><li>- Malign periferik sinir kılıfı tümörü (MPSKT)<ul style="list-style-type: none"><li>Epiteloid MPSKT</li><li>Perinöral diferansiyasyon gösteren MPSKT</li></ul></li></ul>
---	---

**Tablo 1 Devam.** 2016 DSÖ SSS tümörleri sınıflaması.

<p><b>10. Menengiömlar</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Meningiöml</li><li>- Meningötelyal menengiöml</li><li>- Fibröz menengiöml</li><li>- Transizyonel menengiöml</li><li>- Psammomatöz menengiöml</li><li>- Angiömatöz menengiöml</li><li>- Mikrokistik menengiöml</li><li>- Sekretuar menengiöml</li><li>- Lenföplazmasitten zengin menengiöml</li><li>- Metaplastik menengiöml</li><li>- Kordoid menengiöml</li><li>- Berrak hücreli menengiöml</li><li>- Atipik menengiöml</li><li>- Papiller menengiöml</li><li>- Rabdoid menengiöml</li><li>- Anaplastik (malign) menengiöml</li></ul> <p><b>11. Mezenkimal, non-meningötelyal tümörler</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Soliter fibröz tümör / Hemangioperisitömla<ul style="list-style-type: none"><li>Grade 1</li><li>Grade 2</li><li>Grade 3</li></ul></li><li>- Hemangiöblastöml</li><li>- Hemangiömla</li><li>- Epiteloid hemangiöendötelyömla</li><li>- Angiösarköml</li><li>- Kaposi sarkömlu</li><li>- Ewing sarköml/ PNET</li><li>- Lipöml</li><li>- Angiölipöml</li><li>- Hibernömla</li><li>- Lipösarköml</li><li>- Desmoid tip fibromatözis</li><li>- Myöfibriöblastöml</li><li>- İnflamatuar myöfibriöblastik tümör</li><li>- Benign fibröz histiösitöml</li><li>- Fibrösarköml</li><li>- Andifferansiye pleömorfik sarköml/ malign fibröz histiösitöml</li><li>- Leiomyöml</li><li>- Leiomyösarköml</li><li>- Rabdomyöml</li><li>- Rabdomyösarköml</li><li>- Kondroma</li><li>- Kondrosarköml</li><li>- Osteöml</li><li>- Osteökondrom</li><li>- Osteösarköml</li></ul>	<p><b>12. Melanositik tümörler</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Meningeal melanositözis</li><li>- Meningeal melanositömla</li><li>- Meningeal melanömla</li><li>- Meningeal melanomatözis</li></ul> <p><b>13. Lenfömlar</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- SSS diffüz büyük B hücreli lenfömla</li><li>- İmmündefisit ilişkili SSS lenfömlaröl<ul style="list-style-type: none"><li>AIDS ilişkili DBBHL</li><li>EBV-pozitif DBBHL</li><li>Lenfömatoid granülomatözis</li></ul></li><li>- İntravasküler büyük B hücreli lenfömla</li><li>- SSS' nin düşük- grade B hücreli lenfömlası</li><li>- SSS'nin T ve NK/T hücreli lenfömlası</li><li>- Anaplastik büyük hücreli lenfömla, ALK-pozitif</li><li>- Anaplastik büyük hücreli lenfömla, ALK-negatif</li><li>- Duranın MALT lenfömlası</li></ul> <p><b>14. Histiositik tümörler</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Langerhans hücreli histiösitöz</li><li>- Erdheim- Chester hastalığı</li><li>- Rosai- Dorfman hastalığı</li><li>- Juvenil Ksantögranülöml</li><li>- Histiositik sarköml</li></ul> <p><b>15. Germ hücreli tümörler</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Germinöml</li><li>- Embriyonel karsinöml</li><li>- Yolk sac tümörü</li><li>- Koryökarsinöml</li><li>- Teratöml<ul style="list-style-type: none"><li>Matür</li><li>İmmatür</li></ul></li><li>- Malign transformasyon gösteren teratöml</li><li>- Mikst germ hücreli tümör</li></ul> <p><b>16. Sellar bölge tümörleri</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Kraniofaringiömla<ul style="list-style-type: none"><li>Adamantinomatöz kraniofaringiömla</li><li>Papiller kraniofaringiömla</li></ul></li><li>- Granüler hücreli tümör</li><li>- Pitüisitömla</li><li>- İğsi hücreli onkositöml</li></ul> <p><b>17. Metastatik tümörler</b></p>
--	---

## **GLİOBLASTOM**

### **Glioblastom IDH-wild Tip**

#### ***Tanım ve İnsidans***

Glioblastom, yetişkinlerde en sık görülen malign beyin tümörüdür. Tüm intrakraniyal neoplazilerin %15'ini ve tüm primer malign beyin tümörlerinin %45-50'sini oluşturur. IDH mutasyonu taşımayan, nükleer atipi, selüler pleomorfizm, mitotik aktivite, vasküler tromboz, mikrovasküler proliferasyon ve nekroz gibi histopatolojik özelliklerin izlendiği derece IV olarak nitelenen tümörlerdir (1, 37). Avrupa, Kuzey Amerika ve Avustralya'da insidansı 100.000 nüfusta her yıl 3-4 yeni olgudur (37). Doğu Asya ülkelerinde insidansı daha düşük olmakla birlikte 100.000 nüfusta her yıl 0.59 yeni olgudur (38).

#### ***Yaş ve Cinsiyet***

Glioblastom her yaşta görülebilir ancak genellikle yetişkinleri etkiler, en yüksek görülme yaşı 55-85 yaş arasındadır (37). IDH-wild tip glioblastomda median yaş 62'dir. Erkek/kadın oranı Amerika Birleşik Devletlerinde 1.60/1, İsviçre'de 1.28/1 olarak saptanmıştır (37, 39).

#### ***Etiyoloji***

Glioblastom oluşumuna neden olan etkenler tam olarak bilinmemektedir. Çevresel ve genetik faktörler üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Cep telefonu kullanımının beyin tümörlerinde artışa yol açtığı bildirilmiştir (40). Onaylanmış risk faktörleri, baş ve boyuna radyasyon sonrası glioblastom oluşma riskinin artması; alerji ve/veya atopik hastalık öyküsü olan bireylerde ise riskin azalmasıdır (38). Nörofibromatozis, Tuberoz skleroz, Turcut sendromu, Li-Fraumeni sendromu gibi hastalıkların, DNA mismatch tamir enzim defektleri ve herediter polipozis dışı kolon kanseri hastalarının glioblastom ile birliktelik gösterdiği belirtilmiştir (41).

#### ***Lokalizasyon***

Glioblastom çoğunlukla serebral hemisferlerde, subkortikal beyaz cevherde lokalize olur. Yapılan bir çalışmada 987 glioblastom olgusunun %31'i temporal lobda, %24'ü parietal lobda, %23'ü frontal lobda, %16'sı oksipital lobda lokalize

olduğu saptanmıştır (42). IDH-wild tip glioblastom geniş anatomik dağılıma sahiptir. IDH-mutant tip glioblastom özellikle lateral ventrikülü çevreleyen alanlarda olmak üzere frontal lobda lokalize olur (43). Tümör korpus kallozum aracılığıyla kontrolateral hemisferi invaze edebilir. Özellikle ocuklarda bazal gangliyonların ve talamusun glioblastomu yaygın olarak izlenir. Serebellum ve spinal kord seyrek yerleşim yerlerindedir (3).

### ***Klinik zellikler***

Glioblastom hızlı ilerleyen bir tümördür. Semptomlar tümör lokalizasyonuna bağlı olmakla birlikte çoğunlukla hemiparezi ve afazi gibi nörolojik defisitler ve intrakranial basınç artışına bağlı dem şeklinde ortaya çıkar. Diğer belirtiler kişilik değişikleri, bulantı, kusma ve baş ağrısıdır (44). Yapılan bir çalışmada 677 IDH-wild tip glioblastom olgusunun %68'inde ilk semptomdan tanıya kadar geçen süre 3 aydır ve %84'ünde tanıya kadar geçen süre 6 aydan daha kısadır (2). IDH-wild tip glioblastom (primer) daha hızlı bulgu verirken, IDH-mutant glioblastom (sekonder) daha yavaş bulgu verirler (45).

### ***Görüntüleme***

Glioblastom genellikle BT'de 'hipodens' lezyon olarak görülür. Kontrast madde enjeksiyonu sonrası BT'de kontrast tutan bölgeler, neovasklarite varlığı ile ilişkili olarak tümör dokusunu yansıtır (46). MR'de glioblastom heterojen kitle şeklinde görünür. T1A görüntüde tümör, nekroz içeren hipointens santral alan çevresinde kontrast bir halka şeklinde düzensiz sınırlı olarak görünür. T2A görüntüde heterojen yapıda hiperintens görünüm izlenir ve çevresel dem belirgindir. Tümör komşu loblara, karşı hemisfere ve beyin sapına yayılmış olarak izlenebilir (47).

### ***Yayılım ve Metastaz***

Tüm diffüz gliomlarda infiltratif yayılım görülmesine rağmen, glioblastomda özellikle komşu beyin yapılarına hızlı invazyonlar izlenir. Tümör korpus kallozum boyunca karşı hemisfere yayıldığında kelebek gliomu adı verilen bilateral simetrik lezyon oluşur. Benzer şekilde internal kapsülün beyaz cevher yolları, forniks, anterior komissür boyunca hızlı yayılım gözlenir (3). Diğer infiltratif paternler

perinöral satellitoz, perivasküler agregasyon ve subpial yayılımı içeren Scherer'in sekonder yapılarına neden olur (48). İnfiltratif büyüme hızlı olmasına rağmen subaraknoidal boşluğa ya da serebrospinal sıvıya yayılmaz. Dura, venöz sinüs ve kemik penetrasyonu seyrek. Perivasküler boşluklar boyunca yayılım tipik olmasına rağmen, histolojik olarak vasküler lümen invazyonu seyrek görülür. Glioblastomun ekstrakranial metastazı daha önce cerrahi işlem görmemiş hastalarda seyrek (49).

### ***Makroskopik Bulgular***

Lezyon genellikle unilateraldir; korus kallozum aracılığıyla yayıldığında bilateral ve simetrik olabilir. Serebral hemisferin çoğu glioblastomu beyaz cevherde bir merkez ile birlikte intraparaknimaldir. Seyrek olarak bu tümörler yüzeyseldir ve leptomeninksler ve dura ile temas halindedir ve nöroradyologlar ve cerrahlar tarafından menenjiom gibi extra-aksiyel lezyon ya da metastatik karsinom olarak yorumlanabilir. Glioblastom kötü sınırlıdır (50). Kesi yüzünde santral nekroz alanını çevreleyen periferik hiperselüler zon makroskopik olarak yumuşak gri bir band şeklindedir. Santral nekroz total tümör kitlesinin %80' ini oluşturabilir (3). Kesi yüzünde tipik olarak hemorajik kırmızı ve kahverengi odaklar izlenir. Geniş kanamalar ortaya çıkabilir, inme benzeri semptomlara neden olabilir. Makroskopik kistler bulanık sıvı içerir ve nekrotik tümör dokusunun sıvı halini yansıtır (50).

### ***Mikroskopik Bulgular***

Glioblastom belirgin nükleer atipi ve mitotik aktivite gösteren pleomorfik tümör hücrelerinden oluşan kötü differansiye sellüler bir gliomdur. Diğer olması gereken tanısız özellikleri mikrovasküler proliferasyon ve/veya nekrozdur. Glioblastomda tümörün görünümü çeşitlilik gösterir. Bazı lezyonlarda histolojik olarak çok sayıda multinükleer dev hücrelerin de eşlik ettiği nükleer pleomorfizm izlenirken, bazı lezyonlar sellüler fakat monoton olarak izlenir (3). Glioblastomda bazı lezyonlarda yüksek derecede anaplazi, bazı lezyonlarda da bölgesel heterojenite izlenmesi nedeniyle stereotaktik biyopsilerde tanı koymak güç olabilir (51). Glioblastomda tanı, spesifik hücre tipinden ziyade doku paterniyle konur. Tanı için anaplastik glial hücreler, mitotik aktivite, mikrovasküler proliferasyon ve/veya nekroz gereklidir. Tümörün ortasında geniş alanlarda nekroz bulunurken, tümör

hücreleri nekrozun periferinde izlenir. Vasküler proliferasyon genellikle periferde nekroz çevresinde izlenir (3).

### ***Selüler Kompozisyon ve Paternler***

Glioblastom heterojen bir tümördür. DSÖ grade II diffüz astrositomdan gelişen IDH-mutant glioblastomda fokal alanlarda iyi differansiye astrositik hücreler, kötü differansiye alanlarda daha pleomorfik hücreler izlenir. Astrositik differansiyasyon ile anaplastik hücreler arasındaki geçiş alanı keskin ya da devamlı olabilir. Gemistositik lezyonlarda diffüz anaplastik tümör hücreleri differansiye gemistositik hücrelerle karışabilir. Morfolojideki ani değişim bir veya daha fazla genetik değişikliğin oluşmasıyla yeni bir tümör klonunun ortaya çıkışı olabilir (52). Glioblastomda birkaç hücre morfoloji yaygın olarak görülmektedir. Bazı glioblastomlar belirli bir hücre türünün baskınlığı ile karakterize tanınmış bir patolojiye sahiptir. Belli morfolojiden baskın glioblastom kalıplarının çoğunluğu IDH-wild tip glioblastom içerisinde yer almaktadır (3).

### ***Küçük Hücreli Glioblastom***

Bu tümörler baskın olarak küçük, yuvarlak ya da elonge, hiperkromatik nükleuslu, dar sitoplazmalı, hafif atipili, yüksek mitotik aktiviteli hücre popülasyonundan oluşur. Glial fibriler asidik protein (GFAP) immünoaktivitesi değişkendir ve ki-67 proliferasyon indeksi tipik olarak yüksektir. Bu lezyonlarda histolojik olarak berrak halo, mikrokalsifikasyon ve mikrovaskülaritenin görülebilmesi nedeniyle anaplastik oligodendrogliomdan ayırt edilmelidirler. Küçük hücreli glioblastomda oligodendrogliomdan farklı olarak EGFR amplifikasyonu ve kromozom 10'da kayıp mevcuttur. Diğer primer glioblastomda olduğu gibi IDH mutasyonu yoktur. Klinik davranış diğer primer glioblastomla benzerdir (53, 54).

### ***Primitif Nöronal Komponentli Glioblastom***

Bu tümörler bir ya da daha fazla nöronal differansiyasyon gösteren solid görünümlü primitif nodülden oluşan diffüz gliomlarla karakterizedir. Primitif nöronal komponent oligodendrogliomlarda seyrek olarak bildirilmesine rağmen; gliom komponenti tipik olarak astrositiktir. Primitif komponent keskin bir şekilde gliom

komponentinden ayrılmış olup selülaritesi, nükleus/sitoplazma oranı ve mitoz-karyoreksis indeksi artmış alanlardan oluşur. Homer-Wright rozetleri, medulloblastoma ve embriyonal neoplazilere benzer ve anaplastik hücreler izlenebilir. Primitif alanlar nöronal markırlarla immünoaktivite gösterirken, GFAP ekspresyonunda azalma ya da kayıp izlenir. Bu alanlarda ki-67 proliferasyon indeksinde artış gözlenir. Genetik zemin ve yaşam süresi glioblastoma benzerdir (55). Bu alt tipde MYCN ya da MYC gen amplifikasyon sıklığı yüksektir. Bazı olgularda primitif nöronal fokusda 10q kaybı izlenmiştir (52). Sekonder glioblastom olguları bu alt tipte izlenebilir. Tipik olarak güçlü ve yaygın p53 ekspresyonu izlenir. Olguların %15-20'sinde IDH1R132H mutasyonu vardır ( 53, 56).

### ***Oligodendrogliom Komponentli Glioblastom***

Glioblastom çeşitli boyutta ve sıklıkta oligodendrogliomu andıran alanlar içerebilir. Bu tümörler hem oligodendrogliyal hem de astrositik differansiyasyon alanları içerir. Tüm glioblastom olgularının % 4-27 'sini oluşturur (57). Klasik glioblastoma göre daha iyi prognozudur (58). Oligodendrogliyal tümörlerde izlenen 1p19q kodelesyonu, oligodendrogliom komponenti içeren glioblastom olgularında az oranda saptanmıştır (59, 60). Son çalışmalara göre bu grup tümör IDH1 ya da IDH2 mutasyonu içerebilen heterojen bir tümördür (61).

### ***Gemistositik Astrositik Neoplaziler***

Gemistositler fibriler olmayan, camı sitoplazmalı, hücrenin periferinde yerleşmiş koyu nükleuslu hücrelerdir. GFAP boyanması hücrenin periferi ile sınırlı olup, santral hyalin organellerden zengin zon boyanmaz. Perivasküler lenfosit genellikle gemistositik bölgelere yerleşir. Derece II-III astrositom alanları radyolojik olarak periferde kontrast tutmayan bölgeler olarak izlenir ve glioblastom alanlarından ayırt edilir (51). Neoplastik gemistositlerde proliferasyon indeksi düşüktür.

### ***Multinükleer Dev Hücreler***

Glioblastom içerisinde multinükleer dev hücreler izlenebilir. Multinükleer dev hücrelerin varlığı agresif klinik özellikler ile ilişkili değildir (62). Multinükleer dev hücrelerden baskın bir glioblastom “dev hücreli glioblastom” olarak adlandırılır.

### ***Granüler Hücreler ve Granüler Hücreli Astrositom/ Glioblastom***

Glioblastom içerisinde granüler geniş hücreler görülebilir. Bu hücrelerin sitoplazmaları PAS ile pozitif boyanır. Makrofajlara benzerler ve demyelizan hastalık gibi makrofajdan zengin lezyonlarla karışabilir. Granüler hücreli tümör hücreleri CD68 gibi makrofaj belirleyicileri ile pozitif boyanır. GFAP ile periferal immün pozitiflik izlenir ya da negatiftir (63). Geniş alanlarda granüler hücre değişikliği gösteren diffüz astrositik tümörler “granüler hücreli astrositom” ya da “granüler hücreli glioblastom” olarak adlandırılır.

### ***Lipidize Hücreler ve Lipidize Glioblastom***

Köpüklü sitoplazmalı hücreler glioblastomda bazen gözlenen başka bir özelliktir. Bu lezyonlar genç hastalarda yüzeysel olarak yerleşmiş ise pleomorfik ksantoastrositom ayırıcı tanıda dışlanmalıdır. Pleomorfik ksantoastrositomda ksantomatöz hücrelerde bazal membran retikülün ile pozitif boyanır ve eozinofik granüler cisimler eşlik edebilir (64).

### ***Metaplazi ve Gliosarkom***

Metaplazi genellikle farklı hücre tipinin morfolojik özelliklerinin differansiyasyonu ile oluşur. Glioblastomda keratin whorl yapıları içeren epitelyal adalardan oluşan skuamöz metaplazi alanları izlenebilir (65). Tümör geniş oval nükleuslu, belirgin nükleollü hücrelerden oluşan glandüler yapılar içerdiğinde ‘adenoid glioblastom ‘ olarak adlandırılır. Glandüler alanlarda GFAP ekspresyonu azalır yerini epitelyal markır ekspresyon artışına bırakır (66). Tümörde geniş alanlarda özellikle içsi hücreli sarkom benzeri komponent içeren mezenkimal komponent varlığında tanıda gliosarkom düşünölmelidir. Adenoid ve skuamöz metaplazi glioblastoma göre gliosarkomda daha yaygındır (65, 66).

### ***Proliferasyon***

Glioblastomda proliferatif aktivite belirgindir ve atipik mitoz sık izlenir. Mitotik aktivite tümör içerisinde farklı alanlarda değişkenlik göstermektedir. Ki-67 tümör içerisinde bölgesel farklılıklar göstermesine rağmen tipik olarak ortalama %15-20’ dir (67, 68). Küçük, andiferansiye hücrelerden oluşan tümörler



gemistositlerden oluşan tümörlere göre daha yüksek proliferatif aktiviteye sahiptir. Bazı çalışmalarda ki-67 proliferasyon indeksinin prognozda önemli olduğu ve yüksekliğinin kısa yaşam süresi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (16, 23).

### ***Mikrovasküler Proliferasyon***

Glioblastom insan tümörleri arasında en vasküler tümörlerden biridir. Mikrovasküler proliferasyon glioblastomda önemli bir histopatolojik bulgudur. Işık mikroskopunda mikrovasküler proliferasyon tipik olarak düz kas hücreleri ile birlikte çok tabakalı mitotik aktif endotel hücrelerinden oluşan glomerüoid yumak olarak görülür. Daha az görülen başka bir formu da orta boyutlu kan damarlarında endotel hücrelerinde görülen hipertrofik proliferasyondur. Vasküler tromboz yaygındır ve iskemik tümör nekroz patogenezinde rol oynayabilir (69).

### ***Nekroz***

Nekroz glioblastomun ayırt edici bir özelliğidir ve agresif klinik gidiş ile ilişkilidir. Tümör kitlesinin %80'inden fazlası genellikle nekrozdan oluşur. Radyolojik olarak nekroz alanı kontrast tutmayan hipodens korlar olarak görülür. Koagülatif tipteki bu odaklar neoplastik dokuyu sardığı gibi damar yapılarını da sarabilir. Mikroskopik olarak “psödopalizadlanan nekroz” olarak adlandırılan karakteristik lezyonda nekrozun çevresinde neoplastik hücrelerin periferik ışınal dizilimi izlenir. Psödopalizadlanan nekroz primer ve sekonder glioblastomda eşit sıklıkta bulunur (70).

### ***İnflamasyon***

İnflamatuar hücrelerin sayısı glioblastomda değişkendir. Belirgin perivasküler lenfosit topluluğu glioblastomun az bir kısmında, en tipik olarak gemistositik komponentin olduğu alanlarda izlenir. İnflamatuar hücreler baskın olarak CD8 (+) T lenfositlerden, az sayıda CD 4(+) T lenfositlerden ve olguların %10'dan daha azında B lenfositlerden oluşur (71). Mikroglia ve histiositler glioblastomda bulunabilir. Ancak lipid yüklü histiositler tedavi edilmemiş glioblastomda seyrekdir (72).

### ***İmmünohistokimya***

Glioblastom GFAP eksprese eder; ancak olgudan olguya reaktivite derecesi değişiklik gösterir. Gemistositik alanlar genellikle GFAP ile güçlü pozitif izlenirken; primitif komponent genellikle negatiftir. Gliosarkomda gliomatoz komponentte GFAP ekspresyonu izlenirken; sarkomatoid alanlarda fokal ekspresyon izlenir ya da ekspresyon izlenmez. Glioblastomda S-100 tipik olarak eksprese olur (3). Kötü diferansiye tümörlerde OLIG2 ekspresyonu ependimomdan ve non-gial tümörlerden ayırmada tanısız yarar sağlayabilir (73). Nestin sıklıkla glioblastomda eksprese edilir ve diğer yüksek grade gliomlardan glioblastomun ayırımında yararlı olabilir (74). TP53 geninde meydana gelen mutasyon düşük dereceli gliomlarda daha yüksek dereceli formlara dönüşüme yol açmaktadır. P53 proteininin aşırı ekspresyonu sekonder glioblastomda >% 90 iken, primer glioblastomda <% 35 saptanmıştır (75). WT-1 hem düşük dereceli hem de yüksek dereceli gliomlarda saptanır ve reaktif gliozisten neoplastik astrositlerin ayırımında yararlı olur (19, 76). EGFR amplifikasyonu primer glioblastomun gelişmesinde rol oynamaktadır. Aşırı ekspresyon, primer grubun % 40- 50'sinde, sekonder grubun % 0-9,5' inde meydana gelir (75, 77). Bazı glioblastomda R132H-mutant IDH1 ekspresyonu olur (78).

### ***Genetik Profil***

Nöroepitelyal hücrelerin malign dönüşümü genetik ve epigenetik değişikliklerin edinilmesi ile oluşan çok aşamalı bir süreçtir. Astrositik tümörler içinde en çok genetik değişiklikleri içeren glioblastomdur (79).

En sık görülen kromozomal anormallik 7'nin kazanımı ve 9, 10 ve 13 kaybıdır. Kromozom 7p kazanımı ve 10q kaybı birlikteliği glioblastomda en sık görülen genetik değişimdir. Bu kombinasyon EGFR amplifikasyonu ile ilişkilidir (80).

### ***Epidermal Growth Factor Reseptor (EGFR)***

EGFR glioblastomda görülen en sık amplifikasyondur. EGFR amplifikasyonu primer glioblastomların yaklaşık %40'ında görülür; sekonder glioblastomlarda seyrek olarak görülür (42). EGFR amplifikasyonu EGFR aşırı ekspresyonu ile ilişkilidir ve EGFR aşırı ekspresyonu izlenen glioblastom olgularının %70-90'ında

EGFR amplifikasyonu mevcuttur (81). EGFR kromozom 7q11.2'de oturan bir transmembran proteindir, en sık görülen varyantı EGFRv III'dür. EGFR amplifikasyonlu glioblastom olgularının %20-40'ında EGFRvIII varyantı tespit edilmiştir. Ekzon 2-7'nin delesyonu ile oluşan bu varyant gliomlara özgüdür (77). EGFR amplifikasyonu oligodendrogial tümörlerde seyrek olarak izlenir. Bazı olgularda EGFR durum analizinin, küçük hücreli glioblastom ve anaplastik oligodendrogliomlar ayırımında yararlı olduğu kanıtlanmıştır. Küçük hücreli glioblastom yüksek oranda EGFR amplifikasyonu (%69) ve kromozom 10q kaybı (%97) gösterdiği, anaplastik oligodendrogliomlarda yüksek oranda 1p/19q kodelesyonu ve seyrek olarak EGFR amplifikasyonu ve kromozom 10q kaybı gösterdiği bildirilmiştir (54). Gliosarkomda (82) ve dev hücreli glioblastomda (83) EGFR amplifikasyonu seyrek olarak bildirilmiştir. Weller ve ark.'nın yaptığı çalışmada EGFR overekspresyonunun kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir (84).

#### ***Reseptör Tirozin Kinaz/ PI3K/PTEN/AKT/mTOR yolu***

Reseptör tirozin kinaz yolundaki değişiklikler glioblastomların yaklaşık %90'ında izlenir (85). EGFR değişikliklerine ek olarak anormal reseptör tirozin kinaz sinyali için alternatif yollar PDGFRA amplifikasyonu, MET amplifikasyonudur (86). EGFR, PDGFRA ve MET amplifikasyonları aynı tümör içinde farklı hücrelerde ortaya çıkabilir ve bu da hedef terapiler için sorun oluşturabilir. PI3K genlerinde mutasyonlar ve amplifikasyonlar glioblastomda olguların %10'nundan azında seyrek olarak izlenir (85). PTEN geni 10q23.3'de lokalizedir. PTEN geni hücre çoğalması, tümör hücresi migrasyonu ve tümör hücresi invazyonu ile ilgilidir ve primer glioblastomda olmak üzere glioblastom olgularının %15-40'ında PTEN mutasyonu izlenir (87). NF1 gen mutasyonu primer glioblastom olgularının %20'sinde izlenir (85).

#### ***P53/MDM2/p14ARF Yolağı***

P53 yolağındaki genetik değişiklikler glioblastomların yaklaşık %90'ında izlenir (85). TP53 geni 17p13.1'de yerleşmiş olup hücre siklusu, DNA hasarına yanıt ve neovaskularizasyonda görev alır. TP53 geninde meydana gelen mutasyon düşük

dereceli gliomlarda daha yüksek dereceli formlara dönüşüme yol açmaktadır. p53 proteininin aşırı ekspresyonu sekonder glioblastomda >% 90 iken, primer glioblastomda <% 35 saptanmıştır (75).

MDM2 geni, p53 ile kompleks oluşturan bir proteini kodlar ve p53'ün transkripsiyonel aktivitesini yok eder. MDM2 amplifikasyonu ve aşırı ekspresyonu p53'ün düzenlediği hücre büyüme kontrolünden kaçışın alternatif mekanizmasıdır. MDM2 amplifikasyonu TP53 mutasyonu olmaksızın glioblastomların %10'nundan azında izlenirken (88); MDM-2 aşırı ekspresyonu primer glioblastomların %50'sinden fazlasında, sekonder glioblastomların sadece %11'inde izlenir (89).

CDKN2A lokusu, tümör baskılayıcı fonksiyonu olan farklı proteinleri (CDKN2A, P14ARF) kodlayan birçok ekleme varyantına neden olur. P14ARF proteini doğrudan MDM2'ye bağlanır ve MDM2 aracılı p53 bozulmasını engeller. P14ARF ekspresyon kaybı, glioblastomda sıktır ve CDKN2A geninin homozigot silinmesi veya promotor metilasyonu ile korelasyon gösterir (90).

#### ***CDKN2A/CDK4/Retinoblastom Protein Yolağı***

Retinoblastom protein yolağında görülen genetik değişiklikler tüm glioblastomların %80'ine yakınında izlenir (85). Glioblastomda CDKN2A delesyonu ile retinoblastom değişiklikleri birbirini genellikle dışlar. CDKN2A lokusu p14ARF'yi kodladığı gibi CDK4 inhibitör CDKN2A'yı da kodlar. Bu yoldaki genlerin inaktivasyonu hem primer hem de sekonder glioblastomda yaygın olarak görülür (90).

#### ***TERT Promotor Mutasyonları***

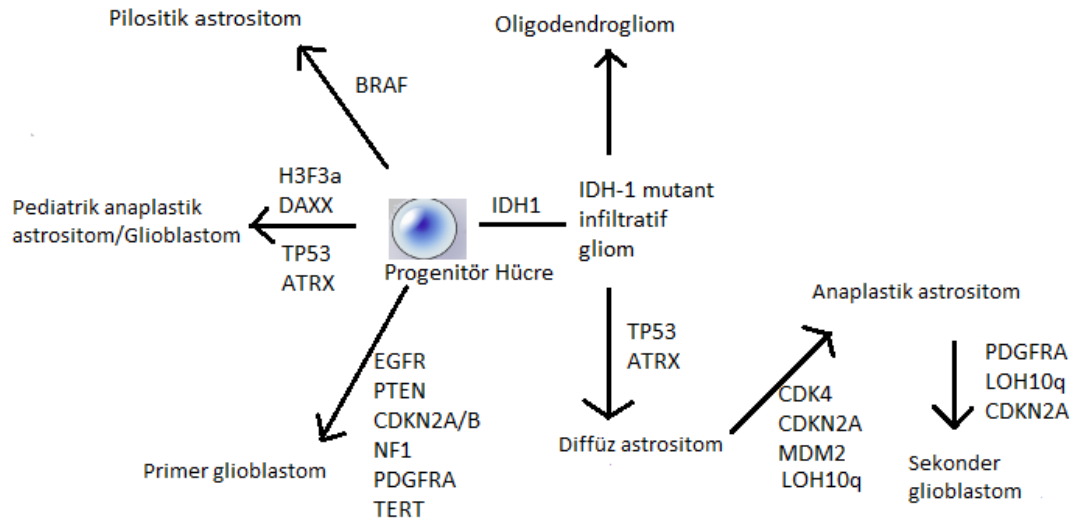
TERT promotor mutasyonuna glioblastomda sık rastlanır. IDH-wild tip erişkin diffüz gliomlar içerisinde TERT promotor mutasyonları ile TP53 mutasyonları ters orantılıdır. TERT promotor mutasyonları IDH-wild tip primer glioblastomda (%70-80) sık izlenmesine rağmen sekonder glioblastom ve astrositomda seyrek görülür. Oligodendrogliomların %70'inden fazlasında TERT mutasyonları izlenir (91).

### ***IDH Mutasyonları***

IDH1 ve IDH2 mutasyon durumları diffüz gliomlar arasında biyolojik sınıflamada majör ayırt edici olarak tanımlanmıştır. IDH mutasyonları ayrıca akut myeloid lösemi, myelodisplastik sendrom, kolanjiokarsinom, enkondrom, kondrosarkom ve diğer solid kanserlerde oluşabilir (7). IDH normalde a-ketoglutarat ve CO<sub>2</sub> üreten izositratın oksidatif dekarboksilasyonunu katalizler. Bu reaksiyon oksidatif hasarın hücre sel kontrolünde ve lipid sentezinde önemli rolü olan, trikarboksilik asit siklüsünde bulunan indirgenmiş NADP (NADPH)'ın oluşumuyla sonuçlanır. Bu enzimin 3 formu vardır: IDH1, IDH2 ve IDH3. IDH3, mitokondri içinde sitrik asit siklusunun 3. basamağını katalizler. IDH1 ve IDH2 sitrik asit siklusu dışında aynı reaksiyonu katalizler (92). IDH1 ve IDH2 'de mutasyon olduğunda, mutant enzimin 2- hidroksiglutarat onkometabolitinin birikimine ve üretimine yol açan izositrat yerine öncelikli olarak a-ketoglutarata afinitesi gelişir (93). IDH2 mutasyonu IDH1 'e göre daha seyrek görülür. En yaygın IDH1 mutasyonu histidin yerine arjinin amino asitinin değişimine yol açan ve kodon 132'de oluşan R132H mutasyonudur. IDH1 ve IDH2 mutasyonları düşük grade gliomların %70'inde, anaplastik gliomların yaklaşık %50'sinde izlenir. IDH1 mutasyonu sıklığı primer glioblastomda düşük olmakla birlikte astrositomdan, oligodendrogial tümörden gelişen sekonder glioblastom olgularının %60-80'inde izlenir (8). IDH mutasyonlarının tümörögenезisin erken evrelerinde ortaya çıktığını ve glial prekürsör hücreleri etkilediğini, TP53 mutasyonundan ve 1p19q kodelesyonundan önce kazanıldığını bildirmişlerdir (94). IDH-mutant gliomlar IDH-wild tip gliomlara göre daha iyi prognoza sahiptir. IDH-mutant glioblastomun, IDH-wild tip anaplastik astrositoma göre daha iyi prognoza sahip olduğu bildirilmiştir (7,10,94,95). İnfiltratif gliomlarda IDH1 mutasyonu ileri yaş hastalara göre genç yetişkinlerde daha fazladır (8,94). IDH mutasyonu varlığı tespiti için DNA sekanslama, PCR amplifikasyon ve immünohistokimyasal olarak IDH1-R132H mutasyon spesifik antikor kullanılabilir. Yapılan çalışmalarla IDH1 mutasyonu tespiti için immünohistokimyasal yöntemlerin DNA sekanslama yöntemleri ile uyumlu olduğu tespit edilmiştir (9). Santral sinir sistemi 2016 DSÖ sınıflaması ile IDH mutasyonu varlığı diffüz gliomlarda tanıda kullanılmaya başlanmıştır (33).

### ***ATRX Mutasyonu***

A-talasemi/mental retardasyon sendrom X geçişli (ATRX) geninin somatik mutasyonu ilk olarak pankreatik nöroendokrin tümörlerde ve bunu takip eden pediatrik glioblastomda tespit edilmiştir (11). ATRX, kromatin yeniden düzenleyici yolağına ait bir proteini kodlar, H3.3 histonunun heterokromatin içerisine dahil edilmesini sağlar. ATRX ve DAXX histon protein H3.3 ile etkileşen bir kompleks oluştururlar. Bu kompleks ile kromatin ve telomer birleşir. ATRX mutasyonu olduğunda bu birleşme gerçekleşmediğinde genom disregülasyon, DNA metilasyonu bozuklukları, mitozda anormal kromozom kümelenmesi, mayozda kromozom ayrışma anomalileri ve telomer disfonksiyonu meydana gelir (96). Özellikle ATRX mutasyonlarının anormal bir telomer yapım mekanizmasını indüklediği düşünülmektedir (97). ATRX mutasyonu, telomerazın katalitik bileşenini kodlayan TERT genindeki aktive edici mutasyonlarla zıt ilişki içerisindedir. TERT mutasyonları oligodendrogliomların büyük çoğunluğunda ve çoğu primer glioblastom olgularında izlenir. ATRX mutasyonu, diffüz astrositomlarda yüksek insidans olmasına karşın oligodendrogliomlarda düşük insidansda saptanmıştır. ATRX mutasyonu varlığı astrositomlar için karakteristiktir ve 1p19q kodelesyonunu dışlar (79). Sekonder glioblastomların yaklaşık %57'sinde ATRX mutasyonu izlenmekle birlikte primer glioblastomlarda seyrek izlenir. Glioblastomda, ATRX mutasyonuna sıklıkla IDH1 mutasyonu ve TP53 mutasyonu eşlik eder (12-14). ATRX mutasyonu varlığı imünohistokimyasal olarak ATRX nükleer ekspresyon kaybı ile sonuçlanır (14). Gliomlarda ATRX mutasyonunun iyi prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (12). Gliomagenezisde ki tüm moleküler yolların özeti Şekil 2'de gösterilmiştir.



**Şekil 2:** Gliomagenesiste moleküler yollar (98).

### ***WT-1 ekspresyonu***

Wilm's tümör (WT-1) geni hücrelerin büyümesinde ve differansiasyonunda görev alan transkripsiyon faktör olarak görev yapan proteini kodlayan tümör süpresör bir genidir (17). WT-1 proteini ürogenital sistem gelişiminde ve retina gelişiminde önemli rol oynar (99). WT-1, E-kadherin, IGF-1 ve IGF-2 genlerinin ekspresyonunu indükler. Par-4 ise WT-1'i baskılar. Ayrıca WT-1 c-myc'nin başlatıcı aktivitesini baskılayabilir ve bcl-2 proteinini aktive edebilir (100). İncelenen dokuya bağlı olarak düşük WT-1 ekspresyonu p53 aracılı apoptozu inhibe edebilir, yüksek WT-1 seviyeleri p53'den bağımsız hücre ölümü ile sonuçlanır. EGFR ve p53 gibi diğer transkripsiyon faktörleri ile etkileşimi WT-1'in onkogenik özelliklere sahip olduğunu göstermektedir (101). Son yapılan çalışmalarda glioblastomda, astrositomlarda, akciğer, kolon, meme, tiroid gibi solid organ malignansilerinde WT-1 ekspresyonu saptanmıştır (102). Schinttenhelm ve ark.'nın yaptığı çalışmada WT-1'in immünohistokimyasal kullanımının neoplastik astrositlerden normal ya da reaktif astrositlerin ayırımında yararlı olduğu saptanmıştır (76). Bourne ve ark.'nın

yaptığı bir çalışmada santral sinir sisteminde WT-1'in neoplastik astrositlerden reaktif astrositleri ayırmada güvenilir bir markır olmadığı saptanmıştır (103). Bununla birlikte WT-1 astrositomalara spesifik bir markır değildir; WT-1 ekspresyonu diğer glial neoplazilerde (ependimom, oligodendrogliom gibi) de izlenir (18). Yapılan çalışmalarda glial tümörlerde grade arttıkça WT-1 ekspresyonunun arttığı tespit edilmiştir. Oji ve ark. ile Hashiba ve ark.'nın glial tümörlerde hedefe yönelik tedaviler için WT-1 proteininin gelecekte umut verici olduğunu düşünmüşlerdir (18, 19). Son yapılan çalışmalarda WT-1 ile ki-67 indeksi karşılaştırılmış ve uyumlu sonuçlar elde edilmiştir (18).

### ***Prognoz ve Prognozda Etkili Faktörler***

Glioblastomda, maksimum güvenli cerrahi rezeksiyon, adjuvan radyoterapi ve eş zamanlı adjuvan Temozolomid tedavi kombinasyonları ile ortalama sağkalım 15 aydır (4). Daha genç yaş (<50 yaş ) ve tam makroskopik tümör rezeksiyonu daha uzun yaşam süresi ile ilişkilidir (3). Daha uzun sağkalımla ilişkili tümörler genellikle MGMT promotor metilasyonu (4) ve / veya IDH mutasyonu (94) olarak iki moleküler sapma sergilerler. Dev hücreli glioblastom kötü prognozludur, fakat klasik glioblastoma göre klinik gidiş daha iyidir (103). Oligodendrogliyal özellikler gösteren glioblastomda prognoz diğer glioblastomla karşılaştırıldığında prognoza etkisi açık değildir; bazı çalışmalar prognozla pozitif ilişkili bazıları ise prognozla negatif ilişkili olduğunu göstermiştir. MGMT promotor metilasyonu glioblastomda kullanılan alkilleyici ve metilleyici kemoterapötik ajanlara tedavide yanıtta güçlü bir prediktif faktördür. MGMT metilasyonu glioblastomlu hastaların %35'inde, uzun yaşam süresine sahip glioblastomlu hastaların %90'ında görülür (4). IDH-mutant gliomlar IDH-wild tip gliomlara göre daha iyi prognoza sahiptir (7, 10). Weller ve ark.'nın yaptığı çalışmada EGFR overekspresyonunun kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir (84).



## Dev Hücreli Glioblastom

Bizaar, multinükleer dev hücrelerle ve yoğun retikülin ağı ile karakterize IDH-wild tip glioblastomun seyrek görülen bir varyantıdır. Tüm glioblastomların %1'inden azını oluşturmakla birlikte pediatrik popülasyonda daha yaygındır. Dev hücreli glioblastom klasik glioblastoma göre daha genç yaşlarda görülür ve çocukları da içeren geniş bir yaş aralığı vardır. Yapılan bir çalışmada dev hücreli glioblastomun ortalama görülme yaşı 51, klasik glioblastomun ortalama görülme yaşı 62 olarak saptanmıştır (104).

Dev hücreli glioblastomun lokalizasyonu, semptomları IDH-wild tip glioblastomla benzerdir (104). Sıklıkla temporal ve parietal lobda subkortikal lezyon olarak yerleşir. BT ve MR'da metastazı taklit eder. Yüksek konnektif doku içermesi nedeniyle dev hücreli glioblastom metastazı ve menenjiomu taklit eden iyi sınırlı bir kitle olarak görülür (3).

Histolojik olarak çok sayıda multinükleer dev hücreler ve küçük fusiform sinsityal hücreler ve yoğun retiküler ağ ile karakterizedir. Dev hücreler genellikle son derece bizaar, geniş, genellikle 20'nin üzerinde nükleus, belirgin nükleol ve sitoplazmik inklüzyon içeren hücreler şeklindedir. Atipik mitoz siktir, proliferasyon oranı klasik glioblastomla benzerdir. Palizatlanma ve iskemik nekroz izlenir, mikrovasküler proliferasyon yaygın değildir. Psödorozet benzeri pattern formasyonu ile perivasküler alanda tümör hücre birikimleri izlenir (3).

Dev hücreli glioblastom GFAP ile pozitifdir. Olguların %80'inde TP53 mutasyonu izlenir ve p53 ile pozitiflik izlenir (105). Nöronal markırlar negatiftir. Dev hücreli glioblastom IDH mutasyonu taşımaz ve IDH-wild tipin bir varyantıdır. Sıklıkla TP53 ve PTEN mutasyonları izlenir. Tipik olarak EGFR amplifikasyonu/overekspresyonundan ve CDKN2A delesyonundan yoksundurlar (83, 105).

Dev hücreli glioblastom kötü prognozludur, fakat klasik glioblastoma göre klinik gidiş daha iyidir. Yapılan bir çalışmada klasik glioblastomda ortalama sağkalım 8 ay ve 5 yıllık sağkalım oranı %3,4; dev hücreli glioblastomda ortalama sağkalım 11 ay ve 5 yıllık sağkalım oranı %10'nun üzerinde olarak saptanmıştır (104).

## **Gliosarkom**

Gliosarkom, glial ve mezenkimal differansiyasyon alanları içeren bifazik paternle karakterize IDH-wild tip glioblastom varyantıdır. Tüm glioblastomların %2'sini oluşturur (106). Genellikle yetişkinleri etkiler ve ortalama 52 yaşlarında, erkeklerde daha sık izlenir. Çocuklarda seyrek olarak görülebilir (107). Sıklık sırasına göre temporal, frontal, pariyetal ve oksipital lobda olmak üzere genellikle serebral hemisferde lokalize olur. Klinik profili IDH-wild tip glioblastomla benzer olup klinik öykü kısadır (3).

Histopatolojik olarak klasik glioblastomda bulunan astrositik hücrelerden oluşan glial komponent ve işsi hücreli sarkomatöz komponentden oluşan bifazik pattern izlenir. Sarkomatöz komponent retikülin lifler tarafından tek tek çevrelenmiş uzun işsi hücre demetleriyle işsi hücreli sarkom paterni gösterir ve bu komponentte nükleer atipi, mitoz ve nekroz gibi malignite bulguları izlenir (3). Bu tümörlerde kemik, kıkırdak (108), düz ve çizgili kas (109) glioblastoma oranla daha sık izlenir. İki patern birbirinden retikülin ve GFAP boyalarıyla ayırt edilir. Retikülin ile mezenkimal komponentde retikülin liflerden zengin doku fibrilleri izlenirken, glial komponent retiküler liften yoksundur. GFAP ile malign mezenkimal komponentte negatiflik izlenir, glial komponent ise poziftir (3).

Olguların hemen hemen tamamında R132H-mutant IDH1 negatifdir (53). Genetik olarak gliosarkomlar, EGFR amplifikasyonu dışında primer glioblastoma benzerler. Sarkomatöz elemanların başlangıçta çoğalan damardaki perivasküler fibroblastlardan kaynaklanan ikinci bir malign tümör olduğu düşünülmüştür, ancak glial bileşen ile aynı TP53 ve PTEN nokta mutasyonlarının gösterilmesi, ortak bir kökeni işaret etmektedir (82). Kromozom 7, 9q ve 20q'da kazanım ve kromozom 10, 9p ve 13q'da kayıp saptanan kromozomal değişimlerdir. Gliosarkom ile klasik glioblastom arasında klinik gidiş yönünden anlamlı farklılık bulunamamıştır (106).

## **Epiteloid Glioblastom**

Dominant olarak epiteloid hücreler ve rabdoid hücrelerden oluşan mitotik aktivitenin, mikrovasküler proliferasyon ve nekrozun izlendiği yüksek dereceli diffüz astrositik tümör varyantıdır. Epiteloid glioblastom genellikle genç yetişkinlerde ve çocuklarda görülür. Öncelikle serebral korteks ve diensefalonda yerleşir. Temporal ve frontal lob yaygın yerleşim yerleridir (110-112). Diğer glioblastomlara benzer semptom ve bulgular (intrakranial basınç artışı, nörolojik defisit, epilepsi) izlenir (110, 112). Çalışmalarla seyrek olarak öncü lezyon bildirilmiştir. Pleomorfik ksantoastrositomdan epiteloid glioblastoma birçok dönüşüm bildirilmiştir. Radyolojik olarak genellikle kist içeren solid kitle olarak izlenir (110, 113).

Makroskopik olarak genellikle unifokal lezyon olarak görülür. Kanamaya yatkındır ve leptomeninkslere yayılım sıktır. Hemoraji ve nekroz belirgindir, kist formasyonu oluşabilir. Epiteloid glioblastom fokal diskoheziv, hücre membranları belirgin, eozinofilik sitoplazmalı, lateralde yerleşmiş nükleus ve yetersiz sitoplazmik proçes içeren epiteloid hücrelerin uniform proliferasyonu ile oluşur (3). Dev hücre (114), lipidizasyon (115), desmoplastik yanıt (115) içeren sıra dışı olgular olduğu halde epiteloid glioblastomda pleomorfik ksantoastrositoma göre daha az ksantomatöz değişiklikler görülür. Rosenthal lifleri ve eozinofilik granüler cisimler epiteloid glioblastomun histopatolojik özellikleri değildir. Skuamöz nestler, glandüler formasyon ve adenoid özellikler yoktur (115).

Epiteloid glioblastom vimentin ve S-100 ile pozitifdir. GFAP ekspresyonu izlenmesine rağmen çoğunlukla yama tarzındadır. Bazı epiteloid glioblastomlar epitelyal markır, sitokeratin ve EMA eksprese eder (111). Epitelyal immünofenotipe ek morfolojik bulguların varlığında epitelyal varyant tanıda düşünülmelidir. Epiteloid glioblastom melan-A, desmin, myoglobin ya da düz kas aktin eksprese etmez. SMARCB1 ve SMARCA4 ekspresyonu izlenir (111). Epiteloid glioblastomların yaklaşık yarısında BRAF V600E mutasyonu tespit edilmiştir. BRAF V600E mutasyonunu tanıyan VE1 antikoru olguların %50'sinde reaktivite gösterir (114). Epiteloid glioblastom IDH1 ve IDH2 mutasyonundan yoksundur. EGFR amplifikasyonu, CDKN2A homozigot delesyonu ve PTEN kaybı epiteloid glioblastomda bildirilmiştir; fakat PDGFRA, PTEN ve MET gen değişimleri

seyrektilir ( 110, 111). Hem yetişkinlerde hem de çocuklarda epiteloid glioblastom kötü prognozlidir (111).

### **Glioblastom, IDH-mutant Tip**

#### ***Tanım***

IDH1 veya IDH2 mutasyonun izlendiği nükleer atipi, pleomorfizm, mitotik aktivite, mikrovasküler proliferasyon ve/veya nekroz içeren astrositik differansiyasyon gösteren yüksek dereceli gliomlardır (3). Moleküler bir markır olarak IDH1 mutasyonu tespit edilene kadar sekonder glioblastomun tanısı klinik bulgulara ve okuye bağlı olarak konurdu (2) . Yapılan çalışmalarda klinik bulgular ve okuye dayalı olarak tüm glioblastomların %5'i sekonder glioblastom tanısı almıştır (1, 2). IDH1 mutasyonu genetik markır olarak kullanılmaya başladıktan sonra sekonder glioblastom tüm glioblastomların %9'unu oluşturduğu bildirilmiştir (116). Sekonder glioblastom, primer glioblastoma göre daha geen yaşlarda izlenir ve ortalama 45 yaşlarında görülür (42, 45). IDH-wild tip glioblastom yaygın bir anatomik dağılım gösterirken, IDH-mutant glioblastom, özellikle frontal lobda lokalize olur (43). Bu lokalizasyon astrositomun ve oligodendrogliomun lokalizasyonuyla benzerdir. Bu benzerlik IDH-mutant glioblastomun prekürsör lezyondan geliştiğine destek vermiştir (45). IDH mutasyonuna sahip sekonder glioblastomlu hastalar, IDH-wild tip primer glioblastomlu hastalara göre daha uzun ortalama klinik okuye sahiptir (116). IDH-mutant glioblastomda çoğunlukla frontal lobda lokalize olması nedeniyle hastalarda davranışsal ve nörobilişsel değişikler baskın semptomlardır (3).

#### ***Görüntüleme***

Radyolojik olarak IDH-mutant glioblastomda santral geniş nekroz alanı izlenmez ve IDH-wild tipe göre daha kuuk alanda ödem izlenir (43).

### ***Makroskopik Bulgular***

IDH-mutant glioblastomda diğler glioblastomlar gibi beyin parankimini diffüz infiltrate eder; ancak hemoraji ve santral nekroz içeren geniş sarı alanlar genellikle IDH-mutant glioblastomda izlenmez (3).

### ***Mikroskopik Bulgular***

Histopatolojik olarak IDH-wild tip glioblastoma benzer bulgular izlenmekle birlikte IDH-mutant glioblastomda IDH-wild tip glioblastoma göre iskemik ve/veya palizatlaşan nekroz daha az sıklıkta izlenir. Oligodendroglial komponent ise IDH-mutant glioblastomda IDH-wild tipe göre daha yaygın olarak izlenir (116).

### ***İmmünohistokimya***

IDH1 R132H mutasyon varlığı immünohistokimyasal yolla antikor kullanılarak tespit edilebilir. Bu antikorun pozitifliği IDH mutasyonunun göstergesidir; ancak negatifliği IDH1 mutasyonu olmadığını göstergesi değildir. Bu durumda IDH1 mutasyonunun daha az görülen tipinin mutasyonun ya da IDH2 mutasyonunun varlığı dışlanamaz (117). IDH 1-2 mutasyonu, TP53 mutasyonu ve ATRX mutasyonu IDH-mutant glioblastomda tipik olarak izlenir (12).

### ***Genetik Profil***

IDH-mutant glioblastomda IDH, ATRX ve TP53 mutasyonu tipik olarak izlenir (12). EGFR overekspresyonu primer glioblastomda görülmekle birlikte sekonder glioblastomda seyrek. Yapılan bir çalışmada 49 glioblastom olgusunun sadece 1'inde hem TP53 hem de EGFR overekspresyonu izlenmiştir; bu durum glioblastom gelişiminde bu mutasyonların farklı iki genetik yolağa ait olduğunu ve primer ve sekonder glioblastomun farklı genetik yollardan geliştiğini bildirmiştir (25). IDH-wild tip glioblastomda EGFR amplifikasyonu, PTEN mutasyonu, TERT promotor mutasyonu, 10. kromozomda kayıp izlenir. IDH-mutant glioblastomda TP53 mutasyonu ve 19q kaybı izlenir (2, 42).

### ***Prognoz***

Sekonder glioblastomlu hastalar primer glioblastomlu hastalara göre daha uzun sağkalım süresine sahip olup daha iyi prognozludur. Yapılan bir çalışmada klinik olarak sekonder glioblastom tanısı alan hastaların ortalama yaşam süresi 7,8 ay, primer glioblastom tanısı alan hastaların ortalama yaşam süresi 4,9 ay olarak saptanmış olup sekonder glioblastomlu hastaların daha uzun sağkalıma sahip olduğu bildirilmiştir (41). Benzer şekilde ameliyat ve radyoterapi ile tedavi edilen hastalardan oluşan çalışmada IDH-mutant glioblastomlu hastalarda ortalama yaşam süresi 27,1 ay, IDH-wild tip glioblastomlu hastalarda 11,3 ay olarak saptanmıştır (116).

### **Glioblastom, NOS**

IDH mutasyon durumunun değerlendirilemediği durumlarda nükleer atipi, pleomorfizm, mitotik aktivite, mikrovasküler proliferasyon ve/veya nekroz içeren astrositik differansiyasyon gösteren yüksek dereceli gliomlardır (3). 2016 DSÖ sınıflamasına dahil edilen genetik parametrelerin çoğu immünokimyasal yolla ya da FISH yöntemi kullanılarak elde edilebilirdi, bazı patoloji laboratuvar merkezlerinde bu yöntemleri sağlamanın mümkün olmayacağı düşüncesiyle moleküler özelliklerin test edilemediği veya test sonuçlarının belirsiz olduğu olgular için spesifik bir tanı için yetersiz bir bilgi olduğunu belirten “NOS” terimi kullanıldı (36).

### **Glioblastom Tedavisi**

Glioblastom tedavisinde günümüzde geniş cerrahi rezeksiyon sonrasında adjuvan radyoterapi ve uygun olan hastalarda kemoterapi uygulaması tercih edilmektedir. Glioblastom tedavisinde cerrahinin amacı nörolojik harabiyete neden olmadan tümörün kısmi veya total olarak maksimum oranda çıkarılmasıdır (118). Tümörün geniş oranda çıkarılması sağkalımı arttıran ve adjuvan tedavi sonuçlarını etkileyen önemli bir prognostik faktördür (119).

### ***Glioblastom Tedavisinde Radyoterapi***

Glioblastomda temel tedavi yaklaşımları cerrahi sonrası adjuvan radyoterapidir. Cerrahi yapılamayan biyopsi yapılan olgularda radyoterapi, tek tedavi yöntemidir. Cerrahi sonrası radyoterapi, tümör ilerlemesini ve rekürrensini geciktirmektedir (120). Glioblastomda radyoterapi tedavisinde 6 haftada, haftanın beş günü 60 gray dozlarda konvansiyonel radyoterapi kullanılmaktadır (121).

### ***Glioblastom Tedavisinde Kemoterapi***

Glioblastomda hastalara kemoradyoterapi uygulanmasının sadece radyoterapi uygulanmasına göre sağkalım oranını arttırdığı tespit edilmiştir (122). Gliomların tedavisinde antitümör etkisiyle tek başına alkilleyici ajan olan Temozolomid kullanılır (123). Önerilen doz 28 günlük döngü içinde günlük metrekare başına 150-200 mg 5 günlük tedavidir. Yedi haftaya kadar metrekare başına 75 mg dozunda günlük tedavi güvenlidir (124) ve bu seviye DNA tamir enzimi metilguanin DNA metiltransferaz (MGMT) seviyelerinin düşmesine neden olur (125) ve düşük MGMT seviyeleri ile adjuvan kemoterapinin etkinliği artar ve daha uzun yaşam süresi sağlar (126).

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

### OLGU SEÇİMİ

Bu çalışmada 2010-2016 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda incelenerek "Glioblastom" tanısı almış prognoz bilgisine ulaşılan 83 olgu çalışmaya dahil edilip, retrospektif olarak değerlendirildi. Olgulara ait yaş, cinsiyet, histopatolojik bilgiler patoloji raporlarından, cerrahi tedavinin şekliyle ilgili bilgiler Beyin Cerrahisi Bilim Dalı'nda ki hasta dosyalarından, klinik ve sağkalımla ilgili bilgiler Tıbbi Onkoloji ve Radyasyon Onkolojisi Bilim Dalı'nda ki hasta dosyalarından elde edildi. 2010-2016 yılları arasında "Glioblastom" tanısı almış tüm olgulara ait formalinle tespit edilmiş parafine gömülü doku örneklerinden hazırlanmış Hematoksilen-Eozin boyalı preparatlar ve olgulara önceden uygulanmış olan tüm immünohistokimyasal preparatlar arşivden çıkarıldı ve tekrar değerlendirildi. Her olgudan tümörü en iyi içeren blok veya bloklar seçildi. Hastaların ilk tanı aldığı gün ile 2017 Aralık ayı tarihleri arasındaki sağkalım bilgileri prognoz hesaplamasında kullanıldı.

### ETİK KURUL

"Glioblastomda IDH-1, ATRX ve WT-1 Mutasyonlarının Önemi" adlı tez çalışmamız için Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırma Etik Kurulu tarafından 28.06.2016 tarih ve 13 sayılı kurul toplantısında kurul kararı ile etik kurul onayı alındı.

### YÖNTEM

Seçilmiş olan olguların formalin ile tespit edilmiş parafine gömülü doku örneklerinden elde edilmiş olan Hematoksilen& Eozin boyalı preparatları ve olgulara önceden uygulanmış olan tüm immünohistokimya preparatları incelendi. Olgulara ait tümör morfolojisini en iyi yansıtan ve tümörün en yoğun olduğu blok seçildi ve bu bloğa WT-1, ATRX ve IDH1 immünohistokimyasal boyaması uygulandı. Olguların arşivde ki p53 ve ki-67 immünohistokimya preparatları çıkarılarak tekrar değerlendirildi. Ki-67 ve p53 immünohistokimya preparatları olmayan olgulara tümörün en yoğun olduğu bloğa ki-67 ve p53 immünohistokimyası uygulandı.



## İMMÜNOHİSTOKİMYA

İmmünohistokimyasal boyamalar için seçilen formalinde tespit edilmiş, parafine gömülü dokulardan elektrostatik yüklü lamlara 3 µm kalınlığında kesitler alındı ve etüvde 60°C’de en az iki saat kurutuldu. Deparafinizasyon ve antijen açığa çıkarma işlemleri de dahil olmak üzere, tüm boyama süreci Ventana, BenchMark LT tam otomatik immünohistokimya boyama cihazında gerçekleştirildi. Zıt boyama, Hematoksilen ve mavileştirici solüsyon ile cihazda tamamlandı. Kesitlerin dehidratasyonu, ksilen ile şeffaflandırılmaları ve lamel ile kapatılma aşamaları elde yapılarak immünohistokimya boyama protokolü tamamlandı. Tüm olgulara WT-1, ATRX ve IDH1 için immünohistokimyasal boyamalar yapıldı. IDH1 için Dianova Firmasının poliklonal antikoru (H09 klonu), ATRX için Sigma-Aldrich firmasının poliklonal Antikoru (HPA001906 klonu), WT-1 için Ventana Firmasının poliklonal antikoru (6F-H2 klonu) kullanıldı. Pozitif kontrol olarak IDH1 antikoru için beyin diffüz gliom olgusu, ATRX antikoru için reaktif gliozisin izlendiği beyin dokusu, WT-1 antikoru için over seröz papiller karsinom olgusu kullanıldı. Ki-67 ve p53 immünohistokimyasal boyaları eksik olgulara ki-67 ve p53 immünohistokimyasal boyamaları yapıldı. Ki-67 için Cell Marque firmasının SP6 klonu, p53 için Ventana firmasının D0-7 klonu kullanıldı. Ki-67 için pozitif kontrol olarak lenf nodu, p53 için kolon adenokarsinom olgusu kullanıldı. İmmünohistokimyasal markırların firma, klon, dilüsyon ve kontrol bilgileri Tablo 2' de gösterildi.

**Tablo 2:** Çalışmamızda kullandığımız immünohistokimyasal markırların özellikleri.

İmmünohistokimyasal markır	Klon	Marka	Dilüsyon	Pozitif Kontrol
IDH-1	Pab H09	Dianova	1/20	Beyin diffüz gliom
ATRX	Poliklonal HPA001906	Sigma-Aldrich	1/100	Beyin reaktif gliozis
WT-1	Pab 6F-H2	Ventana	Predilüe	Over seröz papiller karsinom
Kİ-67	SP 6 klonu	Cell Marque	1/500	Lenf nodu
P53	D0-7 klonu	Ventana	Predilüe	Kolon karsinomu

## DEĞERLENDİRME

### Histopatolojik Değerlendirme

Tümörlerin histolojik tipleri DSÖ 2016 Santral Sinir Sistemi tümörleri sınıflamasına göre yeniden değerlendirildi. Olguların Hematoksilen–Eozin boyalı preparatları selülarite, atipi, nekroz, vasküler proliferasyon açısından ve sınıflandırma için dev hücre varlığı, iğsi hücreli sarkomatöz alanların varlığı, oligodendroglial alanların varlığı ve küçük hücre morfolojisinin varlığı açısından tekrar değerlendirildi.

## **IDH1, ATRX, WT-1, Ki-67 ve P53 İmmünohistokimyasal Boyalarının Değerlendirilmesi**

### ***IDH1 Değerlendirmesi***

IDH1 değerlendirilmesinde tümör hücrelerinde sitoplazmik boyanma ve boyanma şiddeti semikantitatif olarak değerlendirildi. IDH1 ile makrofaj boyanmaları değerlendirme içerisine alınmadı.

Tümör hücrelerinin büyük çoğunluğunda sitoplazmik boyanma izlenen olgular “IDH1 pozitif (+)” olarak değerlendirildi. Boyanmanın olmadığı ya da tümör hücrelerinin az bir kısmında zayıf boyanma izlenen olgular “IDH1 negatif (-)” olarak değerlendirildi (127). IDH1 (+) olgular mutasyon var; IDH1(-) olgular mutasyon yok olarak değerlendirildi.

### ***ATRX Değerlendirilmesi***

ATRX değerlendirilmesinde, internal pozitif kontrol olarak vasküler endotel hücreleri ve normal glial hücrelerin boyanması dikkate alındı. Tümör hücrelerinde nükleer boyanma değerlendirildi ve yüzde olarak hesaplandı. ATRX ile tümör hücrelerinin %10'un altında nükleer boyanma varlığı ATRX ile ekspresyon kaybı varlığını gösterdi ve “ATRX mutasyonu var” olarak değerlendirildi. Tümör hücrelerinin %10'nundan fazlasında ATRX ile nükleer boyanma olması ekspresyon kaybı izlenmediğini gösterdi ve “ATRX mutasyonu yok” olarak değerlendirildi (14).

### ***WT-1 Değerlendirilmesi***

WT-1 değerlendirilmesinde, internal pozitif kontrol olarak vasküler endotel hücrelerinin boyanması dikkate alındı. Tümör hücrelerinin sitoplazmik boyanması değerlendirildi ve yüzde olarak hesaplandı. Schittenhelm ve ark.'nın yaptığı çalışmaya benzer olarak skorlandı (128).

1+ = Tümör hücrelerinin %20'sinden azında boyanma

2+ = Tümör hücrelerinin en az %20'sinde, en fazla %50'sinde boyanma

3+ = Tümör hücrelerinin %50'sinden fazlasında boyanma (128).

### ***Ki-67 Değerlendirmesi***

Tümörde ki-67 ile nükleer boyanmalar dikkate alındı, inflamatuvar hücreler değerlendirme dışı bırakıldı. Tümör içerisinde en yoğun boyanan alanlar belirlenerek tekrar değerlendirildi ve ki-67 oranı yüzde olarak hesaplandı. Popova ve ark.'nın yaptığı çalışmaya göre skorlandı (129).

1+ = Tümör hücrelerinin %10'undan azında boyanma

2+ = Tümör hücrelerinin en az %10'unda, en fazla %30'unda boyanma

3+ = Tümör hücrelerinin %30'undan fazlasında boyanma (129).

### ***P53 Değerlendirmesi***

Tümörde p53 ile nükleer boyanmalar dikkate alındı. Tümör içerisinde en yoğun boyanan alanlar belirlenerek tekrar değerlendirildi ve p53 oranı yüzde olarak hesaplandı. Popova ve ark.'nın yaptığı çalışmaya göre skorlandı (129). Ayrıca p53 ile %30'dan fazla nükleer boyanma izlenen olgular yüksek ekspresyon gösteren, %30 ve daha az nükleer boyanma gösteren olgular ise düşük ekspresyon gösteren grup olarak sınıflandırıldı.

1+ = Tümör hücrelerinin %10'undan azında boyanma

2+ = Tümör hücrelerinin en az %10'unda, en fazla %30'unda boyanma

3+ = Tümör hücrelerinin %30'undan fazlasında boyanma (129).

## **KLİNİK BİLGİLER, TEDAVİ VE SAğKALIM BİLGİLERİ**

Cerrahi tedaviyle ilgili bilgilere Beyin Cerrahisi Ana Bilim Dalı kayıtlarından ulaşıldı. Hastalara cerrahi olarak tümörün yerleşim yerine bağlı olarak gross total, subtotal rezeksiyon ve stereotaktik biyopsi yapılmıştır. Hastaların cerrahi sonrası radyoterapi tedavisi bilgilerine Radyasyon Onkoloji Ana Bilim Dalı kayıtlarından, kemoterapi tedavisi bilgileri ve progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) bilgileri Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı kayıtlarından elde edildi.

## **İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

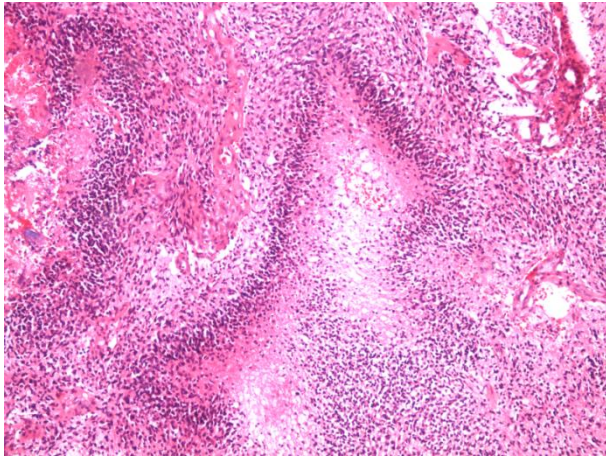
Tüm analizler, SPSS programı (version 21.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler için sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, ortanca ile en düşük ve en yüksek değerler verilmiştir. İstatistiksel analiz için Mann-Whitney U testi, Student-T testi ve Ki-kare testi kullanıldı. Sağkalım analizi için Kaplan Meier ve Log Rank testi kullanıldı. Elde edilen sonuçlar için  $p < 0.05$  değeri anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

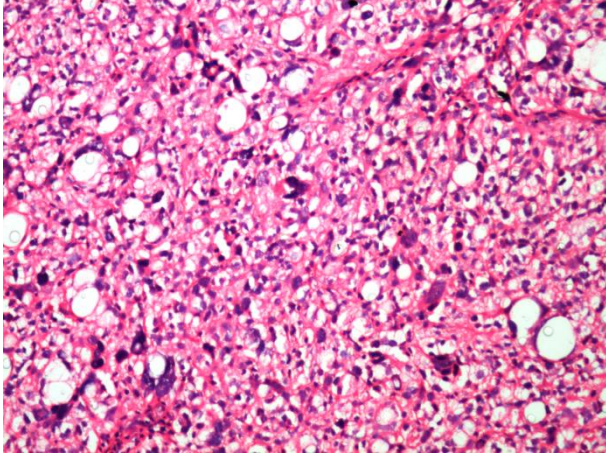
Bu çalışma; 2010-2016 yılları arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı alan hastalar arasından seçilen 83 glioblastom olgusu ile yapıldı. 83 olgunun yaş ortalaması  $57,95 \pm 12,70$ , medyan yaşı 62 olarak saptandı. Olguların yaşları 21 ile 83 yıl arasında değişmektedir. Olguların % 49,4'ü (n= 41) kadın; %50,6'sı ( n=42) erkektir. Erkek/kadın oranı 1,02/1 olarak tespit edildi. Histopatolojik olarak sınıflandırıldığında 83 olgunun %89,2'si (n=74) klasik glioblastom (Şekil 3, Şekil 4 ve Şekil 5), %7,2'si (n=6) oligodendrogliom alanları içeren glioblastom (Şekil 6), %1,2'si (n=1) dev hücreli glioblastom (Şekil 7), %2,4'ü ( n=2) gliosarkom (Şekil 8) tanısı aldı. Olguların %95,2'si (n=79) primer glioblastomdur; %4,8'i (n=4) sekonder glioblastomdur. Sekonder glioblastom olgularının 3 tanesinin klinik öyküsünde geçmişte patoloji laboratuvarımızda kayıtlı diffüz astrositom patolojik tanısı, 1 tanesinde gemistositik astrositom patolojik tanısı mevcuttur. Olgulara tümörün bulunduğu lokalizasyona göre gross total rezeksiyon, subtotal rezeksiyon ve stereotaktik biyopsi cerrahi yöntemleri uygulanmıştır. 83 olgunun %44,6'sında (n=37) tümör gross total, %53'ünde (n=44) tümör subtotal olarak çıkarılmıştır. Olguların %2,4'ünde (n=2) tümörün lokalizasyonundan kaynaklı tanı amaçlı stereotaktik biyopsi alınmıştır. Olguların %83,1'i (n=69) cerrahi tedavi sonrasında 6 hafta boyunca haftanın beş günü 60 Gray dozlarda radyoterapi tedavisi almıştır. Olguların %16,9'u (n=14) genel durum bozukluğundan dolayı radyoterapi tedavisi alamamıştır. Radyoterapi tedavisi alan olgulara eş zamanlı olarak 75 mg/m<sup>2</sup> gün Temozolomid tedavisi verilmiştir. Radyoterapi tedavisi sonrasında olguların %67,5'i (n=56) Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde toplam 6 kür 28 günde bir 150-200 mg/m<sup>2</sup> dozunda beş günlük Temozolomid tedavisi almıştır, %32,5'i (n=27) genel durum bozukluğundan tedavi alamamıştır. Aralık 2017'ye kadar olan verilere göre 83 olgunun %7,2'si (n=6) yaşamlarını sürdürmektedir, %92'si (n=77) eksitus olmuştur. Olguların klinik bulgulara göre dağılımı Tablo 3'de verildi.

**Tablo 3.** Olguların klinik bulgulara göre dağılımı.

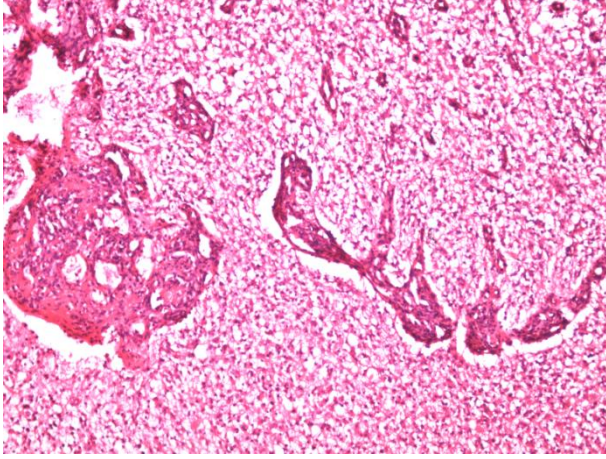
OLGULARIN KLİNİK BULGULARA GÖRE DAĞILIMI	
<b>YAŞ</b>	
Yaş Ortalaması (Medyan)	57,95±12,70 (62)
Değişen Aralık	21-83
<b>CİNSİYET</b>	
Erkek	42 (%50,6)
Kadın	41 (%49,4)
Erkek\Kadın	1,02/1
<b>HİSTOPATOLOJİK SINIFLAMA</b>	
Klasik Glioblastom	74 (%89,2)
Oligodendrogliom Alanları İçeren Glioblastom	6 (%7,2)
Dev Hücreli Glioblastom	1 (%1,2)
Gliosarkom	2 (%2,4)
<b>PRİMER-SEKONDER GRUBA GÖRE TİPLENDİRME</b>	
Primer Glioblastom	79 (%95,2)
Sekonder Glioblastom	4 (%4,8)
<b>CERRAHİ</b>	
Gross Total Rezeksiyon	37 (%44,6)
Subtotal Rezeksiyon	44 (%53)
Stereotaktik Biyopsi	2 (%2,4)
<b>RADYOTERAPİ</b>	
Tedavi Almış	69 (%83,1)
Tedavi Almamış	14 (%16,9)
<b>KEMOTERAPİ</b>	
Tedavi Almış	56 (%67,5)
Tedavi Almamış	27 (%32,5)
<b>SAĞKALIM</b>	
Eksitus	77 (%92)
Sağ	6 (%7,2)



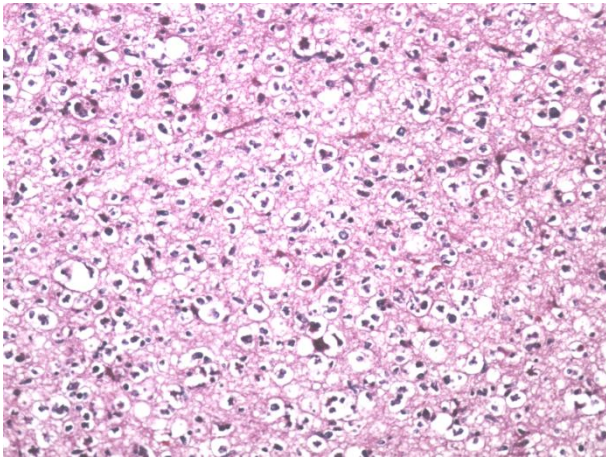
**Şekil 3:** Klasik glioblastomda palizatlaşan nekroz alanı (H&E, x100).



**Şekil 4:** Klasik glioblastomda selülarite artışı, atipi (H&E, x200).

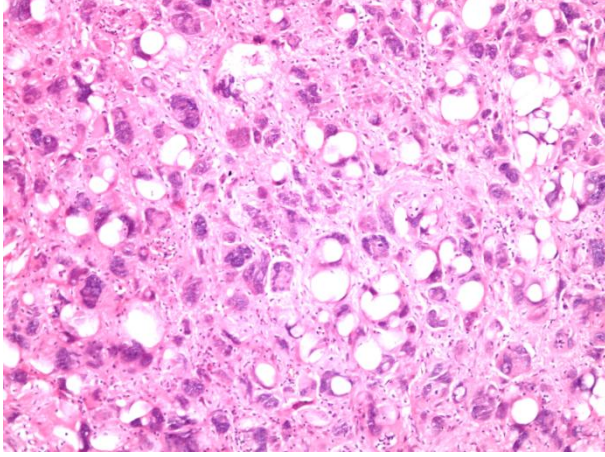


**Şekil 5:** Klasik glioblastomda mikrovasküler proliferasyon alanı ( H&E, x100).

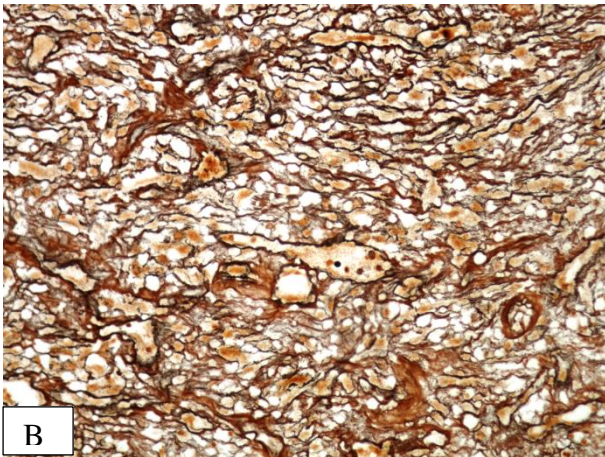
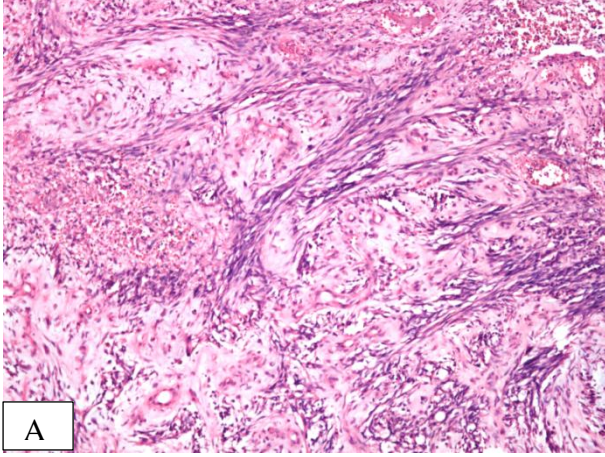


**Şekil 6:** Oligodendrogliom alanları içeren glioblastomda oligodendrogliom alanları (H&E, x200).





**Şekil 7:** Dev hücreli glioblastomda multinükleer dev hücreler (H&E, x200).



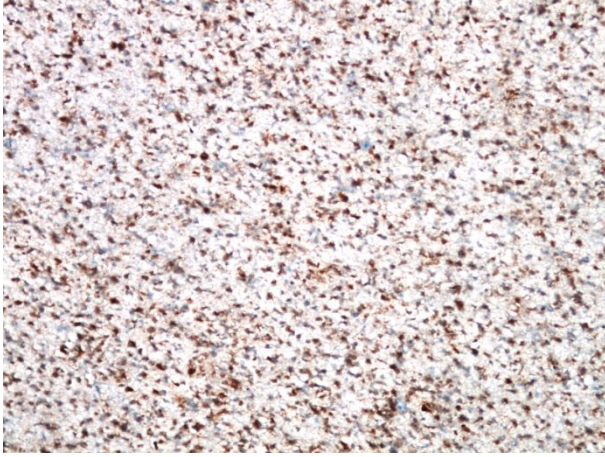
**Şekil 8:** Gliosarkom A. Sarkomatöz komponent ( H&E, x100), B. Sarkomatöz komponent (Retikülin, x200).

## İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BULGULAR

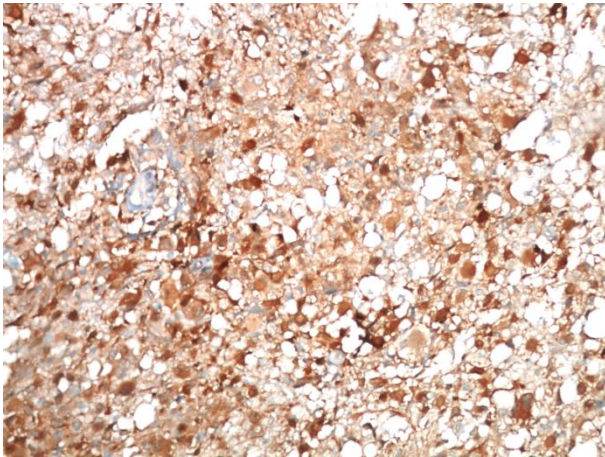
Olgularımızda immünohistokimyasal markırların dağılımı Tablo 4’de gösterildi.

### IDH1

Toplam 83 olgunun %90,4’ünde (n=75) IDH1 negatif tespit edildi ve “IDH1 mutasyonu yok” olarak kabul edildi. Olguların %9,6’sında (n=8) IDH1 ile tümör hücrelerinde sitoplazmik boyanma izlendi ve “IDH1 mutasyonu var” olarak kabul edildi (Şekil 9, Şekil 10 ve Şekil 11).

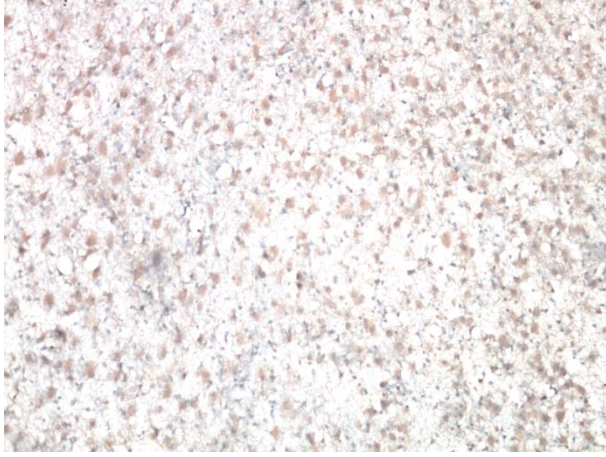


**Şekil 9:** Primer glioblastomda güçlü sitoplazmik IDH1 pozitifliği (IDH1, x200).



**Şekil 10:** Sekonder glioblastomda güçlü sitoplazmik IDH1 pozitifliği (IDH1, x200).

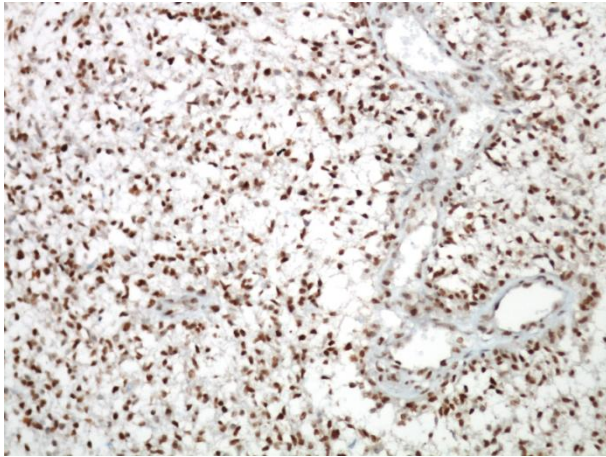




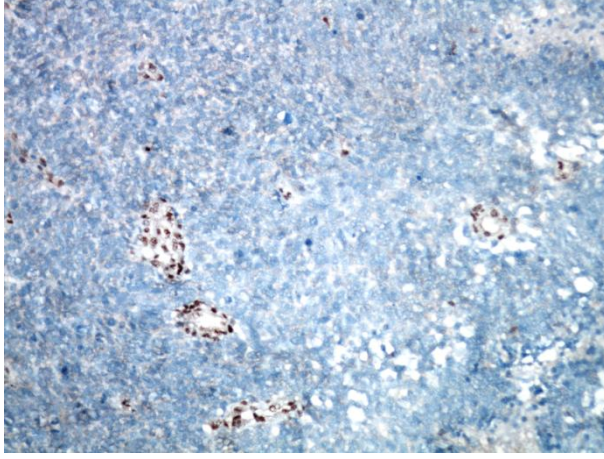
**Şekil 11:** Sekonder glioblastomda zayıf sitoplazmik IDH1 pozitifliği (IDH1, x200).

### **ATRX**

Toplam 83 olgunun %95,2'sinde (n=79) ATRX ile tümör hücrelerinin %10 ve üzerinde nükleer boyanma izlendi ve "ATRX mutasyonu yok" olarak kabul edildi (Şekil 12). Olguların %4,8'inde (n=4) ATRX ile tümör hücrelerinde %90'nın üzerinde nükleer ekspresyon kaybı izlendi ve "ATRX mutasyonu var" olarak kabul edildi (Şekil 13).



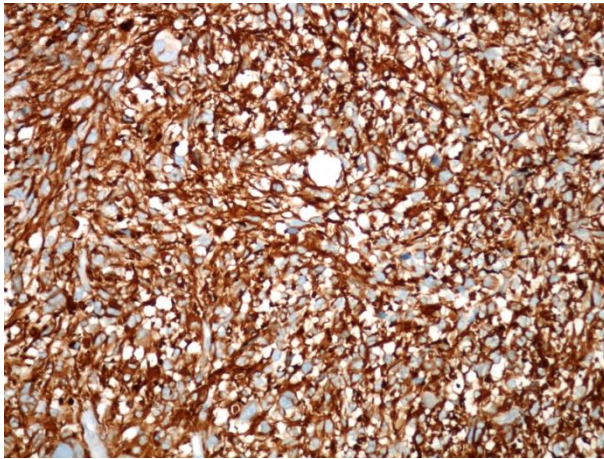
**Şekil 12:** Primer glioblastomda ATRX pozitifliği (ATRX,x200).



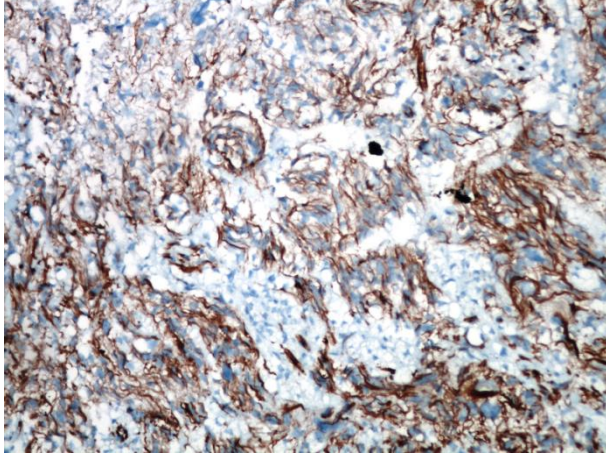
**Şekil 13:** Sekonder glioblastomda ATRX negatifliği, iç kontrol olarak endotel hücreleri pozitif (ATRX, x200).

### **WT-1**

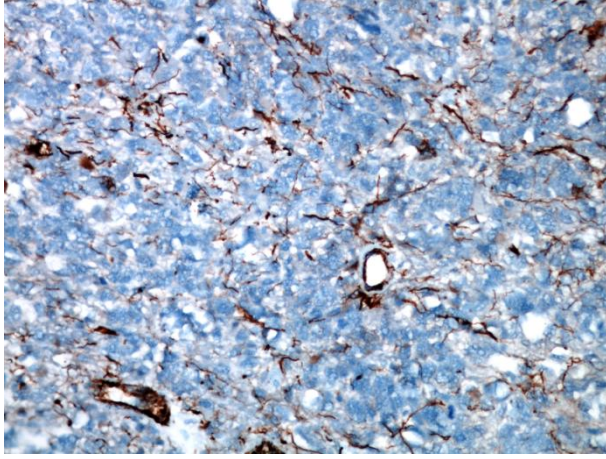
Toplam 83 olgudan elde edilen verilere göre olguların WT-1 ile boyanma yüzdesi %5 ile %98 arasında değişmektedir ve ortalama boyanma yüzdesi  $68,37 \pm 20,071$ , medyan değeri %70 olarak tespit edildi. Olguların WT-1 boyanması ile %3,6'sının (n=3) skoru +1 (Şekil 16), %9,6'sının (n=8) skoru +2 (Şekil 15), %86,7'sinin (n=72) skoru +3 (Şekil 14) olarak saptandı. WT-1 ile boyanmanın olmadığı olgu izlenmedi.



**Şekil 14:** Glioblastomda skor 3 WT-1 boyanması (WT-1, x200).



**Şekil 15:** Glioblastomda skor 2 WT-1 boyanması (WT-1, x200).

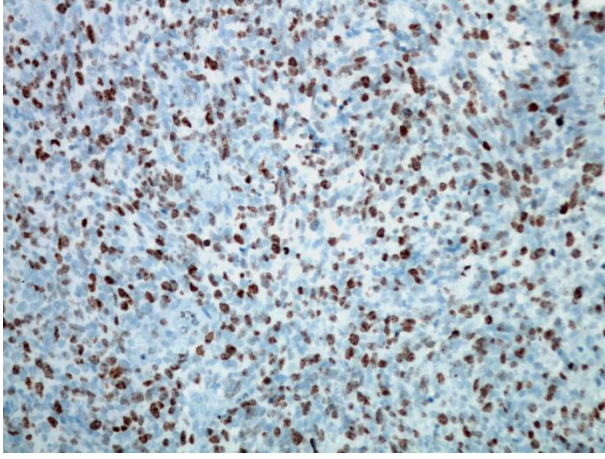


**Şekil 16:** Glioblastomda skor 1 WT-1 boyanması (WT-1, x200).

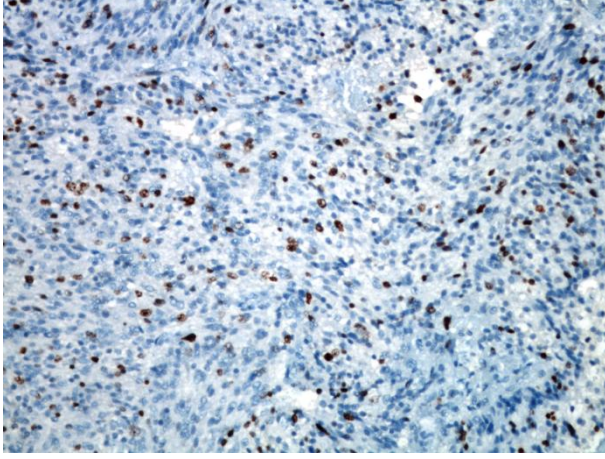
### **Ki-67**

Ki-67 ile boyanma yüzdeleri 83 olguda 1 ile 75 arasında değişmektedir. Ortalama ki-67 boyanma yüzdesi  $34,30 \pm 18,745$  ve medyan değeri %35'dir. Ki-67 skoru olguların %10,8'inde (n=9) skor +1 (Şekil 19), %38,6'sında (n=32) skor +2 (Şekil 18), %50,6'sında (n=42) skor +3 (Şekil 17) olarak tespit edildi.

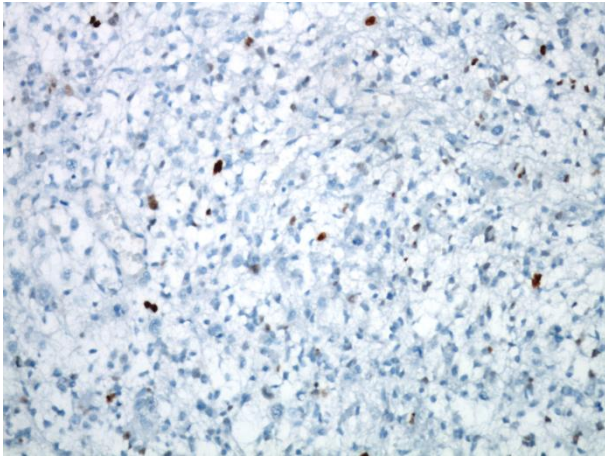




**Şekil 17:** Glioblastomda skor 3 Ki-67 boyanması (Ki-67, x200).



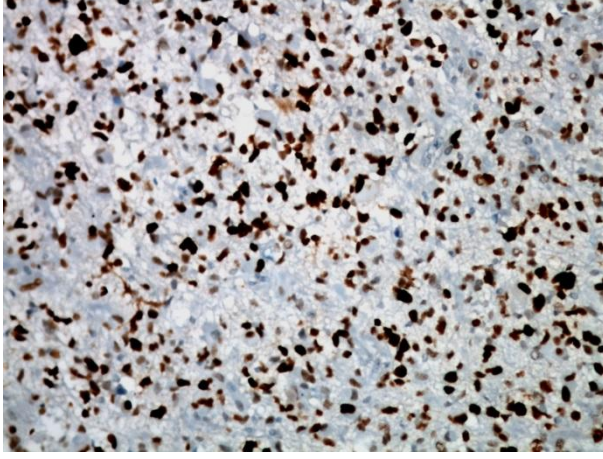
**Şekil 18:** Glioblastomda skor 2 Ki-67 boyanması (Ki-67, x200).



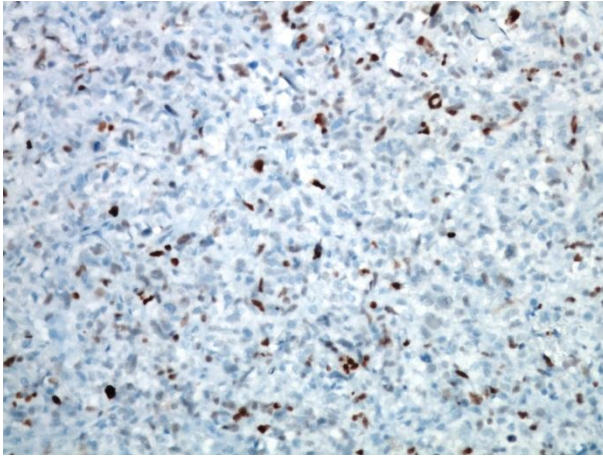
**Şekil 19:** Glioblastomda skor 1 Ki-67 boyanması (Ki-67, x200).

### P53

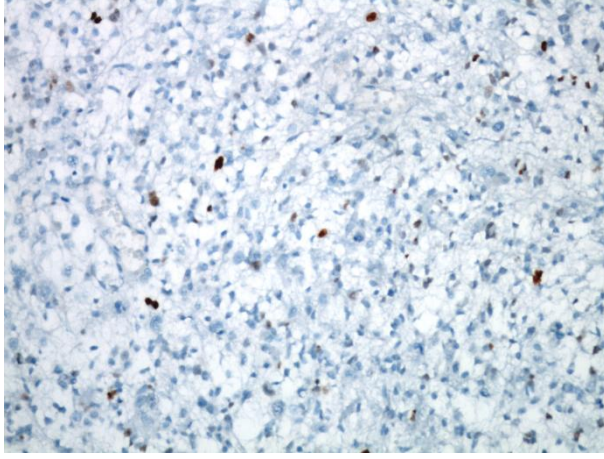
P53 ile boyanma yüzdeleri 83 olguda 1 ile 95 arasında değişmektedir. Ortalama p53 boyanma yüzdesi  $28,63 \pm 28,921$  ve medyan değeri 15'dir. P53 skoru olguların %41'inde (n=34) skor +1 (Şekil 22), %28,9' inde (n=24) skor +2 (Şekil 21), %30,1'inde (n=25) skor +3 (Şekil 20) olarak tespit edildi. P53 yüksek ve düşük olarak gruplandığında olguların %69,9'u (n=58) düşük ekspresyona sahiptir; olguların %30,1'i (n=25) %30'un üzerinde yüksek ekspresyona sahiptir.



Şekil 20: Glioblastomda skor 3 P53 boyanması (P53, x200).



Şekil 21: Glioblastomda skor 2 P53 boyanması (P53, x200).



**Şekil 22:** Glioblastomda skor 1 P53 boyanması (P53, x200).

**Tablo 4:** Glioblastom olgularında immünohistokimyasal markırların dağılımı.

İMMÜNOHİSTOKİMYASAL MARKIRLARIN DAĞILIMI		
IDH1	Pozitif	8 (%9,6)
	Negatif	75 (%90,4)
ATRX	Pozitif	79 (%95,2)
	Negatif	4 (%4,8)
WT1	% (Medyan)	%68,37±20,071 (70)
	Skor1	3 (%3,6)
	Skor2	8 (%9,6)
	Skor3	72 (%86,7)
Kİ-67	% (Medyan)	%34,30±18,745 (35)
	Skor1	9 (%10,8)
	Skor2	32 (%38,6)
	Skor3	42 (%50,6)
P53	% (Medyan)	%28,63±28,921 (15)
	Skor1	34 (%41)
	Skor2	24 (%28,9)
	Skor3	25 (%30,1)
P53	Düşük	25 (%30,1)
	Yüksek	58 (%69,9)

### PRİMER VE SEKONDER GLİOBLASTOMDA KLİNİK BULGULAR

Toplam 83 olgunun %95,2'si (n=79) primer glioblastom, %4,8'i (n=4) sekonder glioblastom olgusudur. Primer glioblastom olgularında ortalama yaş 58,63±12,244, medyan değeri 62; sekonder glioblastom olgularında ortalama yaş



44,5±16,052, medyan değeri 42 olarak saptandı. Gruplara göre olguların yaş ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,087). Primer glioblastom olgularında olguların %51,9'u (n=41) erkek, %48,1'i (n=38) kadındır. Sekonder glioblastom olgularının %25'i (n=1) erkek, %75'i (n=3) kadındır. Primer grupta erkek/kadın oranı 1,07/1; sekonder grupta erkek/kadın oranı 0,33/1 olarak saptandı. Gruplara göre olguların cinsiyetlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,360). Primer glioblastom olgularının %92,4'ü (n=73) eksitus, %7,6'sı (n=6) sağdır. Sekonder glioblastom olgularının %100'ü (n=4) eksitusdur. Gruplara göre olguların eksitus durumlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=1,000). Primer ve sekonder glioblastomda klinik bulgular Tablo 5'de gösterildi.

**Tablo 5:** Primer ve sekonder glioblastom olgularında klinik bulgular.

		Primer Glioblastom	Sekonder Glioblastom	p
Yaş	Yaş Ortalaması Medyan	58,63±12,244 (62)	44,5±16,052 (42)	0,087
	Değişen Aralık	21-83	29-64	
Cinsiyet	Erkek	41 (%51,9)	1 (%25)	0,360
	Kadın	38 (%48,1)	3 (%75)	
	Erkek/Kadın	1,07/1	0,33/1	
Sağkalım	Eksitus	73 (%92,4)	4 (%100)	1,000
	Sağ	6 (%7,6)	0 (%0)	
Toplam		79 (%95,2)	4 (%4,8)	

## PRİMER VE SEKONDER GLİOBLASTOMDA İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BULGULAR

### IDH-1

Primer ve sekonder gruba göre IDH1 boyanma skorları Tablo 6’da gösterildi. Primer glioblastom olgularının %93,7’si (n=74) IDH1 negatif ve “IDH1 mutasyonu yok” olarak; %6,3’ü (n=5) IDH-1 pozitif “IDH1 mutasyonu var” olarak saptandı. Sekonder glioblastom olgularının %25’i (n=1) IDH1 negatif ve “IDH1 mutasyonu yok” olarak; %75’i (n=3) IDH1 pozitif ve “ IDH1 mutasyonu var” olarak saptandı. Gruplara göre olguların IDH1 mutasyon durumunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,001).

**Tablo 6:** Primer ve sekonder glioblastom olgularında IDH1 ekspresyon durumu.

		Primer Glioblastom	Sekonder Glioblastom	p
IDH1	Pozitif	5 (%6,3)	3 (%75)	<0,001
	Negatif	74 (%93,7)	1 (%25)	

### ATRX

Primer ve sekonder gruba göre ATRX boyanma skorları Tablo 7’de gösterildi. Primer glioblastom olgularının %98,7’si (n=78) ATRX pozitif ve “ATRX mutasyonu yok” olarak; %1,3’ü (n=1) ATRX negatif “ATRX mutasyonu var” olarak saptandı. Sekonder glioblastom olgularının %75’i (n=3) ATRX negatif ve “ATRX mutasyonu var” olarak; %25’i (n=1) ATRX pozitif “ATRX mutasyonu yok” olarak saptandı. Gruplara göre olguların ATRX mutasyon durumunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,001).

**Tablo 7:** Primer ve sekonder glioblastom olgularında ATRX ekspresyon durumu.

		Primer Glioblastom	Sekonder Glioblastom	p
ATRX	Pozitif	78 (%98,7)	1 (%25)	<0,001
	Negatif	1 (%1,3)	3 (%75)	

### WT-1

Primer ve sekonder gruba göre WT-1 ortalama yüzde değerleri ve boyanma skorları Tablo 8’de gösterildi. Primer glioblastom olgularının WT-1 boyanma yüzde değerleri 7 ve 98 arasında değişmektedir ve WT-1 yüzde ortalaması  $69,75 \pm 18,370$ , medyan değeri 70 olarak saptandı. Sekonder glioblastom olgularının WT-1 yüzde değerleri 5 ve 80 arasında değişmektedir ve WT-1 yüzde ortalaması  $41,25 \pm 34,731$ , medyan değeri 40 olarak saptandı. Gruplara göre olguların WT-1 yüzde ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,069$ ).

Primer glioblastom olgularının %2,5’inde ( $n=2$ ) WT-1 skoru +1, %8,9’unda ( $n=7$ ) WT-1 skoru +2, %88,6’sında ( $n=70$ ) WT-1 skoru +3 olarak saptandı. Sekonder glioblastom olgularının %25’inde ( $n=1$ ) WT-1 skoru +1, %25’inde ( $n=1$ ) WT-1 skoru +2, %50’sinde ( $n=2$ ) WT-1 skoru +3 olarak saptandı. Gruplara göre olguların WT-1 skorlamasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,030$ ).

**Tablo 8:** Primer ve sekonder glioblastom olgularında WT-1 ekspresyon durumu.

		Primer Glioblastom	Sekonder Glioblastom	p
WT1% (Medyan)		%69,75±18,370 (70)	%41,25±34,731 (40)	0,069
WT1	Skor 1	2 (%2,5)	1 (%25)	0,030
	Skor 2	7 (%8,9)	1 (%25)	
	Skor 3	70 (%88,6)	2 (%50)	

### **Ki-67**

Primer ve sekonder gruba göre ki-67 ortalama yüzdeleri ve boyanma skorları Tablo 9’da gösterildi. Primer glioblastom olgularının ki-67 yüzde değerleri 3 ve 75 arasında değişmektedir ve ki-67 yüzde ortalaması %35,33±18,445, medyan değeri 35 olarak saptandı. Sekonder glioblastom olgularının ki-67 yüzde değerleri 1 ve 30 arasında değişmektedir ve ki-67 yüzde ortalaması %14±13,441, medyan değeri 12 olarak saptandı. Gruplara göre olguların ki-67 yüzde ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,029).

Primer glioblastom olgularının %8,9’unda (n=7) ki-67 skoru +1, %38’inde (n=30) ki-67 skoru +2, %53,2’sinde (n=42) ki-67 skoru +3 olarak saptandı. Sekonder glioblastom olgularının %50’sinde (n=2) ki-67 skoru +1, %50’sinde (n=2) ki-67 skoru +2 olarak saptandı. Gruplara göre olguların ki-67 skorlamasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,016).

**Tablo 9:** Primer ve sekonder glioblastom olgularında ki-67 ekspresyon durumu.

		Primer Glioblastom	Sekonder Glioblastom	p
Kİ-67% (Medyan)		%35,33±18,445 (35)	%14±13,441 (12)	0,029
Kİ-67	Skor 1	7 (%8,9)	2 (%50)	0,016
	Skor 2	30 (%38)	2 (%50)	
	Skor 3	42 (%53,2)	0 (%0)	

### P53

Primer ve sekonder gruba göre p53 ortalama yüzdeleri ve boyanma skorları Tablo 10'da gösterildi. Primer glioblastom olgularının p53 yüzde değerleri 1 ve 95 arasında değişmektedir ve p53 yüzde ortalaması %28,81±29,39, medyan değeri 15 olarak saptandı. Sekonder glioblastom olgularının p53 yüzde değerleri 5 ve 50 arasında değişmektedir ve p53 yüzde ortalaması %25±19,579, medyan değeri 22,5 olarak saptandı. Gruplara göre olguların p53 yüzde ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,840).

Primer glioblastom olgularının %41,8'inde (n=33) p53 skoru +1, %27,8'inde (n=22) p53 skoru +2, %30,4'ünde (n=24) p53 skoru +3 olarak saptandı. Sekonder glioblastom olgularının %25'inde (n=1) p53 skoru +1, %50'sinde (n=2) p53 skoru +2, %25'inde (n=1) p53 skoru +3 olarak saptandı. Gruplara göre olguların p53 skorlamasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,624). P53 boyanması yüksek, düşük olarak gruplandırıldığında primer glioblastom olgularının %69,6'sında (n=55) p53 ekspresyonu düşük; %30,4'ünde (n=24) p53 ekspresyonu yüksek olarak saptandı. Sekonder glioblastom olgularının %75'inde (n=3) p53 ekspresyonu düşük, %25'inde (n=1) p53 ekspresyonu yüksek olarak tespit edildi.

Gruplara göre olguların p53 ekspresyonunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=1,000).

**Tablo 10:** Primer ve sekonder glioblastom olgularında p53 ekspresyon durumu.

		Primer Glioblastom	Sekonder Glioblastom	P
P53% (Medyan)		%28,81±29,39 (15)	%25±19,579 (22,5)	0,840
P53	Skor 1	33 (%41,8)	1 (%25)	0,624
	Skor 2	22 (%27,8)	2 (%50)	
	Skor 3	24 (%30,4)	1 (%25)	
P53	Yüksek	24 (%30,4)	1 (%25)	1,000
	Düşük	55 (%69,6)	3 (%75)	

## HİSTOPATOLOJİK SINIFLAMAYA GÖRE KLİNİK BULGULAR

Histopatolojik sınıflamaya göre olguların klinik bulguları Tablo 11’de gösterildi. Histopatolojik olarak sınıflandırıldığında toplam 83 olgunun %89,2’si (n=74) klasik glioblastom, %7,2’si (n=6) oligodendrogliom alanları içeren glioblastom, %1,2’si (n=1) dev hücreli glioblastom, %2,4’ü (n=2) gliosarkom tanısı aldı. Klasik glioblastom olgularında yaş ortalaması 58,66±12,221, medyan değeri 62, oligodendrogliom alanları içeren glioblastom olgularında yaş ortalaması 48,50±18,447, medyan değeri 54, gliosarkom olgularında yaş ortalaması 57,50±4,950, medyan değeri 57,5 olarak saptandı. Sadece 1 olgunun tanısı dev hücreli glioblastomdu ve olgu 63 yaşındaydı.

Klasik glioblastom olgularının %54,1'i (n=40) erkek, %45,9'u (n=34) kadındır. Oligodendrogliom alanları içeren glioblastom olgularının %16,7'si (n=1) erkek, %83,3'ü (n=5) kadındı. Gliosarkom olgularının %50'si (n=1) erkek, % 50'si (n=1) kadındı. Dev hücreli glioblastom tanısı alan bir olgunun cinsiyeti kadındı. Gruplara göre olguların cinsiyetinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,247).

Klasik glioblastom tanısı alan olguların %91,9'u (n=68) eksitus, %8,1'i (n=6) sağ idi. Oligodendrogliom alanları içeren glioblastom olgularının tamamı, gliosarkom olgularının tamamı ve dev hücreli glioblastom olgusu eksitus idi. Gruplara göre olguların eksitus durumlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,853).

**Tablo 11:** Histopatolojik sınıflamaya göre olguların klinik bulguları.

		Klasik Glioblastom	Oligodendrogliom Alanları İçeren Glioblastom	Gliosarkom	Dev Hücreli Glioblastom
Yaş	Yaş Ort.	58,66±12,221	48,50±18,447	57,50±4,950	63
Cinsiyet	Erkek	40 (%54,1)	1 (%16,7)	1 (%50)	0 (%0)
	Kadın	34 (%45,9)	5 (%83,3)	1 (%50)	1 (%100)
Sağkalım	Eksitus	68 (%91,9)	6 (%100)	2 (%100)	1 (%100)
	Sağ	6 (%8,1)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
Toplam		74 (%89,2)	6 (%7,2)	2 (%2,4)	1 (%1,2)

## HİSTOPATOLOJİK SINIFLAMAYA GÖRE

### İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BULGULAR

#### IDH-1

Histopatolojik sınıflamaya göre IDH1 boyanma skorları Tablo 12’de gösterildi. Klasik glioblastom olgularının %90,5’inde (n=67) IDH1 negatif ve “IDH1 mutasyonu yok” olarak; %9,5’inde (n=7) IDH1 pozitif “IDH-1 mutasyonu var” olarak saptandı. Oligodendrogliom alanları içeren glioblastom olgularının %83,3’ünde (n=5) IDH1 negatif ve “IDH1 mutasyonu yok” olarak; %16,7’sinde (n=1) IDH1 pozitif “IDH1 mutasyonu var” olarak saptandı. Gliosarkom tanısı alan 2 olguda ve dev hücreli glioblastom tanısı alan 1 olguda IDH1 negatif “IDH-1 mutasyonu yok” olarak saptandı. Gruplara göre olguların IDH1 mutasyon durumunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,882).

**Tablo 12:** Histopatolojik sınıflamaya göre olguların IDH1 ekspresyon durumu.

		Klasik Glioblastom	Oligodendrogliom Alanları İçeren Glioblastom	Gliosarkom	Dev Hücreli Glioblastom	P
IDH1	Pozitif	7 (%9,5)	1 (%16,7)	0 (%0)	0 (%0)	0,882
	Negatif	67 (%90,5)	5 (%83,3)	2 (%100)	1 (%100)	

#### ATRX

Histopatolojik sınıflamaya göre ATRX boyanma skorları Tablo 13’de gösterildi. Klasik glioblastom olgularının %95,9’unda (n=71) ATRX pozitif ve “ATRX mutasyonu yok” olarak; %4,1’inde (n=3) ATRX negatif “ATRX mutasyonu var” olarak saptandı. Oligodendrogliom alanları içeren glioblastom olgularının %83,3’ünde (n=5) ATRX pozitif ve “ATRX mutasyonu yok” olarak; %16,7’sinde (n=1) ATRX negatif “ATRX mutasyonu var” olarak saptandı. Gliosarkom tanısı alan 2 olguda ve dev hücreli glioblastom tanısı alan 1 olguda ATRX pozitif “ATRX mutasyonu yok” olarak saptandı. Gruplara göre olguların ATRX mutasyon durumunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,555).



**Tablo 13:** Histopatolojik sınıflamaya göre olguların ATRX ekspresyon durumu.

		Klasik Glioblastom	Oligodendrogliom Alanları İçeren Glioblastom	Gliosarkom	Dev Hücreli Glioblastom	P
ATRX	Pozitif	71 (%95,9)	5 (%83,3)	2 (%100)	1 (%100)	0,555
	Negatif	3 (%4,1)	1 (%16,7)	0 (%0)	0 (%0)	

### WT-1

Histopatolojik sınıflamaya göre WT-1 ortalama yüzde değerleri ve skorları Tablo 14’de gösterildi. Klasik glioblastom olgularının WT-1 boyanma yüzde değerleri 5 ve 98 arasında değişmektedir ve WT-1 yüzde ortalaması  $68,11 \pm 19,850$  olarak saptandı. Oligodendrogliom alanları içeren glioblastom olgularının WT-1 boyanma yüzde değerleri 60 ve 95 arasında değişmektedir ve WT-1 yüzde ortalaması  $80,83 \pm 13,571$  olarak saptandı. Glisarkom olgularının WT-1 boyanma yüzdeleri 20 ve 70’dir. WT-1 yüzde ortalaması  $45 \pm 35,355$  olarak saptandı. Dev hücreli glioblastom tanısı alan bir olgunun WT-1 yüzdesi 60 olarak saptandı. Gruplara göre olguların WT-1 boyanma yüzde ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,163$ ).

Klasik glioblastom olgularının %4,1’inde ( $n=3$ ) WT-1 skoru +1, %9,5’inde ( $n=7$ ) WT-1 skoru +2, %86,5’inde ( $n=64$ ) WT-1 skoru +3 olarak saptandı. Oligodendrogliom alanları içeren glioblastom olgularının %100’ünde ( $n=6$ ) WT-1 skoru +3 olarak saptandı. Glisarkom olgularından 1 olgunun WT-1 skoru +2, 1 olgunun WT-1 skoru +3 olarak saptandı. Dev hücreli glioblastom olgusunun WT-1 skoru +3 olarak saptandı. Gruplara göre olguların WT-1 skorlamasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,560$ ).

**Tablo 14:** Histopatolojik sınıflamaya göre olguların WT-1 ekspresyon durumu.

	Klasik Glioblastom	Oligodendrogliom Alanları İçeren Glioblastom	Gliosarkom	Dev Hücreli Glioblastom	P
WT-1%	%68,1±19,850	%80,83±13,571	%45±35,355	60	0,163
WT-1 Skor 1	3 (%4,1)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0,560
WT-1 Skor 2	7 (%9,5)	0 (%0)	1 (%50)	0 (%0)	
WT-1 Skor 3	64 (%86,5)	6 (%100)	1 (%50)	1 (%100)	

### P53

Histopatolojik sınıflamaya göre p53 ortalama yüzde değerleri ve skorları Tablo 15’de gösterildi. Klasik glioblastom olgularının p53 boyanma yüzde değerleri 1 ve 95 arasında değişmekteydi ve p53 yüzde ortalaması %27,35±27,843 olarak saptandı. Oligodendrogliom alanları içeren glioblastom olgularının p53 boyanma yüzde değerleri 1 ve 80 arasında değişmekteydi ve p53 yüzde ortalaması %32,33±37,463 olarak saptandı. Glisarkom olgularının p53 boyanma yüzdeleri 8 ve 70’dir. P53 yüzde ortalaması %39±43,841 olarak saptandı. Dev hücreli glioblastom tanısı alan bir olgunun P53 yüzdesi %80 olarak saptandı. Gruplara göre olguların P53 boyanma yüzde ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,512).

Klasik glioblastom olgularının %40,5’inde (n=30) p53 skoru +1, %31,1’inde (n=23) p53 skoru +2, %28,4’ünde (n=21) p53 skoru +3 olarak saptandı. Oligodendrogliom alanları içeren glioblastom olgularının % 50’sinde (n=3) p53 skoru +1, %16,7’sinde (n=1) p53 skoru +2, %33,3’ünde (n=2) p53 skoru +3 olarak saptandı. Glisarkom olgularından 1 olgunun p53 skoru +1, 1 olgunun p53 skoru +3 olarak saptandı. Dev hücreli glioblastom olgusunun p53 skoru +3 olarak saptandı. Gruplara göre olguların p53 skorlamasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,697). P53 boyanması yüksek, düşük olarak gruplandırıldığında

histopatolojik sınıflamaya göre p53 ekspresyon durumunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,418).

**Tablo 15:** Histopatolojik sınıflamaya göre olguların p53 ekspresyon durumu.

	Klasik Glioblastom	Oligodendrogliom Alanları İçeren Glioblastom	Gliosarkom	Dev Hücreli Glioblastom	p
P53%	%27,35±27,843	%32,33±37,463	%39±43,841	%80	0,512
P53 Skor 1	30 (%40,5)	3 (%50)	1 (%50)	0 (%0)	0,697
P53 Skor 2	23 (%31,1)	1 (%16,7)	0 (%0)	0 (%0)	
P53 Skor 3	21 (%28,4)	2 (%33,3)	1 (%50)	1 (%100)	
P53 Yüksek	21 (%28,4)	2 (%33,3)	1 (%100)	1 (%50)	0,418
P53 Düşük	53 (%71,6)	4 (%66,7)	0 (%0)	1 (%50)	

### Ki-67

Histopatolojik sınıflamaya göre ki-67 ortalama yüzde değerleri ve skorları Tablo 16’da gösterildi. Klasik glioblastom olgularının ki-67 boyanma yüzde değerleri 1 ve 75 arasında değişmekteydi ve ki-67 yüzde ortalaması %34,59±19,096 olarak saptandı.

Oligodendrogliom alanları içeren glioblastom olgularının ki-67 boyanma yüzde değerleri 4 ve 50 arasında değişmekteydi ve ki-67 yüzde ortalaması %29,50±15,255 olarak saptandı. Glisarkom olgularının ki-67 boyanma yüzdeleri 30 ve 60’dır. Ki-67 yüzde ortalaması %45±21,213 olarak saptandı. Dev hücreli glioblastom tanısı alan bir olgunun ki-67 yüzdesi % 20 olarak saptandı. Gruplara göre olguların ki-67 boyanma yüzde ortalaması istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p=0,617).

Klasik glioblastom olgularının %10,8’inde (n=8) ki-67 skoru +1, %36,5’inde (n=27) ki-67 skoru +2, %52,7’sinde (n=39) ki-67 skoru +3 olarak saptandı. Oligodendrogliom alanları içeren glioblastom olgularının % 16,7’sinde (n=1) ki-67 skoru +1, %50’sinde (n=3) ki-67 skoru +2, %33,3’ünde (n=2) ki-67 skoru +3 olarak saptandı. Glisarkom olgularından 1 olgunun ki-67 skoru +2, 1 olgunun ki-67 skoru

+3 olarak saptandı. Dev hücreli glioblastom olgusunun ki-67 skoru +2 olarak saptandı. Gruplara göre olguların ki-67 skorlamasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,837).

**Tablo 16:** Histopatolojik sınıflamaya göre olguların ki-67 ekspresyon durumu.

	Klasik Glioblastom	Oligodendrogliom Alanları İçeren Glioblastom	Gliosarkom	Dev Hücreli Glioblastom	p
Ki-67%	%34,59±19,096	%29,50±15,255	%45±21,213	%20	0,617
Ki-67 Skor 1	8 (%10,8)	1 (%16,7)	0 (%0)	0 (%0)	0,837
Ki-67 Skor 2	27 (%36,5)	3 (%50)	1 (%50)	1 (%100)	
Ki-67 Skor 3	39 (%52,7)	2 (%33,3)	1 (%50)	0 (%0)	

## ANTİKORLARIN BİRBİRİYLE İLİŞKİLERİ

IDH1 mutasyon durumu ile ATRX mutasyon durumunu karşılaştırdığımızda 4 sekonder glioblastom olgusunun %50'sinde (n=2) IDH1 ve ATRX mutasyonu tespit edildi. Diğer 2 sekonder glioblastom olgusunun 1'inde sadece IDH-1 mutasyonu, 1'inde de sadece ATRX mutasyonu izlendi. Primer glioblastom olgularının %92,4'ünde (n=73) hem IDH1 ile hem de ATRX ile mutasyon izlenmedi. Diğer 6 primer glioblastom olgusunun 5'inde sadece IDH1 mutasyonu, 1'inde sadece ATRX mutasyonu izlendi. IDH1 mutasyon durumu ile ATRX mutasyon durumu uyumluluğu istatistiksel olarak karşılaştırıldığımızda birbirleriyle orta derecede uyumluluk göstermekteydi ( $\kappa=0,288$ ). IDH1 ve ATRX boyanma ilişkisi Tablo 17'de gösterildi.

**Tablo 17:** Glioblastom olgularında IDH1 ve ATRX boyanma ilişkisi.

	ATRX Pozitif	ATRX Negatif	Toplam	Kappa
IDH1 Negatif	73 (%97,3)	2 (%2,7)	75 (%100)	0,288
IDH1 Pozitif	6 (%75)	2 (%25)	8 (%100)	
Toplam	79 (%95,2)	4 (%4,8)	83 (%100)	

IDH1 mutasyon durumuna göre p53 ortalama yüzdesini karşılaştırıldığında IDH1 mutasyonu saptanan olgularda p53 ortalama yüzdesi  $42,50 \pm 29,881$ , medyan değeri 52; IDH1 mutasyonu saptanmayan olgularda p53 ortalama yüzdesi  $27,15 \pm 28,625$ , medyan değeri 15 olarak saptandı. IDH1 mutasyon durumuyla ortalama p53 yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,208$ ) (Tablo 18). İstatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamasına rağmen IDH1 mutasyonu olan olgularda p53 ortalama yüzdesi, ortanca değeri IDH1 mutasyonu olmayan olgulara göre daha yüksektir. IDH1 skoru ile p53 skorunu karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ( $p=0,108$ ) (Tablo 19). IDH1 mutasyonu olan olguların büyük çoğunluğunda (%62,5'inde) p53 skor 3 olarak saptandı. IDH1 skoru ile yüksek ve düşük olarak p53 ekspresyon durumunu karşılaştırdığımızda IDH1 pozitif olan olguların %62,5'inde ( $n=5$ ) p53 ekspresyonu yüksek; %37,5'inde ( $n=3$ ) p53 ekspresyonu düşük tespit edildi. IDH1 negatif olan olguların %73,3'ünde ( $n=55$ ) p53 ekspresyonu düşük; %26,7'sinde ( $n=20$ ) p53 ekspresyonu yüksek tespit edildi. IDH1 skoru ile p53 ekspresyon durumunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamasına rağmen p değeri sınırda tespit edildi ( $p=0,05$ )

**Tablo 18:** Glioblastom olgularında IDH1 ekspresyon durumuna göre p53 ortalama yüzde ilişkisi.

	P53%	Medyan	P
IDH1 Negatif	$27,15 \pm 28,625$	15	0,208
IDH1 Pozitif	$42,50 \pm 29,881$	52	

**Tablo 19:** Glioblastom olgularında IDH1 ekspresyon durumuna göre p53 skor ilişkisi.

	P53 Skor1	P53 Skor2	P53 Skor3	Toplam	p
IDH1 Negatif	32 (%42,7)	23 (%30,7)	20 (%26,7)	75 (%100)	0,108
IDH1 Pozitif	2 (%25)	1 (%12,5)	5 (%62,5)	8 (%100)	
Toplam	34 (%41)	24 (%28,9)	25 (%30,1)	83 (%100)	

IDH1 mutasyon durumuna göre ki-67 ortalama yüzdesini karşılaştırdığımızda IDH1 mutasyonu saptanan olgularda ki-67 ortalama yüzdesi  $\%21,63\pm9,471$ , medyan değeri 22,5; IDH1 mutasyonu saptanmayan olgularda ki-67 ortalama yüzdesi  $\%35,65\pm19,017$ , medyan değeri 40 olarak saptandı. IDH1 mutasyon durumuna göre ortalama ki-67 yüzdeleri istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p=0,032$ ) (Tablo 20). IDH1 mutasyonu olan olgularda ki-67 ortalama yüzdesi, ortanca değeri IDH1 mutasyonu olmayan olgulara göre daha düşüktür. IDH1 skoru ile ki-67 skorunu karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ( $p=0,60$ ) (Tablo 21).

**Tablo 20:** Glioblastom olgularında IDH1 ekspresyon durumuna göre ki-67 ortalama yüzde ilişkisi.

	Kİ-67%	Medyan	P
IDH1 Pozitif	$\%21,63\pm9,471$	22,5	0,032
IDH1 Negatif	$\%35,65\pm19,017$	40	

**Tablo 21:** Glioblastom olgularında IDH1 ekspresyon durumuna göre ki-67 skor ilişkisi.

	Kİ-67 Skor1	Kİ-67 Skor2	Kİ-67 Skor3	Toplam	p
IDH1 Negatif	8 (%10,7)	26 (%34,7)	41 (%54,7)	75 (%100)	0,60
IDH1 Pozitif	1 (%12,5)	6 (%75)	1 (%12,5)	8 (%100)	
Toplam	9 (%10,8)	32 (%38,6)	42 (%50,6)	83 (%100)	

ATRX mutasyonu olan olgularda ki-67 yüzde ortalaması  $10 \pm 13,44$  ve medyan değeri 4,50; ATRX mutasyonu olmayan olgularda ki-67 yüzde ortalaması  $35,53 \pm 18,18$  ve medyan değeri 35 olarak saptandı. ATRX mutasyon durumuna göre ortalama ki-67 yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,012$ ). ATRX mutasyonu izlenen olgularda izlenmeyen olgulara göre ki-67 değeri düşüktür ( Tablo 22).

ATRX mutasyon durumuyla ki-67 skorunu karşılaştırdığımızda; ATRX mutasyonu saptanan 4 olgunun %75'inde ( $n=3$ ) ki-67 skoru +1, ki-67 yüzdesi %1-9 arasında saptandı. ATRX mutasyonu izlenmeyen 79 olgunun %53,2'sinde ( $n=42$ ) ki-67 skoru +3, %39,2'sinde ( $n=31$ ) ki-67 skoru +2 olarak saptandı. ATRX mutasyon durumu ile ki-67 skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p<0,01$ ) (Tablo 23).

**Tablo 22:** Glioblastom olgularında ATRX ekspresyon durumuna göre ki-67 ortalama yüzde ilişkisi.

	Kİ-67%	Medyan	p
ATRX Negatif	$10 \pm 13,44$	4,50	0,012
ATRX Pozitif	$35,53 \pm 18,18$	35	

**Tablo 23:** Glioblastom olgularında ATRX ekspresyon durumuna göre ki-67 skor ilişkisi.

	Kİ-67 Skor1	Kİ-67 Skor2	Kİ-67 Skor3	Toplam	p
ATRX Negatif	3 (%75)	1 (%25)	0 (%0)	4 (%100)	<0,01
ATRX Pozitif	6 (%7,6)	31 (%39,2)	42 (%53,2)	79 (%100)	
Toplam	9 (%10,8)	32 (%38,6)	42 (%50,6)	83 (%100)	

IDH1 mutasyon durumuna göre WT-1 skoru karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=269).

ATRX mutasyon durumu ile WT-1 ortalama yüzdeleri ve WT-1 skorunu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( sırasıyla p=0,147, p=0,30).

ATRX mutasyon durumu ile p53 skoru, p53 ekspresyonu ve p53 ortalama yüzdeleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( sırasıyla p=0,624, p=1,000, p=0,890).

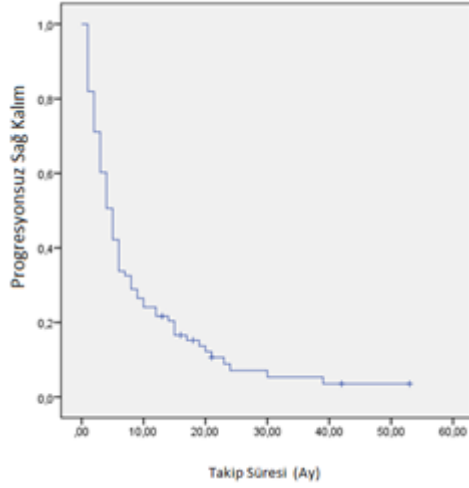
WT-1 skoru ile ki-67 skoru, ki-67 ortalama yüzdesi, p53 skoru ve p53 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( sırasıyla p=0,579, p=0,985, p=0,558, p=0,317).

P53 ile ki-67 skoru arasında ve p53 ekspresyon durumu ile ki-67 skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( sırasıyla p= 0,105, p=0,104).

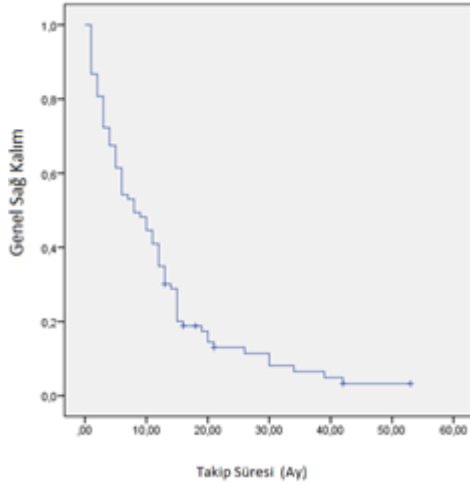
### **SAĞKALIM BULGULARI**

Çalışmamızda toplam 83 olgunun %7,2'si (n=6) Aralık 2017 tarihiyle yaşamaktaydı. Olguların %92,8'i (n=77) eksitus olmuştu. Ortalama progresyonsuz sağkalım süresi (PFS) 8,994±1,321 ay, medyan değeri 5 ay olarak saptandı. Ortalama genel sağkalım süresi (OS) 11,878±1,364, medyan değeri 8 ay olarak saptandı (Şekil 23 ve Şekil 24).





**Şekil 23:** Progresyonsuz sağkalım analizi grafiği.



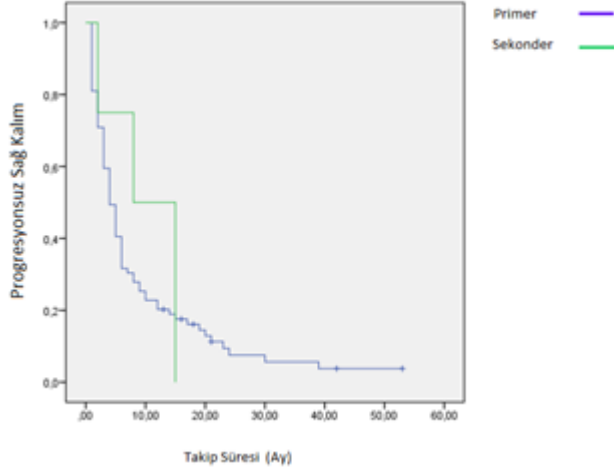
**Şekil 24:** Genel sağkalım analizi grafiği.

### **Primer ve Sekonder Grupta Sağkalım**

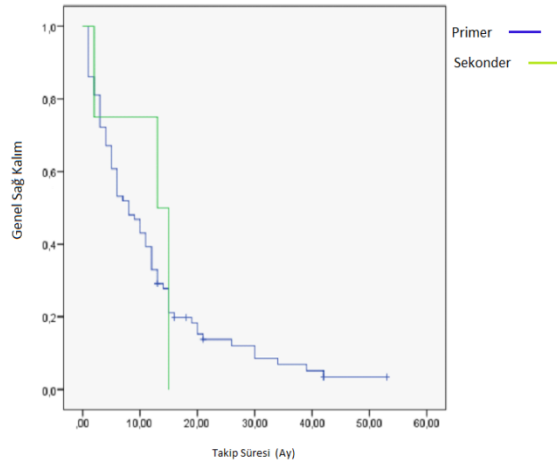
Primer ve sekonder gruba göre sağkalım analizi Tablo 24'de gösterildi. Primer grupta bulunan 79 olgunun %7,6'sı (n=6) Aralık 2017 tarihiyle yaşamaktaydı. Olguların %92,4'ü (n=73) eksitus olmuştu. Primer grupta ortalama progresyonsuz sağkalım süresi  $8,96 \pm 1,385$ , medyan değeri 4 ay olarak saptandı. Ortalama genel sağkalım süresi  $11,923 \pm 1,429$ , medyan değeri 8 ay olarak saptandı.

Sekonder grupta bulunan 4 olgunun %100'ü (n=4) eksitus olmuştu. Sekonder grupta ortalama progresyonsuz sağkalım süresi  $10 \pm 3,136$ , medyan değeri 4 ay olarak saptandı. Ortalama genel sağkalım süresi  $11,250 \pm 3,119$ , medyan değeri 13 ay

olarak saptandı. Primer ve sekonder gruba göre progresyonsuz sağkalımda ve genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla  $p=0,694$ ;  $p=0,873$ ) (Şekil 25 ve Şekil 26).



Şekil 25: Primer ve sekonder gruba göre progresyonsuz sağkalım analizi grafiği.



Şekil 26: Primer ve sekonder gruba göre genel sağkalım analizi grafiği.

Tablo 24: Primer ve sekonder gruba göre sağkalım analizi.

	N	Eksitus	Sağ	Sağkalım Oranı	OS Ortalaması	OS Medyan Değeri	PFS Ortalaması	PFS Medyan Değeri
Primer Glioblastom	79	73	6	%7,5	11,923±1,429	8	8,96±1,385	4
Sekonder Glioblastom	4	4	0	%0	11,250±3,119	13	10±3,136	4

### Histopatolojik Sınıflamaya Göre Sağkalım Analizi

Histopatolojik sınıflamaya göre sağkalım analizi Tablo 25’de gösterildi. Klasik glioblastom tanısı alan 74 olgudan %8,1’i (n=6) yaşamaktaydı. Olguların %91,9’u (n=68) eksitusdu. Oligodendrogliom alanları içeren glioblastom tanısı alan olguların %100’ü (n=6), gliosarkom tanısı alan olguların %100’ü (n=2) ve dev hücreli glioblastom tanısı alan 1 olgu eksitusdu. Klasik glioblastom tanısı alan olgularda ortalama progresyonsuz sağkalım süresi 9,013±1,489 ay, medyan değeri 4 ay olarak saptandı. Klasik glioblastom tanısı alan olgularda ortalama genel sağkalım süresi 11,963±1,507 ay, medyan değeri 8 ay olarak saptandı. Oligodendrogliom alanları içeren glioblastom tanısı alan olgularda ortalama progresyonsuz sağkalım süresi 14,333±4,702 ay, medyan değeri 5 ay olarak saptandı. Oligodendrogliom alanları içeren glioblastom tanısı alan olgularda ortalama genel sağkalım süresi 17,167±4,045 ay, medyan değeri 13 ay olarak saptandı. Gliosarkom tanısı alan 2 olguda ortalama genel sağkalım süresi ve progresyonsuz sağkalım süreleri 3±2,00 ay, medyan değeri 1 ay olarak saptandı. Dev hücreli glioblastom olgusunda progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım süresi 1 aydır. Histopatolojik sınıflamasına göre progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım süreleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.( sırasıyla p=0,069, p=0,11 )

**Tablo 25:** Histopatolojik sınıflamaya göre sağkalım analizi.

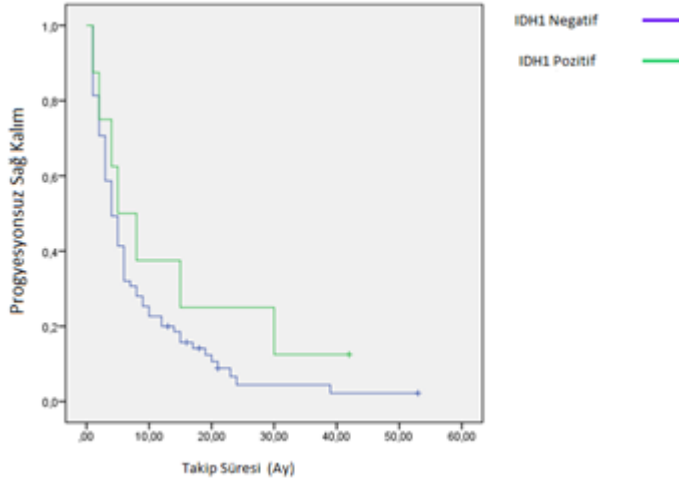
	N	Eksitus	Sağ	OS Ortalaması	OS Medyan Değeri	PFS Ortalaması	PFS Medyan Değeri
Klasik Glioblastom	74	68	6	11,963±1,507	8	9,013±1,489	4
Oligodendrogliom Alanları İçeren Glioblastom	6	6	0	17,167±4,045	13	14,333±4,702	5
Gliosarkom	2	2	0	3±2	1	3±2	1
Dev Hücreli Glioblastom	1	1	0	1	0	1	0

### IDH1 'e Göre Sağkalım Analizi

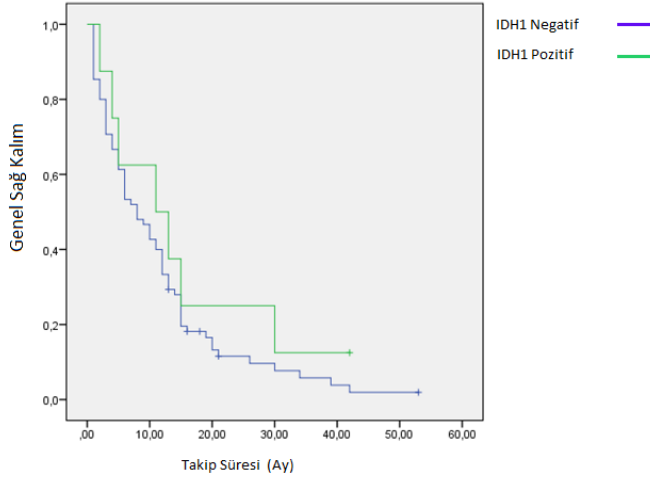
IDH1 ekspresyon durumuna göre sağkalım analizi Tablo 26'da gösterildi. IDH1 pozitif olan ve IDH1 mutasyonu izlenen 8 olgunun %12,5'i (n=1) yaşamaktaydı. Olguların %87,5'i (n=7) eksitus olmuştu. IDH1 negatif olan ve IDH1 mutasyonu izlenmeyen 75 olgunun %6,5'i (n=5) yaşamaktaydı. Olguların %93,5 'i (n=70) eksitus olmuştu.

IDH1 mutasyonu izlenen olgularda ortalama progresyonsuz sağkalım süresi  $13,375 \pm 4,950$  ay, medyan süresi 5 ay; IDH1 mutasyonu izlenmeyen olgularda ortalama progresyonsuz sağkalım süresi  $8,255 \pm 1,257$  ay, medyan süresi 4 ay olarak saptandı. IDH1 mutasyonuna göre progresyonsuz sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ( $p=0,217$ ) (Şekil 27).

IDH1 mutasyonu izlenen olgularda ortalama genel sağkalım süresi  $15,250 \pm 4,616$  ay, medyan değeri 11 ay; IDH1 mutasyonu izlenmeyen olgularda ortalama genel sağkalım süresi  $11,298 \pm 1,345$  ay, medyan değeri 8 ay olarak saptandı. IDH1 mutasyonuna göre genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ( $p=0,297$ ) (Şekil 28).



Şekil 27: IDH1 mutasyonuna göre progresyonsuz sağkalım analizi grafiği.



**Şekil 28:** IDH1 mutasyonuna göre genel sağkalım analizi grafiği.

**Tablo 26:** IDH1 ekspresyon durumuna göre sağkalım analizi.

	N	Eksitus	Sağ	Sağkalım Oranı	OS Ortalaması	OS Medyan Değeri	PFS Ortalaması	PFS Medyan Değeri
IDH1 Pozitif	8	7	1	% 12,5	15,250±4,616	11	13,375±4,950	5
IDH1 Negatif	75	70	5	%6,6	11,298±1,345	8	8,255±1,257	4

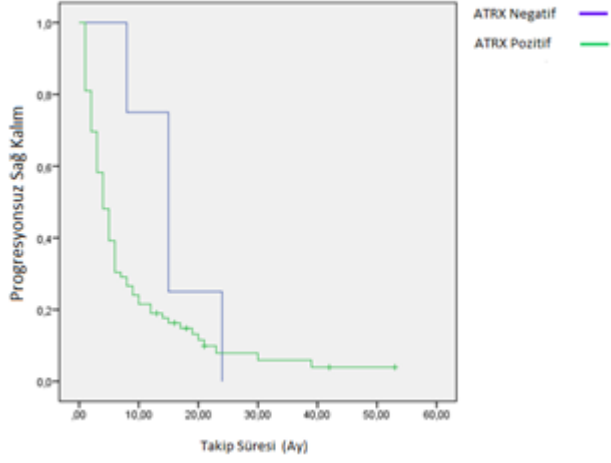
### ATRX' e Göre Sağkalım Analizi

ATRX ekspresyon durumuna göre sağkalım analizi Tablo 27'de gösterildi. ATRX negatif olan ve ATRX mutasyonu izlenen 4 olgunun %100'ü (n=4) eksitus olmuştur. ATRX mutasyonu izlenmeyen 79 olgunun %7,6'sı (n=6) yaşamaktaydı. Olguların %92,4'ü (n=73) eksitus olmuştur.

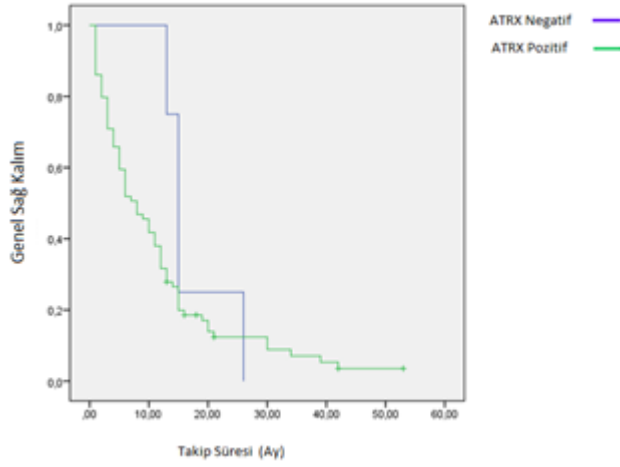
ATRX mutasyonu izlenen olgularda ortalama progresyonsuz sağkalım süresi 15,5±3,279 ay, medyan değeri 15 ay; ATRX mutasyonu izlenmeyen olgularda ortalama progresyonsuz sağkalım süresi 8,752±1,397 ay, medyan değeri 4 ay olarak tespit edildi. ATRX mutasyonuna göre progresyonsuz sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,214) (Şekil 29).

ATRX mutasyonu izlenen olgularda ortalama genel sağkalım süresi 17,25±2,955 ay, medyan değeri 15; ATRX mutasyonu izlenmeyen olgularda

ortalama genel sağkalım süresi  $11,662 \pm 1,434$  ay, medyan değeri 8 ay olarak tespit edildi. ATRX mutasyonuna göre genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ( $p=0,342$ ) (Şekil 30).



Şekil 29: ATRX mutasyonuna göre progresyonsuz sağkalım analizi grafiği.



Şekil 30: ATRX mutasyonuna göre genel sağkalım analizi grafiği.

**Tablo 27:** ATRX ekspresyon durumuna göre sağkalım analizi.

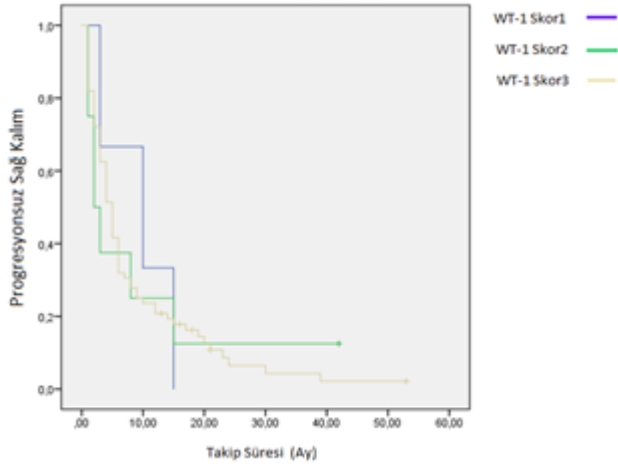
	N	Eksitus	Sağ	Sağkalım Oranı	OS Ortalaması	OS Medyan Değeri	PFS Ortalaması	PFS Medyan Değeri
ATRX Pozitif	79	73	6	%7,5	11,662±1,434	8	8,752±1,397	4
ATRX Negatif	4	4	0	%0	17,25±2,955	15	15,5±3,279	15

### WT-1'e Göre Sağkalım Analizi

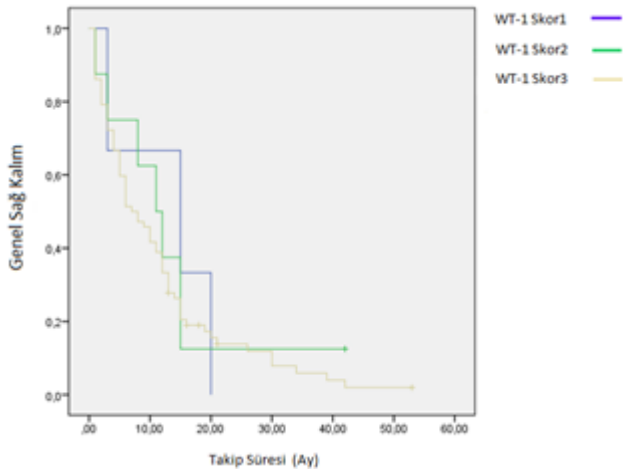
WT-1 ekspresyon durumuna göre sağkalım analizi Tablo 28'de gösterildi. WT-1'e göre skor +1 saptanan 3 olgunun %100'ü eksitus olmuştu. WT-1 skor +2 saptanan 8 olgunun %12,5'i (n=1) yaşamaktaydı. Olguların %87,5'i (n=7) eksitus olmuştu. WT-1 skor +3 saptanan 72 olgunun %6,9'u (n=5) yaşamaktaydı. Olguların %93,1'i (n=67) eksitus olmuştu.

WT-1 skor +1 saptanan olgularda ortalama progresyonsuz sağkalım süresi 9,333±3,480 ay, medyan değeri 10 ay, WT-1 skor +2 saptanan olgularda ortalama progresyonsuz sağkalım süresi 9,250±4,656 ay, medyan değeri 2 ay, WT-1 skor +3 saptanan olgularda ortalama progresyonsuz sağkalım süresi 8,670± 1,313 ay, medyan değeri 5 ay olarak saptandı. WT-1 skoruna göre progresyonsuz sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,958) (Şekil 31).

WT-1 skor +1 saptanan olgularda ortalama genel sağkalım süresi 12,667±5,044 ay, medyan değeri 15 ay, WT-1 skor +2 saptanan olgularda ortalama genel sağkalım süresi 13,375±4,187 ay, medyan değeri 11 ay, WT-1 skor +3 saptanan olgularda ortalama genel sağkalım süresi 11,479± 1,412 ay, medyan değeri 7 ay olarak tespit edildi. WT-1 skoruna göre genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,698) (Şekil 32).



Şekil 31: WT-1 ekspresyonuna göre progresyonsuz sağkalım analizi grafiği.



Şekil 32: WT-1 ekspresyonuna göre genel sağkalım analizi grafiği.

Tablo 28: WT-1 ekspresyon durumuna göre sağkalım analizi.

	N	Eksitus	Sağ	Sağkalım Oranı	OS Ortalaması	OS Medyan Değeri	PFS Ortalaması	PFS Medyan Değeri
WT1 Skor1	3	3	0	%0	12,667±5,044	15	9,333±3,480	10
WT1 Skor2	8	7	1	%12,5	13,375±4,187	11	9,250±4,656	2
WT1 Skor 3	72	67	5	%6,9	11,479±1,412	7	8,670±1.313	5



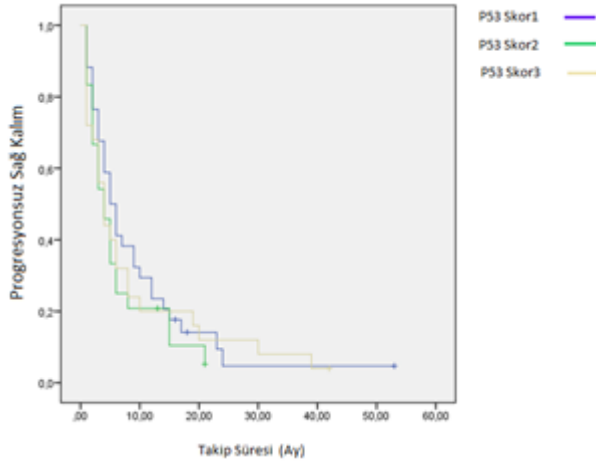
### **P53' e Göre Sağkalım Analizi**

P53 ekspresyon durumuna göre sağkalım analizi Tablo 29'da gösterildi. P53' e göre skor + 1 saptanan 34 olgunun %8,8'i (n=3) yaşamaktaydı. Olguların %91,2'si (n=31) eksitus olmuştu. P53 skor +2 saptanan 24 olgunun %8,3'ü ( n=2) yaşamaktadır. Olguların %91,7'si (n=22) eksitus olmuştu. P53 skor +3 saptanan 25 olgunun %4'ü (n=1) yaşamaktaydı. Olguların %96 (n=24) eksitus olmuştu.

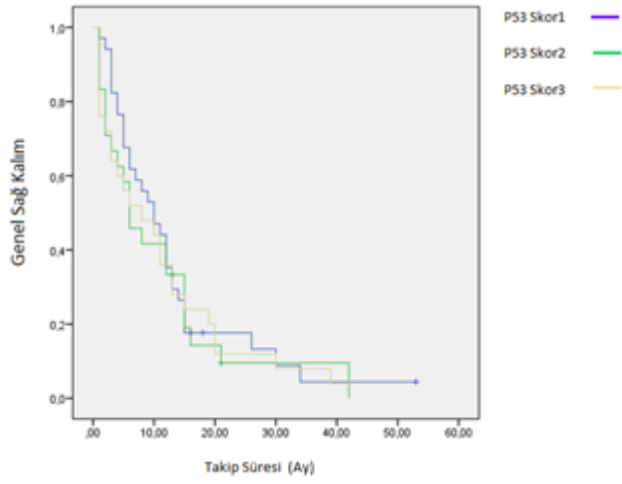
P53 skor +1 saptanan olgularda ortalama progresyonsuz sağkalım süresi  $9,835 \pm 2,126$  ay, medyan değeri 5 ay, p53 skor +2 saptanan olgularda ortalama progresyonsuz sağkalım süresi  $6,417 \pm 1,334$  ay, medyan değeri 4 ay, p53 skor +3 saptanan olgularda ortalama progresyonsuz sağkalım süresi  $8,920 \pm 2,321$  ay, medyan değeri 4 ay olarak tespit edildi. P53 skoruna göre progresyonsuz sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,640$ ) (Şekil 33).

P53 skor +1 saptanan olgularda ortalama genel sağkalım süresi  $12,956 \pm 2,142$  ay, medyan değeri 10 ay, p53 skor +2 saptanan olgularda ortalama genel sağkalım süresi  $10,905 \pm 2,497$  ay, medyan değeri 6 ay,, p53 skor +3 saptanan olgularda ortalama genel sağkalım süresi  $11,2 \pm 2,292$  ay, medyan değeri 8 ay olarak tespit edildi. P53 skoruna göre genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,874$ ) (Şekil 34).

P53 ekspresyonunu düşük ve yüksek olarak gruplandırdığımızda p53 ekspresyonu düşük saptanan olgularda ortalama progresyonsuz sağkalım süresi  $8,677 \pm 1,525$  ay, medyan değeri 5 ay; p53 ekspresyonu yüksek saptanan olgularda ortalama progresyonsuz sağkalım süresi  $8,920 \pm 2,321$  ay, medyan değeri 4 ay olarak tespit edildi. P53 ekspresyonu düşük saptanan olgularda ortalama genel sağkalım süresi  $12,015 \pm 1,616$  ay, medyan değeri 8 ay; p53 ekspresyonu yüksek saptanan olgularda ortalama genel sağkalım süresi  $11,200 \pm 2,292$  ay, medyan değeri 8 ay olarak saptandı. P53 düşük ve yüksek ekspresyon durumuna göre progresyonsuz sağkalımda ve genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (sırasıyla  $p=0,951$ ,  $p=0,844$ ).



Şekil 33: P53 ekspresyonuna göre progresyonsuz sağkalım analizi grafiği.



Şekil 34: P53 ekspresyonuna göre genel sağkalım analizi grafiği.

Tablo 29: P53 ekspresyon durumuna göre sağkalım analizi

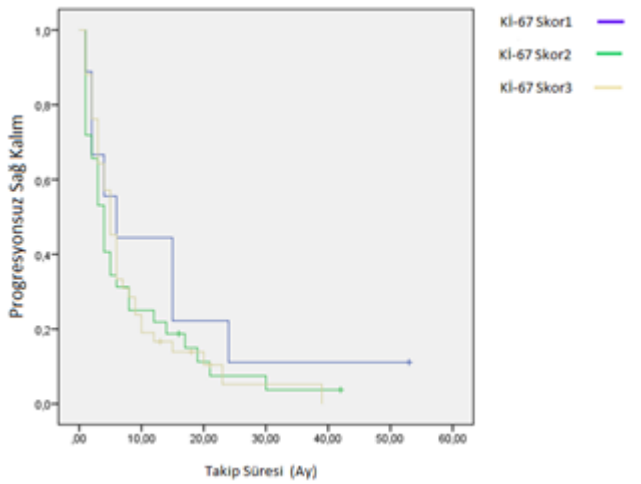
	N	Eksitus	Sağ	Sağkalım Oranı	OS Ortalaması	OS Medyan Değeri	PFS Ortalaması	PFS Medyan Değeri
P53 Skor1	34	31	3	%8,8	12,956±2,142	10	9,835±2,126	5
P53 Skor2	24	22	2	%8,3	10,905±2,497	6	6,417±1,334	4
P53 Skor 3	25	24	1	%4	11,2±2,298	8	8,920±2,321	4

### Ki-67'ye Göre Sağkalım Analizi

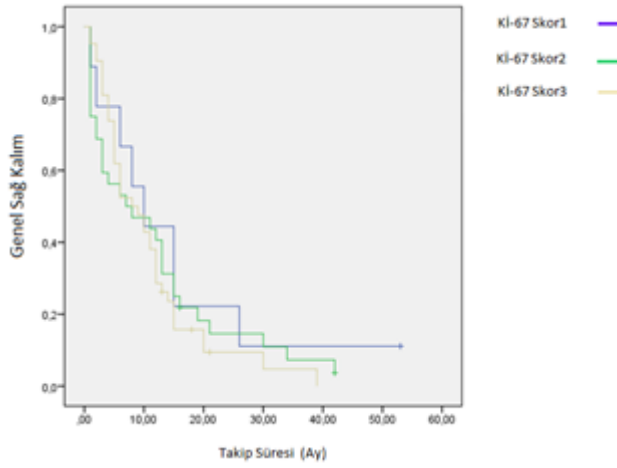
Ki-67 ekspresyon durumuna göre sağkalım analizi Tablo 30'da gösterildi. Ki-67'ye göre skor +1 saptanan 9 olgunun %11,1'i (n=1) yaşamaktaydı. Olguların %88,9'u (n=8) eksitus olmuştu. Ki-67 skor +2 saptanan 32 olgunun %6,3'ü (n=2) yaşamaktaydı. Olguların %93,7'si (n=30) eksitus olmuştu. Ki-67 skor +3 saptanan 42 olgunun %7,1'i (n=3) yaşamaktaydı. Olguların %92,9'u (n=39) eksitus olmuştu.

Ki-67 skor +1 saptanan olgularda ortalama progresyonsuz sağkalım süresi  $13,558 \pm 5,261$  ay, medyan değeri 6 ay, ki-67 skor +2 saptanan olgularda ortalama progresyonsuz sağkalım süresi  $7,931 \pm 1,786$  ay, medyan değeri 4 ay, ki-67 skor +3 saptanan olgularda ortalama progresyonsuz sağkalım süresi  $8,197 \pm 1,520$  ay, medyan değeri 5 ay olarak tespit edildi. Ki-67 'ye göre progresyonsuz sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ( $p=0,510$ ) (Şekil 35).

Ki-67 skor +1 saptanan olgularda ortalama genel sağkalım süresi  $15,111 \pm 5,073$  ay, medyan değeri 10 ay, ki-67 skor +2 saptanan olgularda ortalama genel sağkalım süresi  $11,667 \pm 2,220$  ay, medyan değeri 7 ay, ki-67 skor +3 saptanan olgularda ortalama genel sağkalım süresi  $10,793 \pm 1,496$  ay, medyan değeri 8 ay olarak tespit edildi. Ki-67 'ye göre genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ( $p=0,641$ ) (Şekil 36).



Şekil 35: Ki-67 ekspresyonuna göre progresyonsuz sağkalım analizi grafiği



**Şekil 36:** Ki-67 ekspresyonuna göre genel sağkalım analizi grafiği.

**Tablo 30:** Ki-67 ekspresyon durumuna göre sağkalım analizi.

	N	Eksitus	Sağ	Sağkalım Oranı	OS Ortalaması	OS Medyan Değeri	PFS Ortalaması	PFS Medyan Değeri
Kİ-67 Skor1	9	8	1	%11,1	15,111±5,073	10	13,558±5,261	6
Kİ-67 Skor2	32	30	2	%6,3	11,667±2,220	7	7,931±1,786	4
Kİ-67 Skor 3	42	39	3	%7,1	10,793±1,496	8	8,197±1,520	5

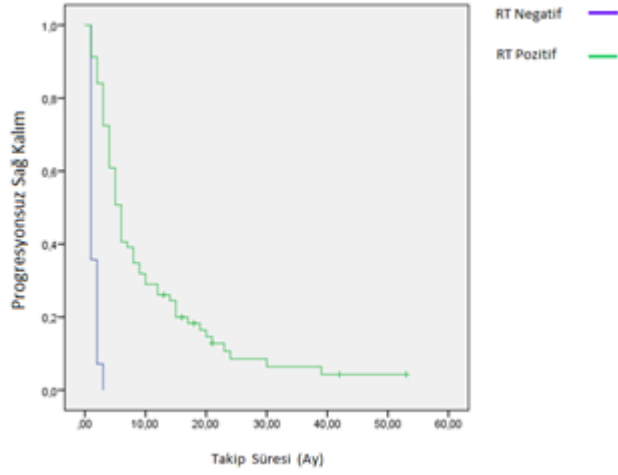
### **Radyoterapiye Göre Sağkalım Analizi**

Radyoterapi alma durumuna göre sağkalım analizi Tablo 31’de gösterildi. Radyoterapi almamış toplam 14 olgunun %100’ü eksitus olmuştu. Radyoterapi alan 69 olgunun %8,7’si (n=6) yaşamaktaydı. Olguların %91,3’ü (n=63) eksitus olmuştu.

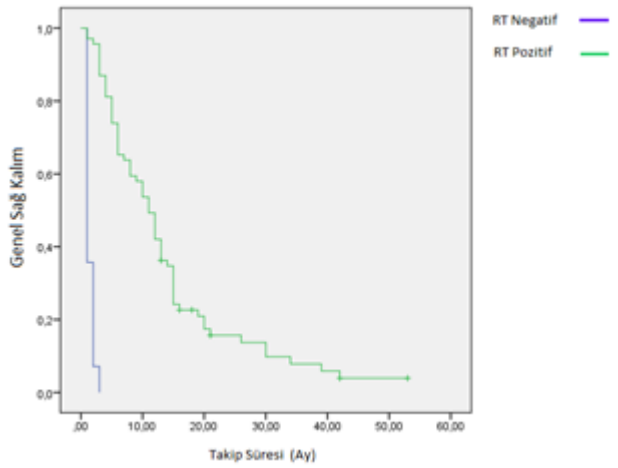
Radyoterapi almamış olgularda ortalama progresyonsuz sağkalım süresi 1,429±0,173 ay, medyan değeri 1 ay; radyoterapi almış olgularda 10,529±1,524ay,

medyan değeri 6 ay olarak saptandı. Radyoterapi alma durumuna göre progresyonsuz sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ( $p=0,000$ ) (Şekil 37).

Radyoterapi almamış olgularda ortalama genel sağkalım süresi  $1,429\pm 0,173$  ay, medyan değeri 1 ay; radyoterapi almış olgularda  $13,998\pm 1,518$  ay, medyan değeri 11 ay olarak saptandı. Radyoterapi alma durumuna göre genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ( $p=0,000$ ) (Şekil 38).



Şekil 37: Radyoterapi alma durumuna göre progresyonsuz sağkalım analizi grafiği



Şekil 38: Radyoterapi alma durumuna göre genel sağkalım analizi grafiği

**Tablo 31:** Radyoterapi alma durumuna göre sağkalım analizi

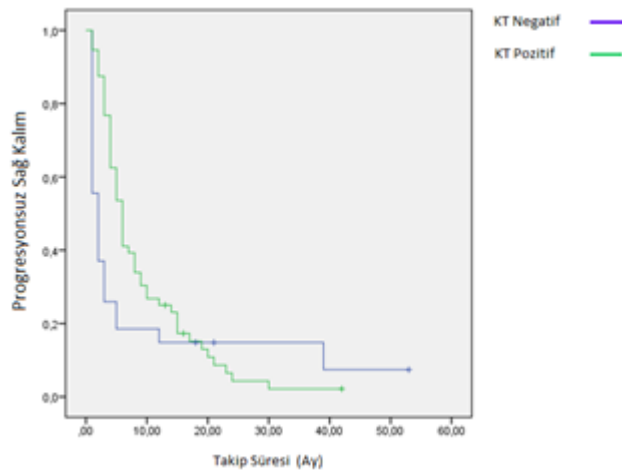
	N	Eksitus	Sağ	Sağkalım Oranı	OS Ortalaması	OS Medyan Değeri	PFS Ortalaması	PFS Medyan Değeri
RT Almış	69	63	6	%8,7	13,998±1,518	11	10,529±1,524	6
RT Almamış	14	14	–	–	1,429±0,173	1	1,429±0,173	1

### Kemoterapiye Göre Sağkalım Analizi

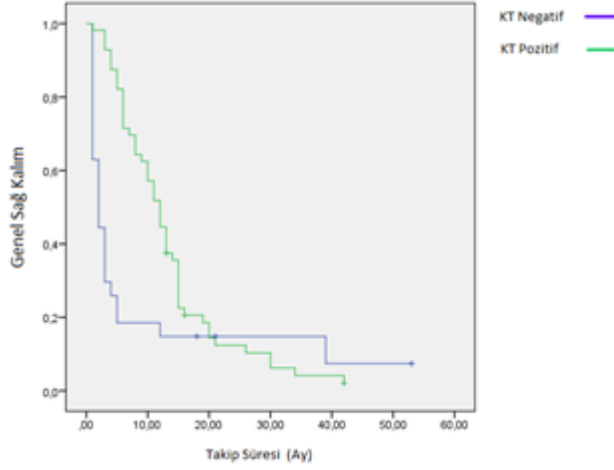
Kemoterapi alma durumuna göre sağkalım analizi Tablo 32’de gösterildi. Kemoterapi almamış toplam 27 olgunun %11,1’i (n=3) yaşamaktaydı. Olguların %88,9’u (n=24) eksitus olmuştu. Kemoterapi alan 56 olgunun %5,4’ü (n=3) yaşamaktaydı. Olguların %94,6’sı (n=53) eksitus olmuştu.

Kemoterapi almamış olgularda ortalama progresyonsuz sağkalım süresi 8,778±3,105 ay, medyan değeri 2 ay; kemoterapi almış olgularda 9,107±1,148 ay, medyan değeri 6 ay olarak saptandı. Kemoterapi alma durumuna göre progresyonsuz sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (p=0,079) (Şekil 39).

Kemoterapi almamış olgularda ortalama genel sağkalım süresi 8,963±3,091 ay, medyan değeri 2 ay; kemoterapi almış olgularda 13,317±1,286 ay, medyan değeri 12 ay olarak saptandı. Kemoterapi alma durumuna göre genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi (p=0,006) (Şekil 40).



**Şekil 39:** Kemoterapi alma durumuna göre progresyonsuz sağkalım analizi grafiği.



**Şekil 40:** Kemoterapi alma durumuna göre genel sağkalım analizi grafiği.

**Tablo 32:** Kemoterapi alma durumuna göre sağkalım analizi

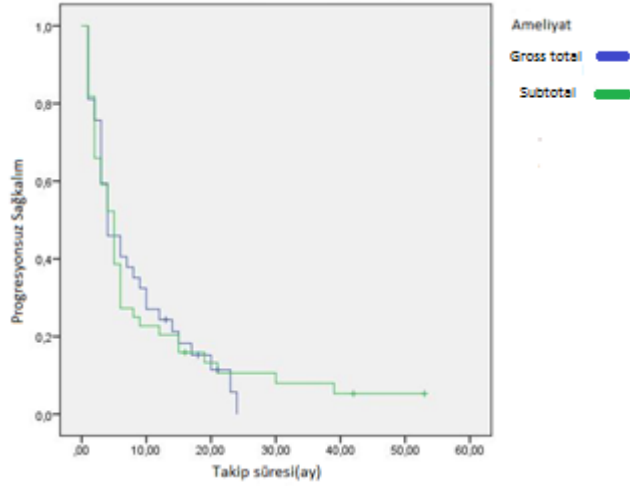
	N	Eksitus	Sağ	Sağkalım Oranı	OS Ortalaması	OS Medyan Değeri	PFS Ortalaması	PFS Medyan Değeri
KT Almış	56	53	3	%5,4	13,317±1,286	12	9,107±1,148	6
KT Almamış	27	24	3	%11,1	8,963±3,091	2	8,778±3,105	2

### Cerrahi Yönteme Göre Sağkalım Analizi

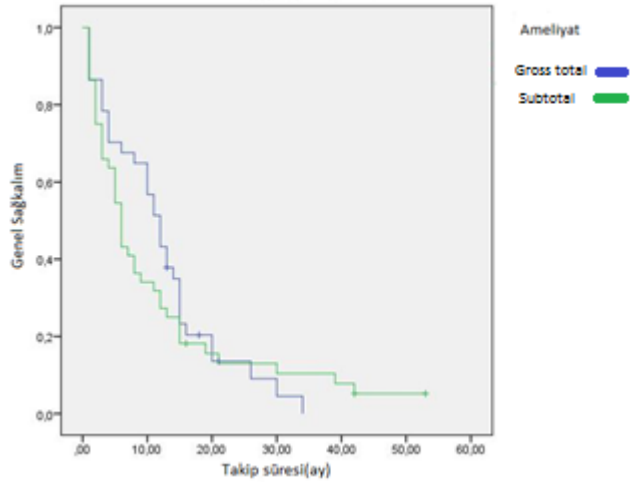
Cerrahi Yönteme göre sağkalım analizinde stereotaktik biyopsi yapılmış iki olgu sayı azlığından dolayı değerlendirme dışı bırakıldı. Cerrahi yönteme göre sağ kalım analizi Tablo 33’de gösterildi. Gross total rezeksiyon yapılmış toplam 37 olgunun %91,9’u (n=34) eksitus olmuştu. Subtotal rezeksiyon yapılmış toplam 44 olgunun %93,2’si (n=41) eksitus olmuştu.

Gross total rezeksiyon yapılmış olgularda ortalama progresyonsuz sağkalım süresi  $8,000 \pm 1,258$  ay, medyan değeri 4 ay; subtotal rezeksiyon yapılmış olgularda  $9,383 \pm 2,013$  ay, medyan değeri 5 ay olarak saptandı. Cerrahi yönteme göre progresyonsuz sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ( $p=0,983$ ) (Şekil 41).

Gross total rezeksiyon yapılmış olgularda ortalama genel sağkalım süresi 12,215±1,534 ay, medyan değeri 12 ay; subtotal rezeksiyon yapılmış olgularda 11,380± 2,093 ay, medyan değeri 6 ay olarak saptandı. Cerrahi yönleme göre genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (p=0,516) (Şekil 42).



Şekil 41: Cerrahi yönleme göre progresyonsuz sağkalım analizi grafiği.



Şekil 42: Cerrahi yönleme göre genel sağkalım analizi grafiği.



**Tablo 33:** Cerrahi yönteme göre sağkalım analizi.

	N	Eksitus	Sağ	Sağkalım Oranı	OS Ortalaması	OS Medyan Değeri	PFS Ortalaması	PFS Medyan Değeri
Gross total rezeksiyon	37	34	3	%8,1	12,215±1,534	12	8,000±1,258	4
Subtotal rezeksiyon	44	41	3	%6,8	11,380±2,093	6	9,383±2,013	5

## TARTIŞMA

Glioblastom, en yaygın görülen ve en malign beyin tümörüdür. Glioblastomun prognozu çok kötüdür ve hastaların çoğu tanıdan sonra bir yıl içerisinde yaşamını kaybeder (130). Glioblastom, primer ve sekonder olarak adlandırılan iki gruba ayrılır. Bu iki grup histolojik olarak birbirinden ayırt edilememektedir. İmmünohistokimyasal ve moleküler patoloji analizlerinden elde edilen bulgulara göre primer ve sekonder glioblastomun farklı yaş grubundaki hastalarda görüldüğü, farklı moleküler yollardan geliştiği, farklı genetik ekspresyon profili sergilediği ve radyoterapi ve kemoterapiye farklı cevap verdikleri görülmüştür (2). Primer glioblastom daha yaşlı hastalarda görülürken; sekonder glioblastom daha genç hastalarda görülür. Primer glioblastom öncesinde var olan prekürsör lezyondan gelişmez, 3 ay gibi kısa bir sürede de novo yolla oluşur; sekonder glioblastom daha düşük dereceli astrositik tümörden daha uzun süre içerisinde progresyonla gelişir (2, 44). Son yıllarda moleküler teknikler ile tanı ve prognozda önemli biyomarkırlar bulunmuştur. Bu markırlar gliomların patogenezi hakkında bilgi sağlamış ve yeni tedavi yaklaşımları için hedef haline gelmiştir (44). 2014 'de Haarlem'de gerçekleştirilen Uluslararası Nöropatoloji toplantısı ile genetik ve moleküler bilgilerin SSS tümörlerinin sınıflandırma klavuzunda kullanılması gerektiği kabul edilmiş ve "entegre tanı" kavramının tüm tümör tanımlamalarında uygulanması kararlaştırılmıştır. Entegre tanı histolojik tip, DSÖ derecesi ve moleküler değişiklikleri içeren bir tanı sistemidir (35). 2016 DSÖ sınıflaması ile bu moleküler parametreler sınıflandırılmada kullanılmaya başlanmıştır (3). Bu çalışma ile glioblastomda IDH1, ATRX mutasyon durumlarını ve prognostik açıdan etkilerini, WT-1, P53 ve Ki-67 ekspresyon durumlarını ve prognostik açıdan etkilerini değerlendirdik.

Lee ve ark.'nın yaptığı çalışmada glioblastom hastalarında ortalama yaş 58,8 (131), Montgomery ve ark.'nın yaptığı çalışmada ortalama yaş 57 (132), Combs ve ark.'nın yaptığı çalışmada ortalama yaş 56 (133) olarak tespit edilmiştir. Biz çalışmamızda 83 glioblastom olgusunda ortalama yaş 57,95 olarak literatürle uyumlu olarak tespit ettik.

Ohgaki ve ark.'nın yaptığı çalışmada glioblastom hastalarında erkek/kadın oranı 1.28 (42), Senhanji ve ark.'nın yaptığı çalışmada erkek/kadın oranı 1,5 (134),

Combs ve ark.'nın yaptığı çalışmada erkek/kadın oranı 1,4 (133) olarak tespit edilmiş ve erkeklerde daha sık izlenmiştir. Lee ve ark.'nın yaptığı çalışmada glioblastom hastalarında erkek/kadın oranı 1 olarak saptanmıştır. Erkek ve kadın olgu sayısı eşit olarak tespit edilmiştir (131). Montgomery ve ark.'nın yaptığı çalışmada erkek/kadın oranını 0,8 olarak tespit etmişlerdir, kadınlarda glioblastomu daha sık izlemişlerdir (132). Biz çalışmamızda 83 glioblastom olgusunda erkek/kadın oranını 1,02 olarak tespit ettik. Bizim olgularımızda erkek olgu sayısı kadın olgu sayısından 1 fazlaydı.

Çalışmalarda glioblastomların %90-95'ini primer glioblastomların oluşturduğu; %5-10 gibi az bir kısmını sekonder glioblastomların oluşturduğu bildirilmiştir (42, 45, 79, 116, 131). Bizim çalışmamız 83 olgudan oluşuyordu. Bizim olguların % 95,2'si primer glioblastom olgusu; 4'ü sekonder glioblastom olgusuydu ve geçmişte daha düşük dereceli astrositik tümör öyküsü bulunmaktaydı. Olgularımızın yaygınlığı literatürle uyumluluk göstermektedir.

Primer glioblastom, ortalama 62 yaşında ve genellikle 55 yaş üzerinde görülmektedir, sekonder glioblastom ise daha genç yaşlarda ortalama 44 yaşlarında görülmektedir (42, 45, 116, 131, 135). Bizim çalışmamızda primer glioblastom olgularında ortalama yaş 58,63; sekonder glioblastom olgularında ortalama yaş 44,5 olarak saptandı. Sekonder glioblastom hastalarını, primer glioblastom hastalarına göre daha genç saptadık. Yaş ortalamalarımız literatürle benzerlik göstermesine rağmen gruplara göre olguların yaş ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlemedik. Bunun nedeni sekonder glioblastom olgu sayımızın azlığından kaynaklı olması olabilir.

Literatürde primer glioblastomda erkek/kadın oranı 1.42; sekonder glioblastomda erkek/kadın oranı 1.05 olarak bulunmuştur (43, 116). Ohgaki ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada primer, sekonder grupların erkek/kadın oranını sırasıyla 1.33 ve 0.65 olarak bulmuşlar. Yaptıkları çalışmada sekonder grupta kadın hastaların erkek hastalardan fazla olduğunu saptamışlardır (42). Biz çalışmamızda primer glioblastomda erkek/kadın oranını 1,07; sekonder glioblastomda erkek/kadın oranı 0,33 olarak saptadık. Gruplara göre olguların cinsiyetlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık. Bizde çalışmamızda Ohgaki ve ark.'nın çalışmasına benzer olarak sekonder glioblastomda kadın hastaların erkek hastalardan daha fazla olduğunu erkek/kadın oranının literatüre göre daha düşük olduğunu gördük.

IDH geni sitrik asit siklusunda enzimlerden biri olan izositrat dehidrogenaz'ı kodlar (136). Çeşitli çalışmalarda DSÖ grade II ve III glial tümörlerde ( astrositom, oligodendrogliom, anaplastik astrositom) IDH1 gen mutasyonunun yaygın olduğu bildirilmiştir (8, 94, 117, 135, 137, 138). IDH1 mutasyonu primer glioblastomda son derece seyrek olarak izlenir (7, 8, 94, 135, 137, 138). IDH1 mutasyonu sekonder glioblastomda yaygın olarak görülür ve primer, sekonder glioblastom ayırımında kullanışlı bir markırdır. Nobusawa ve ark. IDH1 mutasyonun moleküler markır olarak kullanımının primer glioblastomdan sekonder glioblastomun ayırımında sensitivitesinin %73,3, spesifitesinin %96,3 olduğunu tespit etmişlerdir (116). IDH1 mutasyon tespiti, primer ve sekonder glioblastom ayırımında, hastaların prognozunu belirlemede, tedavinin yönetiminde önemlidir. Glioblastomda IDH mutasyon varlığı tespit edildikten sonra IDH mutasyonu tespiti için DNA sekanslama yöntemleri, floresans in situ hibridizasyon yöntemi(FISH), pyrosekans yöntemleri kullanılmıştır. FISH, pyrosekans ve direk sekanslama yöntemleri çok komplike, zaman alan, pahalı, özel laboratuvar ve deneyimli personel gerektiren yöntemlerdir (131). Ayrıca gliomlarda genellikle normal beyin parankimi ile karışık halde tümör hücreleri izlenir. DNA sekans yönteminin bu tümörlerde sensitivitesi tümöral doku ile normal dokunun oranına bağlıdır ve tümör dokusunun en az %20 ve daha fazla olması gerektiği bildirilmiştir (139). Bu nedenle cerrahi yapılamayan olgularda stereotaktik biyopsilerde IDH mutasyonu tespitinde DNA sekans yönteminin kullanılması zordur. İmmünohistokimyasal yöntemler ise çoğu patoloji laboratuvarında uygulanabilen, hızlı, ekonomik bir yöntemdir. Bu yöntemin kullanılabilmesi için özellikle IDH1 mutasyonu tespiti için bir antikör gereklidir. Gliomların az bir kısmında IDH2 mutasyonu izlenmektedir (8, 117). Yan ve ark.'nın yaptığı çalışmada IDH2 mutasyonunun diffüz gliomlar içinde daha yaygın olarak anaplastik oligodendrogliomlarda (%5) ve oligoastroitomlarda (%6) izlendiğini bildirmişlerdir (8). IDH1 mutasyonlarının tamamı 132. kodonda oluşur. Parsons ve ark.'nın yaptığı çalışmada 22 glioblastom olgusunda, Watanabe ve ark.'nın yaptığı çalışmada 130 glioblastom olgusunda, Nobusawa ve ark.'nın yaptığı çalışmada 407 glioblastom olgusunda IDH1 mutasyonlarının tamamını 132. aminoasit lokalizasyonunda saptamışlardır (7, 94, 116). Watanabe ve ark.'nın yaptığı çalışmada toplam 130 IDH1 mutasyonunun %91'inde, Nobusawa ve ark.'nın yaptığı çalışmada 407 glioblastom

olgusunun %83'ünde 132. Aminoasitte bulunan arjininin histidin ile yer değiştirdiğini bulmuşlardır (94,116). Yapılan diğer çalışmalarda da gliomlarda en sık görülen IDH1 mutasyonunun R132H mutasyonu olduğu bildirilmiştir (7, 8, 93, 94, 134, 135). R132H tip IDH1 mutasyonunu saptamak çoğu IDH- mutant gliomun tespit edilmesini sağlayacaktır. Bu amaçla glial tümörlerde tanıda immünohistokimyasal yöntemi kullanabilmek için R132H tipe spesifik antikor gelişmelerinde ilerlemeler kaydedilmiştir ve bu antikor Western blot yöntemleriyle karşılaştırılmış ve IDH1 R132H spesifik antikorun glial tümörlerde tümör sınıflamasında IDH1 mutasyon tespitinde kullanılmasının son derece yararlı olduğu tespit edilmiştir. Capper ve ark. 186 gliom olgusunda IDH1 mutasyonu için DNA sekans yöntemi ile immünohistokimyasal yöntemi karşılaştırmışlardır. R132H mutasyon spesifik antikor ile immünohistokimyasal yöntemin sensitivitesini %94, spesifitesini %100 olarak saptamışlardır. Sensitivitenin daha az saptanma nedeni R132H antikorunun diğer R132C, R132G ve R132S gibi diğer mutasyonları saptamamasıdır. DNA sekans gibi genetik analiz yöntemlerinde olan zorluk nedeniyle immünohistokimyasal yöntemin standart prosedürde kullanılabileceğini bildirmişlerdir. IDH1 mutasyonu için R132H spesifik antikorunun primer ve sekonder glioblastom ayırımında sensitivitesini %71, spesifitesini %96 olarak tespit etmişlerdir (140). Loussouarn ve ark.'nın yaptığı çalışmada IDH1-R132H antikorun tüm IDH mutasyonları için sensitivitesi %94, spesifitesi %100 olarak tespit etmişlerdir (141). Kurian ve ark.'nın yaptığı çalışmada yeterli doku varlığında İHK yöntem ile Sanger sekans yöntemi IDH1 R132H mutasyonu varlığında tamamen uyumlu olduğunu tespit etmişlerdir (142). Bu uyumlu sonuçlar nedeniyle bizde çalışmamızda son zamanlarda kullanılmaya başlanan IDH mutasyonu tespiti için IDH1R132 mutasyonuna spesifik antikor ile immünohistokimyasal yöntemi ve klon olarak çalışmalarda kullanılan H09 klonunu kullandık.

DNA sekans yönteminin kullanıldığı çalışmalarda Parsons ve ark. glioblastom olgularının %12'sinde (7), Nobusawa ve ark. glioblastom olgularının %8,8'inde (118), Senhaji ve ark. glioblastom olgularının %12.31'inde (134), Kurian ve ark. glioblastom olgularının %7'sinde (142) IDH1 mutasyonu tespit etmişlerdir. İmmünohistokimyasal yöntemin kullanıldığı çalışmalarda Popova ve ark. glioblastom olgularının %11'inde (129) Chaurasia ve ark. glioblastom olgularının

%10,4'ünde IDH1 mutasyonunu tespit etmişlerdir (15). Pekmezci ve ark.'nın yaptığı çalışmada DNA sekans ve IHK yöntemleri kullanmışlar ve 360 glioblastom olgusunun %14'ünde IDH mutasyonu izlemişlerdir (143). Bizde çalışmamızda 83 glioblastom hastasının %9,6'sında IDH1 ile mutasyon izledik. Yöntem olarak immünohistokimyasal yöntemi kullandık ve oranımız hem DNA sekans yöntemi hem de immünohistokimyasal yöntemle yapılan çalışmalarla uyum sağlamaktadır.

Watanebe ve ark.'nın DNA sekans yöntemi ile yaptığı çalışmada 321 gliom olgusu içinde primer glioblastom olgularının %5'inde, sekonder glioblastom olgularının %82'sinde IDH1 mutasyonu tespit etmişlerdir (94). Nobusawa ve ark.'nın DNA sekans yöntemini kullanarak yaptığı çalışmada 377 primer glioblastom olgusunun %3,7'sinde; 30 sekonder glioblastom olgusunun %73,3'ünde IDH1 mutasyonu tespit etmişlerdir (116). Lee ve ark.'nın immünohistokimyasal yöntemle yaptığı çalışmada 150 glioblastom hastasında primer grupta olguların %8,2'sinde; sekonder grupta olguların %100'ünde IDH1 mutasyonu tespit etmişlerdir (131). Capper ve ark.'nın beyin tümörlerinde immünohistokimyasal yöntemi kullanarak yaptığı çalışmada 56 primer glioblastom olgusunun %4'ünde; 7 sekonder glioblastom olgusunun %71,4'ünde IDH1 mutasyonu tespit etmişlerdir (140). Montgomery ve ark.'nın 36 glioblastom olgusunda immünohistokimyasal yöntem kullanarak yaptığı çalışmada olguların 35'i primer glioblastom, sadece 1'i (%3'ü) sekonder glioblastom olgusudur. IDH1 mutasyonu sekonder glioblastom olan sadece 1 olguda tespit edilmiştir. Primer glioblastom olgularında IDH1 mutasyonu tespit etmemişlerdir (132). Çalışmalar birbirleriyle uyumlu olup, primer glioblastom çalışmalarda %10'nun altında, sekonder glioblastom %70'in üzerinde tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda toplam 83 olgunun 4 tanesi sekonder glioblastom olgusuydu. Primer glioblastom olgularının %6,3'ünde; sekonder glioblastom olgularının %75'inde IDH mutasyonu tespit ettik. Primer ve sekonder grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptadık. Sekonder glioblastom olgularının sadece 1'inde IDH1 ile mutasyon izlemedik. Bu olgu IDH1 ile negatif olabileceği gibi negatifliği ameliyattan sonra dokunun uygun fiksatifte geç konması, kullanılan fiksatif derişiminin uygun düzeyde olmaması ve pH'ın yetersiz olması, dokunun fiksatifte fazla beklemesi, doku takibi sırasında şeffaflandırma işleminin yetersiz olması, parafinizasyon işleminde sıcaklığın 65°C 'nin üzerinde olması, kesit

işleminde sonra dokuların etüvde yüksek sıcaklıklarda ve uzun süre beklemesi gibi takip artefaktlarına bağlı da olabilir.

Sekonder glioblastom DSÖ grade II ve grade III gliomlardan progrese olur. Nobusawa ve ark.'nın yaptığı çalışmada IDH1 mutasyonundan yoksun sekonder glioblastomun anaplastik astrositomdan; IDH1 mutasyonu sergileyen sekonder glioblastomun ise diffüz astrositomdan geliştiğini bildirmişlerdir. Bu vakaların aslında primer glioblastom olgusu olup gönderilen materyalin eksikliğinden dolayı aslında var olan nekroz ve mikrovasküler proliferasyon alanlarının görülmemesi nedeniyle bu hastaya anaplastik astrositom tanısı konmuş olabileceğini bildirmişlerdir (116). Bizim çalışmamızda 1 olguda beyindeki lezyondan bize gönderilen ilk ameliyat materyalinde tümörde nekroz ve vasküler proliferasyon alanlarının izlenmemesi nedeniyle anaplastik astrositom tanısı almıştır ve 15 gün sonra aynı lezyondan ikinci gönderilen ameliyat materyalinde nekroz ve vasküler proliferasyon izlenmesi nedeniyle olgu glioblastom tanısı almıştır. Bu glioblastom olgusunun bize gönderilen ilk ameliyat materyali yetersizdi ve anaplastik astrositom tanısı koymamıza neden olmuştur. Gönderilen ameliyat materyalleri arasında daha uzun bir zaman dilimi olsaydı olgunun anaplastik astrositomdan gelişen bir sekonder glioblastom olgusu olduğunu düşünebilirdik. Bu olgu IDH1 mutasyonu taşııyordu ve olguyu primer glioblastom sınıfımız içerisinde ele aldık.

Ohgaki ve ark.'nın yaptığı çalışmada glioblastom tanısı aldıktan sonra tüm glioblastom hastalarının medyan yaşam süresini 4,9 ay olarak saptamışlardır (42). Stupp ve ark.'nın yaptığı çalışmada glioblastomlu sadece radyoterapi almış hastalarda cerrahi sonrası radyoterapiyle birlikte oral 75 mg Temozolomid ve adjuvan Temozolomid tedavisi almış hastaların sağkalımını incelemişler, sadece radyoterapi alan hastalarda medyan sağkalım süresini 12.1 ay; radyoterapi ve sonrasında oral 75 mg Temozolomid ve adjuvan Temozolomid tedavisi almış hastalarda medyan sağkalım süresini 14,6 ay olarak tespit etmişlerdir (4). Ohgaki ve ark.'nın yaptığı çalışmada total ya da subtotal cerrahiye giden hastalarda medyan yaşam süresi 7,9 ay; cerrahi yapılmayan hastalarda medyan yaşam süresini 2,5 ay bulmuşlardır ve sonuç olarak cerrahi yapılan hastaların yaşam süresinin daha uzun olduğunu saptamışlardır. Radyoterapi alan hastalarda medyan yaşam süresini 10 ay;

radıyoterapi almayan hastalarda medyan yaşam süresini 2 ay olarak bulmuşlardır ve sonuç olarak radyoterapi alan hastalarda yaşam süresini daha uzun saptamışlardır (2). Biz olgularımızda genel sağkalım oranlarını ve progresyonsuz sağkalım oranlarını inceledik. Genel sağkalım ortalamasını  $11,878 \pm 1,364$ , medyan değeri 8 ay; progresyonsuz sağkalım ortalamasını  $8,994 \pm 1,321$ , medyan değeri 5 ay olarak tespit ettik. Bizim olgularımızın %97,6'sı gross total ya da subtotal cerrahi operasyon geçirmişti. Sadece 2 olgudan tanı amaçlı stereotaktik biyopsi alınmıştı. Gross total ve subtotal cerrahi yöntemini progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımla karşılaştırdık ve istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edemedik. Bizim hastaların %67,5'i radyoterapi ve radyoterapi ile birlikte 75 mg/m<sup>2</sup> gün Temozolomid tedavisi ve adjuvan Temozolomid tedavisi almıştı. Hastaların %15,6'sı sadece radyoterapi ve birlikte 75 mg/m<sup>2</sup> gün Temozolomid tedavisi almıştır. Geri kalan 14 hasta ise cerrahi sonrası tedavi almamıştır. Radyoterapi almamış olgularda progresyonsuz sağkalım medyan değeri 1 ay; radyoterapi almış olgularda medyan değeri 6 ay olarak saptadık. Radyoterapi almamış olgularda genel sağkalım medyan değeri 1 ay; radyoterapi almış olgularda medyan değeri 11 ay olarak saptadık. Radyoterapi alma durumuna göre progresyonsuz sağkalımda ve genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit ettik. Biz de çalışmamızda radyoterapi alan hastalarda yaşam süresinin daha uzun olduğunu bulduk. Bizim olgularımızda adjuvan Temozolomid tedavisi almamış olgularda genel sağkalım medyan değeri 2 ay; adjuvan Temozolomid almış olgularda medyan değeri 12 aydı. Kemoterapi alma durumuna göre genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı farklılık izledik. Literatürle uyumlu olarak adjuvan Temozolomid tedavisi alan hastalarda ortalama genel sağkalım süremiz, medyan değerimiz daha uzundu.

Glioblastomda tedavi stratejilerinde, glioblastom gelişimde meydana gelen moleküler yollar çok önemlidir; bu nedenle hastaların tedavi stratejilerini belirleyebilmek için glioblastom tanısından sonra ilk aşama olguların primer mi sekonder mi olduğunu tespit etmektir (31). Primer ve sekonder glioblastomun EGFR tirozin kinaz inhibitörlerine (144), Anti-MMP'lara (145), promotor metilasyon durumuna göre (2) verdiği terapötik cevap çok farklıdır. Bu nedenle ilk olarak IDH mutasyonu tespiti yapılmalıdır. IDH mutasyonu ile MGMT genini içeren sitozin-fosfat-guanin adasının tamamında metilasyon gelişir. Bu metilasyon IDH



mutasyonu içeren tümörlerin kemoterapiye sensitivitelelerini arttırır ve artmış sağkalım sağlar (146). Çeşitli çalışmalarda IDH1 mutasyonunun iyi prognostik markır olduğu gösterilmiştir (7, 8, 10, 95, 116, 137). Yapılan bir çalışmada IDH1 mutasyonu içeren glioblastomun, IDH1 mutasyonu içermeyen anaplastik astrositomdan daha iyi prognozlu olduğu tespit edilmiştir (95). Parsons ve ark.'nın yaptığı çalışmada IDH1 mutasyonu ile prognoz arasında anlamlı bir ilişki izlemişlerdir. IDH-mutant tip glioblastomda medyan genel sağkalımı 3,8 yıl; IDH-wild tip glioblastomda medyan genel sağkalımı 1,1 yıl olarak saptamışlardır (7). Yan ve ark.'nın yaptığı çalışmada IDH1 ya da IDH2 mutasyonu taşıyan glioblastom olgularında medyan genel sağkalım süresini 31 ay, IDH wild-tip glioblastom olgularında medyan genel sağkalım süresini 15 ay olarak tespit etmişlerdir. (8) Nobusawa ve ark.'nın yaptığı çalışmada glioblastom hastalarında IDH1 mutasyonuna göre ortalama genel sağkalım sürelerini incelemişler ve IDH1 mutant hastalarda ortalama genel sağkalım süresini 27,1 ay; IDH-wild tip hastalarda 11,3 ay olarak tespit etmişlerdir (116). Combs ve ark.'nın primer glioblastom olgularında yaptığı çalışmada IDH1 mutasyonu olan hastalarda uzun genel sağkalım izlenmişlerdir ve genel sağkalımda anlamlı fark saptamışlardır; ancak IDH mutant primer glioblastomda, IDH wild tipe göre progresyonsuz sağkalımda anlamlı bir fark izlememişlerdir (133). Chaurasia ve ark.'nın 163 glioblastom olgusu ile yaptığı immünohistokimyasal çalışmada IDH1 mutasyonu olan hastalarda medyan progresyonsuz sağkalım 28,1 ay, medyan genel sağkalım 31,9 ay olarak saptanmıştır. IDH1 mutasyonun progresyonsuz sağkalıma ve genel sağkalıma etkisinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptamışlardır. IDH1 mutasyonun iyi prognostik faktör olduğunu tespit etmişlerdir (15). Pekmezci ve ark.'nın yaptığı çalışmada IDH-mutant glioblastomda ortalama sağkalım süresini 3,6 yıl; IDH-wild tip grupta ortalama sağkalım süresini 1,2 yıl olarak tespit etmişlerdir (143). Biz çalışmamızda IDH1 mutasyonu izlenen olgularda ortalama progresyonsuz sağkalım süresini 13,37 ay, medyan progresyonsuz sağkalım süresini 5 ay; IDH1 mutasyonu izlenmeyen olgularda ortalama progresyonsuz sağkalım süresini 8,25 ay, medyan sağkalım süresini 4 ay olarak saptadık. IDH1 mutasyonu olan olgularda ortalama progresyonsuz sağkalım daha uzun olmasına rağmen biz istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlemedik. IDH1 mutasyonu izlenen olgularda ortalama genel sağkalım

süresini 15,25 ay, medyan genel sağkalım süresini 11 ay; IDH1 mutasyonu izlenmeyen olgularda ortalama genel sağkalım süresini 11,29 ay, medyan genel sağkalım süresini 8 ay olarak saptadık. IDH1 mutasyonu olan olgularda ortalama genel sağkalım daha uzun olmasına rağmen biz istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlemedik. Genel olarak medyan değerleri literatüre göre daha az bulduk. Bunun nedeni bizim IDH1 mutasyonu saptadığımız hastalarda tedavinin yeterince yapılamaması yaşam süresinin daha kısa olmasına neden olmuş olabilir. IDH1 mutasyonu saptadığımız 8 hastanın 2'sine cerrahi tedavi uygulanmamış sadece biyopsi alınmıştır. Geri kalan 6 hastanın sadece 1'ine gross total rezeksiyon uygulanmış, 5'ine subtotal cerrahi uygulanmıştır. Hastalara yeterli cerrahi tedavinin yapılamaması sağkalım sürelerini azaltmış olabilir. Ayrıca IDH1 mutasyonu izlenen olgularımızın sayısının azlığından ve olgularımız arasında yaşayan hastalarımızın çok az sayıda olması da bizim istatistik sonuçlarımızın anlamlı çıkmamasına neden olmuş olabilir.

Ohgaki ve ark.'nın yaptığı çalışmada primer glioblastomda medyan sağkalım süresini 4,7 ay; sekonder glioblastomda medyan sağkalım süresini 7,8 ay olarak tespit etmişlerdir (42). Bizim çalışmamızda primer glioblastom olgularında medyan progresyonsuz sağkalım değerini 4 ay, medyan genel sağkalım değerini 8 ay; sekonder glioblastom olgularında medyan progresyonsuz sağkalım değerini 4 ay, medyan genel sağkalım değerini 13 ay olarak tespit ettik. Sekonder glioblastomlu hastalarda, primer glioblastomlu hastalara göre medyan sağkalım değerini daha uzun tespit ettik; ancak hem progresyonsuz sağkalımda hem de genel sağkalımda primer sekonder gruba göre anlamlı farklılık izlemedik. Sekonder glioblastom olgu sayımızın sadece 4 olgudan oluşması ve olgularımız arasında yaşayan hastalarımızın çok az sayıda olması anlamlı bir istatistiksel sonuç elde edememize neden olmuştur.

ATRX mutasyonu diffüz astrositomda sık olmasına rağmen, oligoastrositomda, oligodendrogliomda ve glioblastomda seyrek olarak izlenir (12, 147). Jiao ve ark.'nın yaptığı çalışmada ATRX mutasyonunu DNA sekans yöntemi ile değerlendirmişler ve astrositom olgularının %71'inde, oligoastrositom olgularının %68'inde, sekonder glioblastom olgularının %57'sinde, primer glioblastom olgularının %4'ünde, oligodendrogliyal tümör olgularının %14'ünde ATRX

mutasyonu saptamışlardır. ATRX mutasyonuna genellikle IDH1 ve TP53 mutasyonunun eşlik ettiğini bildirmişlerdir (12). ATRX mutasyon tespitinde sekanslama yöntemleri kullanılmıştır. Bu yöntemle ATRX gen mutasyonunu rutin tanısal prosedürde saptamak zordur ve ATRX protein ekspresyonunun immünohistokimyasal analizi ATRX gen mutasyonunu değerlendirmek için kullanılabilir. 2014'de gerçekleştirilen Haarlem toplantısında diffüz gliomlarda ATRX immünohistokimyasının gerekli olduğu bildirilmiştir (35). Bu amaçla sekans yöntemi ve immünohistokimyasal yöntemin uyumunu değerlendirmek için çalışmalar yapılmıştır. Ikemura ve ark.'nın immünohistokimyasal yöntemi kullanarak yaptığı çalışmada ATRX mutasyonu için immünohistokimyasal yöntemi, ATRX mutasyon durumunu bildiği 19 olguda karşılaştırmıştır ve uyumun %100 olduğunu tespit etmiştir (148). Yapılan diğer çalışmalarda da ATRX kaybının immünohistokimyasal değerlendirilmesinin ATRX mutasyonlarının çoğunluğunu yakaladığı ve gliomlarda immünohistokimyasal testin kullanımı son derece güvenilir ve sensitif olduğu bildirilmiştir (12, 97, 147, 149). ATRX mutasyonu immünohistokimyasal olarak ATRX ekspresyon kaybına neden olur (11, 13, 96, 97). Yapılan çalışmalarda gliomlarda ATRX immünohistokimyasında poliklonal antikolar kullanılmıştır (150, 151). Bizde çalışmamızda poliklonal antikolarla (HPA001906 klonu) immünohistokimyasal yöntemi kullandık.

Literatürde immünohistokimyasal yöntemin kullanıldığı az sayıda çalışma mevcuttur. İmmünohistokimyasal yöntemin kullanıldığı çalışmalarda Reuss ve ark. glioblastom olgularının %18'inde, Liu ve ark. glioblastom olgularının %26'sında, Chaurasia ve ark. glioblastom olgularının %15,3'ünde ATRX ekspresyon kaybı izlemişlerdir (13, 15, 152). Biz çalışmamızda toplam 83 olgunun %4,8'inde sadece 4 olguda ATRX ekspresyon kaybı tespit ettik ve ATRX mutasyonu var olarak değerlendirdik. Literatüre göre ATRX mutasyonu bizim olgularımızda daha az orandadır.

Cai ve ark.'nın astrositik tümörlerde immünohistokimyasal yöntem kullanarak yaptığı çalışmada primer glioblastom olgularının %12,1'inde ATRX mutasyonu tespit etmişlerdir (16). Shao ve ark.'nın astrositik tümörlerde immünohistokimyasal yöntem kullanarak yaptığı çalışmada primer glioblastom olguların %3,5'inde; sekonder glioblastom olguların %20'sinde ATRX mutasyonu tespit etmişlerdir (153).

Biz çalışmamızda primer glioblastom olgularımızın %1,3'ünde sadece 1 olguda ATRX mutasyonu tespit ettik. Sekonder glioblastom olgularımızın %75'inde 3 olguda ATRX mutasyonu tespit ettik. Primer ve sekonder glioblastomda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptadık. Biz literatürle uyumlu olarak sekonder glioblastomda primer glioblastoma göre ATRX mutasyonunu daha yaygın tespit ettik. Sekonder glioblastomda yüksek saptamamızın nedeni sadece 4 olguyla değerlendirme yapmamız ve sayı düşüklüğü nedeniyle 1 olgunun verisinin değişmesinin çok geniş aralıkta yüzdenin değişmesine neden olmasıdır.

Chaurasia ve ark.'nın 163 glioblastom olgusu ile yaptığı immünohistokimyasal çalışmada ATRX mutasyonu olan hastalarda medyan progresyonsuz sağkalım 25,9 ay, medyan genel sağkalım 32,9 ay olarak saptamışlardır. ATRX mutasyonun progresyonsuz sağkalıma ve genel sağkalıma etkisinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptamışlardır. ATRX mutasyonunun iyi prognostik faktör olduğunu tespit etmişlerdir (15). Cai ve ark.'nın astrositik tümörlerde immünohistokimyasal yöntem kullanarak yaptığı çalışmada ATRX mutasyonu olan astrositik tümörlerde progresyonsuz sağkalım, ATRX mutasyonu olmayan astrositik tümörlerden daha uzun olduğunu ve ATRX mutasyonunun iyi prognostik faktör olduğunu tespit etmişlerdir (16). Pekmezci ve ark.'nın yaptığı çalışmada IDH-mutasyonu olan glioblastom grubunun %69'unda ATRX mutasyonu tespit etmişlerdir. IDH-wild glioblastom grubunda ise olguların %4'ünde ATRX mutasyonu tespit etmişlerdir. IDH-mutant glioblastomda ATRX mutasyon durumu ile genel sağkalım arasında anlamlı bir ilişki izlememişlerdir. IDH-wild tip glioblastomda ise ATRX mutasyon durumu ile genel sağkalım arasında iyi prognostik faktör olarak anlamlı bir ilişki bulmuşlardır (143). Biz çalışmamızda ATRX mutasyonu izlenen olgularda ATRX mutasyonu izlenmeyen olgulara göre ortalama progresyonsuz sağkalımı ve genel sağkalımı inceledik. ATRX mutasyonu izlenen olgularda ortalama progresyonsuz sağkalımı 15,5 ay, medyan değerini 15 ay; ATRX mutasyonu izlenmeyen olgularda ortalama progresyonsuz sağkalımı 8,75 ay, medyan değerini 4 ay olarak tespit ettik. ATRX mutasyonun izlendiği olgularda progresyonsuz sağkalımı daha uzun saptadık; ancak olgularımızda progresyonsuz sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık. ATRX mutasyonu izlenen olgularda ortalama genel sağkalımı 17,25 ay, medyan değeri 15 ay; ATRX mutasyonu izlenmeyen olgularda

ortalama genel sağkalımı 11,66 ay, medyan değeri 8 ay olarak tespit ettik. ATRX mutasyonunun izlendiği olgularda genel sağkalımı daha uzun saptadık; ancak olgularımızda genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık. Olgularımızda genel ve progresyonsuz sağkalımda anlamlı fark olmama nedeni ATRX mutasyonu olgularımızın sayısının azlığı olabilir.

TP53 geni DNA hasarına karşı cevap, apoptoz, hücre differansiyasyonu, neovaskülarizasyon gibi hücresel olaylarda önemli rol oynayan bir proteini kodlar (154). TP53 mutasyonu gliomlarda erken dönemde ortaya çıkan, düşük grade diffüz astrositomların 2/3'ünde ilk tespit edilen genetik alterasyondur. Diffüz astrositomdan gelişen anaplastik astrositomda ve sekonder glioblastomda sıklığı diffüz astrositomla benzerdir (25, 155). Primer ve sekonder glioblastomun genetik olarak ayırımında sekonder glioblastom olgularında TP53 mutasyonu daha yaygın olarak izlenirken; primer glioblastomda EGFR amplifikasyonu ve PTEN mutasyonu daha yaygın olarak izlenir (2, 42). Ohgaki ve ark. primer glioblastom olgularının %28'inde; sekonder glioblastom olgularının %65'inde TP53 mutasyonu tespit etmişlerdir (42). TP53 mutasyonunun tespitinde daha rutin uygulanabilir bir yöntem olan p53 immünohistokimyası kullanılmaktadır. Wild tip p53 proteini hızlı turnover olur ve immünohistokimyasal olarak tespit edilemez. Mutant p53 proteini hücrelerde birikir ve immünohistokimyasal olarak pozitif sonuç verir (26).

Takamina ve ark. DNA sekans ve p53 İHK yöntemini kullanarak yaptığı çalışmada DNA sekans yöntemi ile primer glioblastom olgularının %38,7'sinde; sekonder glioblastom olgularının %66,7'sinde TP53 mutasyonu tespit etmişlerdir. Takami ve ark. p53 immünohistokimyasal yönteminde 40'lık büyütmeye tümör hücrelerinin %10'nundan fazlasında güçlü boyanma olmasını pozitif immünoreaktivite olarak değerlendirmişlerdir. İHK sonuçları ile DNA sekans sonuçlarını karşılaştırmışlar. 157 glioblastom olgusunun %35'inde p53'ü immünreaktif olarak saptamışlardır ve bu 55 olgunun %95'inde sekans yöntemi ile TP53 mutasyonu bulmuşlardır. P53 immünnegatif 102 olgunun %13'ünde sekans yöntemi ile TP53 mutasyonu izlemişlerdir. Sekans yöntemi ve İHK yöntem arasında %89 uyum ve %2,5 yanlış pozitiflik saptamışlardır. P53 immünoreaktifliğinin sensitivitesini %78,8, spesifitesini %96,7 olarak tespit etmişlerdir (156). Ikemura ve ark.'nın yaptığı çalışmada TP53 mutasyon durumunu bildiği 138 tümörde p53

immünohistokimyasal yöntemini karşılaştırmışlar. P53'ün %10'nun üzerinde tümör hücresinde güçlü pozitiflik göstermesini, p53 overekspresyonu olarak değerlendirmişlerdir. Bu cut off değeri TP53 mutasyonu için %84,8 sensitif, %80 spesifik olarak tespit etmişlerdir (148).

Bazı çalışmalarda TP53 mutasyon varlığı durumuna göre p53 immünoreaktivitesi daha yüksek saptanmıştır. P53 immünohistokimyası TP53 mutasyon varlığını net olarak yansıtmamaktadır. Son yirmi yılda yapılan bazı çalışmalarda gliomlarda TP53 mutasyonu ile p53 immünohistokimyası arasında uyumsuz sonuçlar bildirilmiştir. Bu çalışmalarda yanlış pozitiflik oranı %12,3 ile %45,2 arasında değişmektedir (157- 161).

Popova ve ark. ile Ogura ve ark.'nın immünohistokimyasal yöntemle yaptığı çalışmada p53 ile tümör hücrelerinde %10 ve üzerinde boyanmayı yüksek immünoreaktivite olarak değerlendirmişlerdir. Popova ve ark. glioblastom olgularının %41'inde p53 ile yüksek immünoreaktivite izlemişlerdir. Ogura ve ark. glioblastom olgularının %62'sinde p53 ile yüksek immünoreaktivite izlemişlerdir (127, 129) Lee ve ark.'nın yaptığı çalışmada da p53 ile tümör hücrelerinde %10 ve üzerinde boyanmayı yüksek immünoreaktivite olarak değerlendirmişlerdir. Glioblastom olgularının %49,3'ünde p53 ile yüksek immünoreaktivite izlemişlerdir. Primer glioblastom olgularının %48,6'sında; sekonder glioblastom olgularının %75'inde p53 ile yüksek immünoreaktivite izlemişlerdir (131). Chaurasia ve ark. p53 ile tümör hücrelerinde %30'un üzerinde boyanmayı yüksek immünoreaktivite olarak değerlendirmişlerdir ve TP53 mutasyonu var olarak kabul etmişlerdir. 163 glioblastom olgusunun %48,4'ünde p53 ekspresyonunu %30'un üzerinde tespit etmişlerdir ve TP53 mutasyonu var olarak kabul etmişlerdir (15). Montgomery ve ark. p53 ile tümör hücrelerinde %50 ve üzerinde boyanmayı yüksek immünoreaktivite olarak değerlendirmişlerdir. Yapılan çalışmada 36 glioblastom olgusunun %88'inde p53'ü %50 ve üzerinde tespit etmişlerdir (132). Biz çalışmamızda tüm glioblastom olgularının p53 ortalamasını %28,9 olarak saptadık. Olguların %59'unda p53 ekspresyonunu %10'nun üzerinde, olguların %30,1'inde %30'un üzerinde tespit ettik. Primer ve sekonder gruba göre değerlendirdiğimizde primer grupta olguların %58,2'sinde p53 %10'nun üzerinde; sekonder grupta olguların %75'inde p53 %10'nun üzerinde tespit edilmiştir. Biz cut off değeri %30

olarak alarak primer ve sekonder grubu karşılaştırdık. Primer grupta olguların %69,6'sının p53 ekspresyonu %30 ve altındaydı, düşük ekspresyon olarak değerlendirdik. Olguların %30,4'ünün p53 ekspresyonu %30'un üstündeydi ve yüksek ekspresyon olarak değerlendirdik. Sekonder grupta olguların %75'inin p53 ekspresyonu %30 ve altındaydı; olguların 1'inde p53 ekspresyonu %30'un üstündeydi. Bizde literatürle uyumlu bir şekilde p53 skorlamasında hem 3 skor yöntemi hem de düşük ve yüksek olarak iki skor kullandık; ancak primer ve sekonder gruba göre p53 ortalama yüzdesinde, p53 skorunda ve p53 ekspresyonunda istatistiksel olarak anlamlı fark izlemedik. Bunun nedeni sekonder grupta az sayıda olgumuzun olması olabilir.

Ishii ve ark. ile Okamoto ve ark.'nın yaptığı çalışmalarda düşük grade astrositik tümörlerde TP53 mutasyonunun varlığının malign progresyon ve kısa sağkalım ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir (162, 163). Peraud ve ark.'nın astrositom ve oligoastrositom olgularına yaptığı bir çalışmada TP53 mutasyonun progresyonsuz sağkalım üzerinde etkisini incelemişlerdir ve TP53 mutasyonu olan hastalarda kısa progresyonsuz sağkalım süresi izlemişlerdir. Fakat TP53 mutasyonu ile genel sağkalım arasında anlamlı bir sonuç saptamamışlardır (164).

TP53 mutasyonun glioblastomda prognoz üzerine etkisiyle ilgili çelişkili yayınlar mevcuttur. Yapılan bazı çalışmalarda TP53 mutasyonun prognoz ile ilişkisinin olmadığı bildirilmiştir (165, 166). Schmidt ve ark. ile Ohgaki ve ark.'nın yaptığı çalışmalarda TP53 mutasyonun glioblastomda iyi prognostik faktör olduğunu tespit etmişlerdir (42, 167).

Shao ve ark.'nın glioblastom olgularını da içeren astrositik tümörlerde immünohistokimiyayı kullanarak yaptığı çalışmada p53 overekspresyonu ile hastaların yaşam süresinde anlamlı bir fark izlememişlerdir. P53 birikimi ile birlikte ATRX mutasyonunun izlendiği olgularda, ATRX mutasyonunun izlenmediği olgulara göre daha uzun sağkalım izlemişlerdir; ancak yalnız p53 overekspresyonun ya da yalnız ATRX kaybının prognostik açıdan bir etkisi olmadığını tespit etmişlerdir (153). Chaurasia ve ark.'nın 163 glioblastom olgusu ile yaptığı immünohistokimyasal çalışmada p53 overekspresyonu olan hastalarda medyan progresyonsuz sağkalım 15,8 ay, medyan genel sağkalım 19,3 ay olarak

saptamışlardır. P53 overekspresyonu olmayan hastaların progresyonsuz sağkalımı, p53 overekspresyonu olan olgulara göre daha uzun tespit etmişlerdir ve anlamlı fark saptamışlardır, kötü prognostik faktör olarak bildirmişlerdir. P53 overekspresyonu olmayan hastaların genel sağkalımı p53 overekspresyonu olan olgulara göre daha uzun tespit etmişlerdir ve anlamlı fark saptamamışlardır (15). Montgomery ve ark.'nın yaptığı çalışmada yüksek p53 seviyelerinde daha kısa yaşam süresi izlemişlerdir ve kötü prognostik faktör olarak bildirmişlerdir (132). P53 ile progresyonsuz sağkalımı ve genel sağkalımı araştıran bazı çalışmalarda da p53 ekspresyonu ile yaşam süresi arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. (23, 127). Biz çalışmamızda Ogura ve ark. gibi p53 ile progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım arasında anlamlı fark izlemedik.

ATRX mutasyonu genellikle IDH1 ve TP53 mutasyonuna eşlik etmektedir (12). Cai ve ark.'nın astrositik tümörlerde immünohistokimyasal yöntem kullanarak yaptığı çalışmada IDH1 ile mutasyonun izlendiği 41 astrositik tümörün 34'ünde aynı zamanda ATRX mutasyonu tespit etmişlerdir. IDH1 mutasyonu izlenmeyen 74 astrositik tümörün 53'ünde ATRX ile mutasyon izlememişlerdir. ATRX mutasyonu ile IDH1 mutasyonu arasında güçlü bir ilişki saptamışlardır (16). Liu ve ark.'nın immünohistokimyasal yöntemi kullanarak yaptığı çalışmada ATRX mutasyonu saptanan 51 adult gliom olgusunun 47'sinde ya IDH1 ya da IDH2 mutasyonu saptamışlardır. Adult glioblastom olgularının %26'sında ATRX mutasyonu saptamışlar. IDH mutasyonu taşıyan 10 glioblastom olgusunun %80'inde ATRX mutasyonu da izlemişlerdir. IDH mutasyonu izlenmeyen 28 primer glioblastom olgusunun sadece 2 'sinde ATRX mutasyonu tespit etmişlerdir. IDH1 mutasyonu ile ATRX mutasyonu arasında glioblastom olgularında da anlamlı bir ilişki olduğunu tespit etmişlerdir (13) Ikemura ve ark. ile Shao ve ark.'nın yaptığı çalışmalarda da glioblastomda ATRX mutasyonu ile IDH1 mutasyonu birbiriyle ilişkili ve ilişkisini istatistiksel olarak anlamlı saptamışlardır. (148,153). Biz çalışmamızda 4 sekonder glioblastom olgumuzun %50'sinde hem IDH1 ile hem de ATRX ile mutasyon tespit ettik. Diğer iki olgunun 1'inde sadece ATRX mutasyonu, 1'inde sadece IDH1 mutasyonu izledik. Primer glioblastom olgularımızın 73 tanesinde hem IDH1 ile hem de ATRX ile mutasyon izlemedik. Geri kalan 6 olgunun 5'inde sadece IDH1



mutasyonu, 1'inde sadece ATRX mutasyonu tespit ettik. IDH1 mutasyon durumu ile ATRX mutasyon durumu arasında istatistiksel olarak orta derecede uyum tespit ettik.

Liu ve ark.'nın yaptığı çalışmada IDH1/2 mutant gliomlarda ATRX ve P53 mutasyonu arasında anlamlı bir ilişki tespit etmişlerdir. IDH-mutant 8 glioblastom olgusunun 6 'sında ATRX mutasyonu, 7'sinde p53 mutasyonu, 5'inde hem ATRX mutasyonu hem de P53 mutasyonu tespit etmişlerdir. Sonuç olarak diffüz gliomlarda ATRX mutasyonu, sadece IDH1/2 mutasyonu varlığı ile sadece p53 mutasyonu varlığı ile IDH1/2 ve p53 mutasyonu birlikte varlığı ile pozitif ilişki içerisinde tespit etmişlerdir (13). Shao ve ark.'nın astrositik tümörlerde immünohistokimyasal yöntemi kullanarak yaptığı çalışmada ATRX mutasyonunu p53 overekspresyonuna sahip astrositik tümörlerde, p53 ekspresyonu göstermeyen astrositik tümörlere göre daha yaygındır (153). Ikemura ve ark. glioblastomda ATRX mutasyonu ile TP53 mutasyonu ve p53 overekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki tespit etmemişlerdir (148). Biz çalışmamızda ATRX mutasyon durumu ile p53 skorunu ve p53 ortalama yüzdelerini karşılaştırdık. ATRX ile p53 arasında Ikemura ve ark.'nın çalışmasında olduğu gibi anlamlı bir sonuç elde etmedik. Bizim çalışmamızda az sayıda ATRX mutasyonu olan olgunun olması istatistiğin anlamsız çıkmasına neden olmuş olabilir.

Lee ve ark.'nın glioblastom olgularıyla yaptığı çalışmada IDH1 ile pozitif 16 olgunun %87,5'inde p53 ile de yüksek ekspresyon izlemişlerdir. IDH1 ile p53 arasında pozitif korelasyon tespit etmişlerdir (31). Parsons ve ark.'nın yaptığı çalışmada IDH-mutant hastaların %83'ünde TP53 mutasyonu saptamışlardır (7). Shao ve ark.'nın astrositik tümörlerde immünohistokimyayı kullanarak yaptığı çalışmada P53 ile IDH mutasyonu arasında anlamlı bir ilişki izlememişlerdir (153). Biz çalışmamızda IDH1 mutasyonu ile p53 ortalama yüzde değerlerini, skorunu ve düşük, yüksek olarak ekspresyonunu karşılaştırdık ve anlamlı bir sonuç elde etmedik; ancak IDH1 mutasyonu olan olgularda p53 ortalama yüzde değerini daha yüksek saptadık ve IDH1'i p53 düşük ve yüksek ekspresyonuyla karşılaştırdığımızda p değerini anlamlıya çok yakın 0,05 olarak saptadık. IDH1 pozitif olguların %62,5'inde p53 %30'un üzerindeydi. IDH1 negatif olguların ise %26,7'sinde p53 %30'un üzerindeydi. Bu verilere rağmen anlamlı farkın saptanamama nedeni IDH1 mutasyonuna sahip olgularımızın sayısının az olması olabilir.

WT1, p53 aracılı apoptozu inhibe eder, tümör hücre proliferasyonunu uyarır ve hücrenin yaşam süresini uzatır (168). Yapılan çalışmalarda WT1'in gliomagenizde rol oynadığı, astrositik tümörlerde WT1 overekspresyonu olduğu ve grade ile korele olduğu tespit edilmiştir (18, 19, 128, 169, 170). Schittenhelm ve ark.'nın 334 nöroepitelyal tümörle yaptığı çalışmada astrositik tümörler dışında ependimomlarda, oligodendroglial tümörlerde de WT1 ekspresyonu izlenmiştir (128). Schittenhelm ve ark.'nın yaptığı çalışmada WT1 ile normal beyin dokusunda ve reaktif gliozis olgularında WT1 ile ekspresyon izlenmemişlerdir (76). Bourne ve ark.'nın yaptığı çalışmada normal beyin dokusunda WT1 ile boyanma izlenmemişlerdir; reaktif gliozis olgularının %81,8'inde WT1 ekspresyonu saptamışlardır. WT1'in astrositik tümörlerden reaktif gliozis ayırımında güvenilir olmadığını bildirmişlerdir (105). Glioblastomda yüksek WT1 ekspresyonu izlenir (19, 104, 166, 167).

Schittenhelm ve ark.'nın 295 olgudan oluşan çalışmasında 105 glioblastom olgusunun 2 tanesinde WT1 ile pozitiflik izlenmemiştir ve olguların %98,1'inde WT1'i pozitif bulmuşlardır. Ayrıca olguların %63'ünde WT1 boyanması %20 ve üzerindedir. WT1'in cut off değeri 0 olarak değerlendirildiğinde astrositik neoplazilerin tanısında %100 spesifik ve %68 sensitif olduğunu tespit etmişlerdir (78). Bourne ve ark.'nın yaptığı çalışmada glioblastom olgularının hepsinde WT1 ekspresyonu izlenmiştir ve 38 olgunun 36'sında WT1 ekspresyonunu %20 ve üzerinde saptamışlardır (103). Bizde glioblastom olgularımızın tamamında WT1 ile ekspresyon izledik. Olgularımızın %96,4'ünde literatürle uyumlu olarak WT1 ile %20 ve üzerinde boyanma tespit ettik.

Hashiba ve ark.'nın yaptığı çalışmada 73 glial tümör içerisinde bütün yüksek grade gliomlarda WT1 ekspresyonunu yüksek saptamışlardır. Ki-67 proliferasyon indeksi ile WT1 protein skorunun korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir. Yüksek ki-67 proliferasyon indeksinde yüksek seviyelerde WT1 protein ekspresyonu izlenmiştir. WT1 protein ekspresyonunu heterojen olarak izlenmiştir. Perivasküler proliferasyonun olduğu alanlarda ve ki-67 ile yüksek proliferasyonun izlendiği alanlarda daha güçlü boyanma; nekroz alanları çevresinde, normal beyin dokusuna yakın tümör alanlarında daha zayıf boyanma izlenmiştir. Hücre proliferasyonunun yüksek olduğu alanlarda yüksek WT1 izlenmiştir Yüksek WT1

değerlerinin selüler proliferasyon kaynaklı olabileceğini bildirmişlerdir (18). Mahzouni ve ark.'nın yaptığı çalışmada ki-67 boyanma indeksi ile WT1 ekspresyon indeksini anlamlı pozitif korelasyon içinde bulmuşlardır (171). Chiba ve ark.'nın yaptığı çalışmada WT1 skoru ile ki-67 indeksi arasında anlamlı bir ilişki tespit etmemişlerdir (172). Bizde çalışmamızda Chiba ve ark. gibi WT1 ekspresyon skorunu ki-67 ekspresyon skoru ile korele ettik, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık.

Rauscher ve ark. ile Schwab ve ark.'nın yaptığı çalışmada WT1 ekspresyonunun astrositik tümörlerde kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Schwab ve ark.'nın çalışmasında WT1 ekspresyonunun IDH1 mutasyon varlığı ve ATRX kaybı ile anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir (173, 174). Yapılan bu çalışmalar grade I-IV tüm astrositik tümörlerde yapılmıştır. Grade arttıkça WT1 ekspresyonu artar ve glioblastomda en yüksek ekspresyona ulaşır. Bu çalışmalarda tüm grade'den olgu olduğu için, WT-1 ekspresyonunun en yüksek olduğu olgular glioblastom olgularıdır ve kötü prognozlu olan olgularda bu olgulardır. Sadece glioblastomda WT1 ekspresyonunu karşılaştıran bir çalışma yoktur. Biz çalışmamızda sadece glioblastom olgularında WT1 ekspresyonunu inceledik ve progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım değerlerinde anlamlı bir farklılık tespit etmedik.

Primer ve sekonder gruba göre WT1 ekspresyonunu karşılaştıran literatürde bir çalışmaya rastlamadık. Schwab ve ark.'nın çalışmasında WT1 ekspresyonunun IDH1 mutasyon varlığı ve ATRX kaybı ile anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir (174). Bu çalışma ile sekonder glioblastomda daha yaygın IDH1 mutasyonu ve ATRX mutasyonu izlenmesi nedeniyle sekonder glioblastomda WT-1 ekspresyonunun daha az olması gerekmektedir. Biz çalışmamızda primer glioblastomda WT1 ortalama yüzdesini %69,75; sekonder glioblastomda WT1 ortalama yüzdesini %41,25 primere göre daha düşük olarak tespit ettik. Primer glioblastom olgularının %88,6'sında WT1 boyanma yüzdesini %50'nin üzerinde izledik; sekonder glioblastom olgularının ise yarısında WT1 boyanma yüzdesini %50'nin üzerinde; yarısında %50'nin altında izledik. Primer ve sekonder gruba göre WT1 skorunda anlamlı farklılık saptadık.

Ki-67 proliferasyon indeksi tümör hücrelerinin proliferasyon markıdır ve tümörlerin malignensi derecesiyle ve hastaların prognozu ile korelasyon gösterir (175). Ki-67 proliferasyon indeksi astrositik tümörlerde tanıda da önemlidir (20, 21).

Literatürde çok sayıda çalışmada gliomlarda ki-67 proliferasyon indeksi ile grade arasında pozitif korelasyon izlenmiştir (16, 22, 23, 176-178). Stoyanov ve ark.'nın astrositik tümörlerden oluşan çalışmasında ki-67 ile tümör grade'i arasında anlamlı farklılık tespit etmemişlerdir. Stoyanov ve ark.'nın yaptığı çalışma ki-67 proliferasyon indeksiyle hastaların yaşam süresi ve grade arasında anlamlı farklılık olmaması diğer çalışmalarla çelişmektedir (179).

Ki-67 proliferasyon indeksi düşük grade ve yüksek grade astrositik tümörlerin ayırımında kullanılabilir. Ancak düşük grade tümörlerin reaktif astrositlerden ayırımında dikkatli olunmalıdır. Reaktif astrositler normal şartlar altında proliferatif aktivite sergilemezler, ki-67 ile boyanmazlar; ancak bazı non-neoplastik durumlarda ki-67 proliferasyon indeksi %1-5 olabilir (180).

Faria ve ark.'nın astrositik tümörlerde yaptığı çalışmada ki-67 proliferasyon indeksinin malign progresyonla artma eğiliminde olduğunu tespit etmişlerdir. Tümör içermeyen beyin dokularında ekspresyon izlememişlerdir. Ki-67 ortalama indeksini grade I astrositik tümörlerde %0,23, grade II astrositik tümörlerde % 1,43, grade III astrositik tümörlerde %5,28, grade IV astrositik tümörlerde %19,8 olarak tespit etmişlerdir. Grade IV tümörlerin, grade III tümörlerden ayırımında %8 cut off değerinin, grade III ile grade II tümörlerin ayırımında 1,5 cut off değerinin kullanılması gerektiğini bildirmişlerdir (22). Glioblastomda ortalama ki-67 proliferasyon indeksi değeri Rathi ve ark.'nın yaptığı çalışmada %20,54 (181); Hashiba ve ark.'nın yaptığı çalışmada %21,6 (18), Stoyanov ve ark.'nın yaptığı çalışmada %17,34 (179), Saha ve ark.'nın yaptığı çalışmada %21,5 (177), Bredel ve ark.'nın yaptığı çalışmada %29,8 (182)'dir. Arshad ve ark.'nın yaptığı çalışmada diğer çalışmalara göre daha düşük oranda glioblastomda ortalama ki-67 değeri %7,95 olarak tespit etmişlerdir (23). Biz çalışmamızda ortalama ki-67 değerini %34,3 olarak tespit ettik. Bizim sonuçlarımız literatüre göre daha yüksekti. Olguların %89,2'sinde ki-67 değerimiz %10 ve üzerindedir.

Literatürde primer ve sekonder glioblastomda ki-67 değerlerini karşılaştıran çalışmaya rastlamadık. Biz çalışmamızda primer glioblastomda ki-67 ortalama değerini %35,33; sekonder glioblastomda ki-67 ortalama değerini %14 olarak tespit ettik. Gruplara göre ki-67 ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark izledik. Ki-67 'yi üç skora böldüğümüzde primer glioblastom olgularının %53,2'sinde ki-67 değerini %30'un üzerinde, olguların %8,9'unda ki-67 değeri %10'un altında tespit ettik. Sekonder glioblastom olgularımızın ise %50'sinde ki-67 değerini %10'nun altında tespit ettik. %30'un üzerinde hiç olgu izlemedik. Gruplara göre ki-67 skorlamasında istatistiksel olarak anlamlı fark izledik. Biz primer glioblastom hastalarında sekonder glioblastom hastalarına göre ki-67 değerlerinin daha yüksek olduğunu tespit ettik.

Yapılan çalışmaların bir kısmında ki-67 proliferasyon indeksi ile yaşam süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Yüksek ki-67 değerinin kısa yaşam süresi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (16, 23, 177, 178). Ki-67 proliferasyon indeksi ile yaşam süresi arasında anlamlı ilişkinin izlenmediği çalışmalarda mevcuttur (179, 183-185).

Saha ve ark.'nın 54 farklı grade astrositomlardan oluşan çalışmasında olguların çoğunu %59,6'sını glioblastom olguları oluşturmaktadır. Ortalama değeri ki-67 değerinde (%21,5) yüksek, düşük olarak cut off değer almışlardır. Yüksek ki-67 ekspresyonu olan glioblastomlu olgularda ortalama sağkalımı 7,2 ay; düşük ki-67 ekspresyonu olan glioblastomlu olgularda ortalama sağkalımı 13,6 ay olarak tespit etmişlerdir. Yüksek ki-67 indeksinin daha kısa yaşam süresi ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (177). Biz çalışmamızda ki-67 değerlerini progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım süreleri ile karşılaştırdık. Ortalama progresyonsuz sağkalım süresi ki-67 skor 1 olgularda 13,55 ay, ki-67 skor 2 olgularda 7,93 ay, ki-67 skor 3 olgularda 8,19 ay olarak tespit ettik. Ortalama genel sağkalım süresi ki-67 skor 1 olgularda 15,1 ay, ki-67 skor 2 olgularda 11,6 ay, ki-67 skor 3 olgularda 10,7 ay olarak tespit ettik. Ki-67 proliferasyon indeksinin düşük olduğu skor 1 olgularda progresyonsuz ve genel sağkalımı skor 2 ve skor 3 'e göre daha uzun tespit ettik; ancak istatistiksel olarak progresyonsuz sağkalımda ve genel sağkalımda anlamlı bir fark tespit etmedik.

Bouvier-Labit ve ark.'nın 63 glioblastom olgusuyla yaptığı çalışmada p53 ve ki-67 değerlerinde pozitif korelasyon izlenmiştir (184). Biz çalışmamızda ki-67 ve p53 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon izlemedik.

Cai ve ark.'nın astrositik tümörlerde immünohistokimyasal yöntem kullanarak yaptığı çalışmada Ki-67'nin yüksek proliferasyonunu IDH1 negatif tümörlerde tespit etmişlerdir. Ki-67 yüksek ekspresyonu ile IDH1 negatifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit etmişlerdir (16). Biz de çalışmamızda IDH1 mutasyonu saptanan olgularda ki-67 ortalama yüzdesini %21,63, medyan değeri 22,5; IDH mutasyonu saptanmayan olgularda ki-67 ortalama yüzdesini %35,6, medyan değeri 40 olarak tespit ettik. IDH1 mutasyon durumu ile ortalama ki-67 yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit ettik. Bizde çalışmamızda IDH1 negatif olgularda ki-67 değerlerinde, IDH1 pozitif olgulara göre daha yüksek ekspresyon izledik.

Literatürde ATRX mutasyon durumuna göre ki-67 skorunu karşılaştıran bir çalışmaya rastlamadık. Bizim çalışmamızda ATRX mutasyon durumuna göre ki-67 ortalama yüzdesini ve ki-67 skorlamasını karşılaştırdık. ATRX mutasyonu izlenen olgularda izlenmeyen olgulara göre ortalama ki-67 değerini daha düşük saptadık ve istatistiksel olarak anlamlı fark tespit ettik. ATRX mutasyon durumu ile ki-67 skoru arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptadık. ATRX mutasyon varlığının düşük ki-67 ekspresyonu ile ilişkili olduğunu düşündük.

Literatürdeki çalışmalarda IDH1, ATRX, WT-1, ki-67 ve p53 ekspresyon değerlendirilmesinde glioblastom olgularının histopatolojik tiplerine göre değerlendirme yapılmamıştır. Dev hücreli glioblastomda olguların çoğunda TP53 mutasyonu olması nedeniyle yüksek p53 ekspresyonu izlenir (104). Bizim dev hücreli glioblastom olgumuzda p53'ü literatürle uyumlu olarak %80 tespit ettik. Wang ve ark.'nın oligodendrogliom alanları içeren gliomlarda yaptığı çalışmada 29 oligodendrogliom alanları içeren glioblastom olgusunun %31'inde IDH1 mutasyonu tespit etmişlerdir (61). Bizde 6 adet oligodendrogliom olgumuzun %16,7'sinde IDH1 mutasyonu tespit ettik. Yaptığımız çalışmada histopatolojik sınıflamaya göre karşılaştırdığımız parametrelerin hiçbirinde anlamlı farklılık izlemedik. Bunun

nedeni olgularımızda gliosarkom ve dev hücreli glioblastom olgularının sayısının çok az olmasıydı; bu sayılarla genelleme yapmak yanlış olurdu.

## SONUÇ

Primer glioblastom, sekonder glioblastoma göre daha yaşlı hastalarda izlenir.

Sekonder glioblastomda IDH mutasyonları yaygın olarak izlenirken; primer glioblastomda seyrekdir. IDH mutasyonu primer glioblastom olgularının %6,3'ünde; sekonder glioblastom olgularının %75'inde saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir. IDH mutasyonu primer ve sekonder glioblastom ayrımında kullanılabilir.

IDH mutasyonu içeren glioblastomda, IDH mutasyonu içermeyen glioblastoma göre daha uzun ortalama sağkalım süresi ve medyan değerler tespit edilmiştir; ancak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmemiştir.

Sekonder glioblastomda, ATRX mutasyonu yaygın olarak görülür; primer glioblastomda seyrekdir. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. ATRX mutasyonu primer ve sekonder glioblastom ayrımında kullanılabilir.

ATRX mutasyonu içeren glioblastomda, ATRX mutasyonu içermeyen glioblastoma göre daha uzun ortalama sağkalım süresi ve medyan değerler tespit edilmiştir; ancak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmemiştir.

Sekonder glioblastomda, primer glioblastoma göre p53 ekspresyonu daha yüksek oranda izlenmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

P53 ekspresyonu ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

IDH1 mutasyonu ile ATRX mutasyonu arasında orta derecede uyum saptanmıştır.

IDH1 mutasyonu içeren glioblastomda ki-67 ekspresyon değerleri IDH1 mutasyonu içermeyen glioblastoma göre düşük saptanmıştır.

ATRX mutasyonu içeren glioblastomda ki-67 ekspresyon değerleri ATRX mutasyonu içermeyen glioblastoma göre düşük saptanmıştır.

P53 ekspresyonu ile ki-67 ekspresyonu arasında ilişki saptanmamıştır.

Sekonder glioblastomda primer glioblastoma göre ki-67 ekspresyonunun düşük olduğu saptanmıştır. Ki-67 ekspresyonu primer ve sekonder glioblastom ayrımında bize yardımcı olabilir.



Ki-67 ekspresyonun düşük olduğu glioblastomda daha uzun sağkalım izlenmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

WT-1 ekspresyonu glioblastomda yüksek seviyelerde izlenir.

Sekonder glioblastomda primer glioblastoma göre WT1 ekspresyonu daha düşük saptanmıştır. WT1 ekspresyonu primer, sekonder glioblastom ayırımında bize yol gösterici bir markır olarak kullanılabilir.

WT-1 ekspresyonu ile ki-67 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki izlenmemiştir.

Glioblastomda WT-1 ekspresyon seviyesi ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Radyoterapi tedavisi almış glioblastom hastalarında daha uzun sağkalım saptanmıştır. Adjuvan kemoterapi tedavisi almış glioblastom hastalarında daha uzun sağkalım saptanmıştır. Radyoterapinin ve adjuvan kemoterapinin glioblastom hastalarında prognoz üzerinde etkisi açıktır.

Glioblastomda hastalara gross total cerrahi rezeksiyon ya da subtotal cerrahi rezeksiyon uygulanması arasında sağkalım açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir. Cerrahi rezeksiyonun şeklinin prognoz açısından yararı yoktur.

## KAYNAKLAR

- 1.Ohgaki H, Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005;64(6):479-89.
- 2.Ohgaki H, Kleihues P. Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma. *Am J Pathol* 2007;170:1445-53.
- 3.Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. World Health Organization classification of tumours of the Central Nervous System. International Agency for Research on Cancer Lyon, 2016:28-57.
- 4.Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009;10:459–466.
- 5.Masui K, Cloughesy TF, Mischel PS. Review: molecular pathology in adult high-grade gliomas: from molecular diagnostics to target therapies. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2012;38:271–291.
- 6.Aldape K, Zadeh G, Mansouri S, Reifenberger G, von Deimling A. Glioblastoma: pathology, molecular mechanisms and markers. *Acta Neuropathol* 2015;129:829–848.
- 7.Parsons DW, Jones S, Zhang X, Lin JC, Leary RJ, Angenendt P, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science* 2008;321:1807-1812.
- 8.Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *The New England Journal of Medicine* 2009;360(8):765-773.
- 9.Agarwal S, Sharma MC, Jha P, Pathak P, Suri V, Sarkar C et al. Comparative study of IDH1 mutations in gliomas by immunohistochemistry and DNA sequencing. *Neuro Oncol* 2013;15: 718-726.

- 10.Sanson M, Marie Y, Paris S, Idbaih A, Laffaire J, Ducray F, et al. Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27(25):4150-4154.
- 11.Jiao Y, Shi C, Edil BH, de Wilde RF, Klimstra DS, Maitra A, et al. DAXX/ATRX, MEN1 and Mtor pathway genes are frequently altered in pancreatic neuroendocrine tumours. *Science* 2011;331:1199-1203.
- 12.Jiao Y, Killela PJ, Reitman ZJ, Rasheed AB, Heaphy CM, de WILDE RF, et al. Frequent ATRX, CIC, FUBP1 and IDH1 mutations refine the classification of malignant gliomas. *Oncotarget* 2012;3:709–722.
- 13.Liu XY, Gerges N, Korshunov A, Sabha N, Khuong-Quang DA, Fontebasso AM, et al. Frequent ATRX mutations and loss of expression in adult diffuse astrocytic tumours carrying IDH1/IDH2 and TP53 mutations. *Acta Neuropathol* 2012;124:615-25.
- 14.Wiestler B, Capper D, Holland-Letz T, Korshunov A, von Deimling A, Pfister SM, et al. ATRX loss refines the classification of anaplastic gliomas and identifies a subgroup of IDH mutant astrocytic tumours with better prognosis. *Acta Neuropathol* 2013;126:443-51.
- 15.Chaurasia A, Park SH, Seo JW, Park CK. Immunohistochemical analysis of ATRX, IDH1 and p53 in glioblastoma and their correlations with patient survival. *J Korean Med Sci* 2016;31:1208-1214.
- 16.Cai J, Zhang C, Zhang W, Wang G, Yao K, Wang Z, et al. ATRX, IDH1-R132H and KI-67 immunohistochemistry as a classification scheme for astrocytic tumors. *Oncoscience* 2016;3:7-8.
- 17.Pritchard-Jones K. The Wilms tumour gene, WT-1, in normal and abnormal nephrogenesis. *Pediatr Nephrol* 1999;13:620-5.
- 18.Hashiba T, Izumoto S, Kagawa N, Suzuki T, Hashimoto N, Maruno M, et al. Expression of WT1 protein and correlation with cellular proliferation in glial tumors. *Neurol Med Chir.* 2007;47:165–70.
- 19.Oji Y, Suzuki T, Nakano Y, Maruno M, Nakatsuka S, Jomgeow T, et al. Overexpression of the Wilms' tumor gene WT1 in primary astrocytic tumors. *Cancer Sci.* 2004;95:822–7.

20. Johannessen A, Torp SH. The clinical value of Ki-67/MIB-1 labeling index in human astrocytomas. *Pathol Oncol Res.* 2006;12:143–7.
21. Prayson RA. The utility of MIB-1/Ki-67 immunostaining in the evaluation of central nervous system neoplasms. *Adv Anat Pathol.* 2005;12:144–8.
22. Faria MH, Gonçalves BP, do Patrocínio RM, de Moraes-Filho MO, Rabenhorst SH. Expression of Ki-67, Topoisomerase IIa and c-MYC in astrocytic tumors: Correlation with the histopathological grade and proliferative status. *Neuropathology* 2006;26,519-527.
23. Arshad H, Ahmad Z, Hasan SH. Gliomas: correlation of histologic grade, Ki-67 and p53 expression with patient survival. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2010;11:1637-40.
24. Bogler O, Huang HJ, Kleihues P, Cavenee WK. The p53 gene and its role in human brain tumors. *Glia* 1995;15:308-27.
25. Watanabe K, Tachibana O, Sata K, Yonekawa Y, Kleihues P, Ohgaki H. Overexpression of the EGF receptor and p53 mutations are mutually exclusive in the evolution of primary and secondary glioblastomas. *Brain Pathol.* 1996;6(3):217-23.
26. Linden M, Nathanson S, Zarbo R. Evaluation of anti-p53 antibody staining-quality-control and technical considerations. *Appl Immunohistochem* 1994;2:218-224.
27. Yıldırım M. Santral sinir sistemi anatomisi. Yıldırım M, Çev. Ed, 5. Baskı, İstanbul, Nobel yayınevi, 2004.
28. Snell RS. *Clinical Neuroanatomy.* 2010: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.
29. Ovalle WK, Nahirney PC, Netter Temel Histoloji, Müftüoğlu S, Kaymaz F, Atilla P, Çev. ED, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2009:101-131.
30. Mills SE, *Histology for Pathologists.* 2007: Lippincott Williams & Wilkins.
31. Kumar V, Abul K, Aster JC. Santral sinir sistemi. In: Frosch MP, Anthony DC, Girolami UD, eds. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease.* 9th Ed. Philadelphia 2015:1306-1307.
32. Sarkar C, Jain A, Suri V. Current concepts in the pathology and genetics of gliomas. *Indian Journal of Cancer* 2009;46(2):108-119.

33. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 2016;131(6):803-20.
34. Louis DN. The next step in brain tumor classification: “Let us now praise famous men”... or molecules? *Acta Neuropathol* 2012;124:761–762.
35. Louis DN, Perry A, Burger P, Ellison DW, Reifenberger G, von Deimling A, et al. International Society Of Neuropathology-Haarlem consensus guidelines for nervous system tumor classification and grading. *Brain Pathol* 2014;24:429–435.
36. Öngörü Ö, Söylemezoğlu F, Pekmezci M, Öz B, Tihan T. Glioblastom Teori ve Pratik. *Türkiye Klinikleri* 2016;2:10-21.
37. Ostrom QT, Gittleman H, Farah P, Ondracek A, Chen Y, Wolinsky Y, et al. CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in United States in 2006-2010. *Neuro Oncol* 2013;15(2):1-56.
38. Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, Deltour I, Fisher JL, Langer CE, et al. The epidemiology of glioma in adults: a “state of the science” review. *Neuro Oncol* 2014;16(7):896-913.
39. Ohgaki H, Kleihues P. Epidemiology and etiology of gliomas. *Acta Neuropathol* 2005;109(1):93-108.
40. Khurana VG, Teo C, Kundi M, Hardell L, Carlberg M. Cell phones and brain tumors: a review including the long-term epidemiological data. *Surgical neurology* 2009;72(3):205-14.
41. Adamson C, Kanu OO, Mehta AI, Di C, Lin N, Mattox AA, Bigner DD. Glioblastoma multiforme: a review of where we have been and where we are going. *Expert opinion on investigational drugs* 2009;18(8):1061-1083.
42. Ohgaki H, Dessen P, Jourde B, Horstmann S, Nishikawa T, Di Patre PL, et al. Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study. *Cancer Res* 2004;64(19):6892-9.
43. Lai A, Kharbanda S, Pope WB, Tran A, Solis OE, Peale F, et al. Evidence for sequenced molecular evolution of IDH-1 mutant glioblastoma from a distinct cell of origin. *J Clin Oncol* 2011;29(34):4482-90.

44. Wen PY, Kesari S. Malignant gliomas in adults. *N Engl J Med* 2008;359(5):492-507.
45. Ohgaki H, Kleihues P. The definition of primary and secondary glioblastoma. *Clin Cancer Res* 2013;19(4):764-72.
46. Janicek J, Liangge Hsu. Case report from RadPath Collection Brigham RAD Teaching File. Author(s): Milos Department of Radiology, Brigham and Women's Hospital Harvard Medical School, 1996.
47. Weingart J, Brem H. Brain Tumors and Cancers of the Central Nervous System. Neiderhuber JE. Current Therapy. First ED. Decker: Mosby- Year Book Inc 1993: 538-546.
48. Zagzag D, Esencay M, Mendez O, Yee H, Smirnova I, Huang Y, et al. Hypoxia and vascular endothelial growth factor-induced stromal cell-derived factor-1alpha/CXCR4 expression in glioblastomas: one plausible explanation of Scherer's structures. *Am J Pathol* 2008;173(2):545-60.
49. Hamilton JD, Rapp M, Schneiderhan T, Sabel M, Hayman A, Scherer A, et al. Glioblastoma multiforme metastasis outside the CNS: three case reports and possible mechanism of escape. *J Clin Oncol* 2014;32(22):80-4.
50. Burger PC, Scheithauer BW, Vogel FS. Surgical Pathology of the Nervous System and Its Coverings. 4th Ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2002;180-196.
51. Burger PC, Kleihues P. Cytologic composition of the untreated glioblastoma with implications for evaluation of needle biopsies. *Cancer* 1989;63(10):2014-23.
52. Fujisawa H, Kurrer M, Reis RM, Yonekawa Y, Kleihues P, Ohgaki H. Acquisition of the glioblastoma phenotype during astrocytoma progression is associated with loss of heterozygosity on 10q25-qter. *Am J Pathol* 1999;155(2):387-94.
53. Joseph NM, Philips J, Dahiya S, M Felicella M, Tihan T, Brat DJ, et al. Diagnostic implications of IDH-1-R132H and OLIG2 expression patterns in rare and challenging glioblastoma variants. 2013;26(3):315-26.

54. Perry A, Aldape KD, George DH, Burger PC. Small cell astrocytoma: an aggressive variant that is clinicopathologically and genetically distinct from anaplastic oligodendroglioma. *Cancer* 2004;101(10):2318-26.
55. Perry A, Miller CR, Gujrati M, Scheithauer BW, Zambrano SC, Jost SC, et al. Malignant gliomas with primitive neuroectodermal tumor-like components: a clinicopathologic and genetic study of 53 cases. *Brain Pathol* 2009;19(1):81-90.
56. Song X, Andrew Allen R, Terence Dunn S, Fung KM, Farmer P, Gandhi S, et al. Glioblastoma with PNET-like components has a higher frequency of isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) mutation and likely a better prognosis than primary glioblastoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2011;4(7):651-60.
57. Miller CR, Dunham CP, Scheithauer BW, Perry A. Significance of necrosis in grading of oligodendroglial neoplasms: a clinicopathologic and genetic study of newly diagnosed high-grade gliomas. *J Clin Oncol* 2006;24(34):5419-26.
58. He J, Mokhtari K, Sanson M, Marie Y, Kujas M, Huguet S, et al. Glioblastomas with an oligodendroglial component: a pathological and molecular study. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2001;60(9):863-71.
59. Miller CR, Perry A. Glioblastoma. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131(3):397-406.
60. Kraus JA, Lamszus K, Glesmann N, Beck M, Wolter M, Sabel M, et al. Molecular genetic alterations in glioblastomas with oligodendroglial component. *Acta Neuropathol* 2001;101(4):311-20.
61. Wang Y, Li S, Chen L, You G, Bao Z, Yan W, et al. Glioblastoma with an oligodendroglioma component: distinct clinical behavior, genetic alterations, and outcome. *Neuro Oncol* 2012;14(4):518-25.
62. Burger PC, Green SB. Patient age, histologic features, and length of survival in patients with glioblastoma multiforme. *Cancer* 1987;59(9):1617-25.
63. Geddes JF, Thom M, Robinson SF, Révész T. Granular cell change in astrocytic tumors. *Am J Surg Pathol* 1996;20(1):55-63.
64. Kepes JJ. Pleomorphic xanthoastrocytoma: the birth of a diagnosis and a concept. *Brain Pathol* 1993;3(3):269-74.

- 65.Mørk SJ, Rubinstein LJ, Kepes JJ, Perentes E, Uphoff DF. Patterns of epithelial metaplasia in malignant gliomas. II. Squamous differentiation of epithelial-like formations in gliosarcomas and glioblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 1988;47(2):101-18.
- 66.Kepes JJ, Fulling KH, Garcia JH. The clinical significance of “adenoid” formations of neoplastic astrocytes, imitating metastatic carcinoma, in gliosarcomas. A review of five cases. *Clin Neuropathol* 1982;1(4):139-50.
- 67.Jaros E, Perry RH, Adam L, Kelly PJ, Crawford PJ, Kalbag RM, et al. Prognostic implications of P53 protein, epidermal growth factor receptor, and Ki-67 labelling in brain tumours. *Br J Cancer* 1992;66(2):373-85.
- 68.Schröder R, Bien K, Kott R, Meyers I, Vössing R. The relationship between Ki-67 labeling and mitotic index in gliomas and meningiomas: demonstration of the variability of the intermitotic cycle time. *Acta Neuropathol* 1991;82(5):389-94.
- 69.Rong Y, Durden DL, Van Meir EG, Brat DJ. “Pseudopalisading” necrosis in glioblastoma: a familiar morphologic feature that links vascular pathology, hypoxia, and angiogenesis. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006;65(6):529-39.
- 70.Tohma Y, Gratas C, Van Meir EG, Desbaillets I, Tenan M, Tachibana O, et al. Necrogenesis and Fas/APO-1 (CD95) expression in primary (de novo) and secondary glioblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998;57(3):239-45.
- 71.Rossi ML, Jones NR, Candy E, Nicoll JA, Compton JS, Hughes JT, et al. The mononuclear cell infiltrate compared with survival in high-grade astrocytomas. *Acta Neuropathol* 1989;78(2):189-93.
- 72.Roggendorf W, Strupp S, Paulus W. Distribution and characterization of microglia/macrophages in human brain tumors. *Acta Neuropathol* 1996;92(3):288-93.
- 73.Ishizawa K, Komori T, Shimada S, Hirose T. Olig 2 and CD99 are useful negative markers for the diagnosis of brain tumors. *Clin Neuropathol*. 2008;27(3):118-28.
- 74.Arai H, Ikota H, Sugawara K, Nobusawa S, Hirato J, Nakazato Y. Nestin expression in brain tumors: its utility for pathological diagnosis and



- correlation with the prognosis of high-grade gliomas. *Brain Tumor Pathol* 2012;29(3):160-7.
- 75.Durmaz R, Vural M. Primer ve Sekonder Glioblastoma Multiforme Genetiği. *Türk Nöroşirürji Dergisi* 2007;17(2):80-90.
- 76.Schittenhelm J, Mittelbronn M, Nguyen T, Meyermann R, Beschorner R. WT-1 expression distinguishes astrocytic tumor cells from normal and reactive astrocytes. *Brain Pathology* 2008;18:344-353.
- 77.Rivera LA, Pelloski EC. Diagnostic and Prognostic Molecular Markers in Common Adult Gliomas. *Expert Rev Mol Diagn* 2010;10(5),637-649.
- 78.Capper D, Weissert S, Balss J, Habel A, Meyer J, Jäger D, et al. Characterization of R132H mutation-specific IDH1 antibody binding in brain tumours. *Brain Pathol* 2010;20:245-254.
- 79.Brat DJ, Verhaak RG, Aldape KD, Yung WK, Salama SR, Cooper LA, et al. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *N Engl J Med* 2015;372(26):2481-98.
- 80.Ichimura K, Schmidt EE, Miyakawa A, Goike HM, Collins VP. Distinct patterns of deletion on 10p and 10q suggest involvement of multiple tumor suppressor genes in the development of astrocytic gliomas of different malignancy grades. *Genes Chromosomes Cancer* 1998;22(1):9-15.
- 81.Biernat W, Huang H, Yokoo H, Kleihues P, Ohgaki H. Predominant expression of mutant EGFR (EGFRvIII) is rare in primary glioblastomas. *Brain Pathol* 2004;14(2):131-6.
- 82.Reis RM, Könü-Leblebicioğlu D, Lopes JM, Kleihues P, Ohgaki H. Genetic profile of gliosarcomas. *Am J Pathol* 2000;156:425-432.
- 83.Peraud A, Watanabe K, Schwechheimer K, Yonekawa Y, Kleihues P, Ohgaki H. Genetic profile of the giant cell glioblastoma. *Lab Invest* 1999;79:123-129.
- 84.Weller M, Wick W, Hegi ME, Stupp R, Tabatabai G. Should biomarkers be used to design personalized medicine for the treatment of glioblastoma? *Future Oncol* 2010; 6(9):1407-14.

85. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Nature* 2008;455(7216):1061-8.
86. Singh D, Chan JM, Zoppoli P, Niola F, Sullivan R, Castano A, et al. Transforming fusions of FGFR and TACC genes in human glioblastoma. *Science* 2012;337(6099):1231-5.
87. Tohma Y, Gratas C, Biernat W, Peraud A, Fukuda M, Yonekawa Y, et al. PTEN (MMAC1) mutations are frequent in primary glioblastomas (de novo) but not in secondary glioblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998;57(7):684-9.
88. Reifenberger G, Liu L, Ichimura K, Schmidt EE, Collins VP. Amplification and overexpression of the MDM-2 gene in a subset of human malignant gliomas without p53 mutations. *Cancer Res* 1993;53(12):2736-9.
89. Biernat W, Kleihues P, Yonekawa Y, Ohgaki H. Amplification and overexpression of MDM-2 in primary (de novo) glioblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997;56(2):180-5.
90. Nakamura M, Watanaba T, Klangby U, Asker C, Wiman K, Yonekawa Y, et al. P14ARF deletion and methylation in genetic pathways to glioblastomas. *Brain Pathol* 2001;11(2):159-68.
91. Nonoguchi N, Ohta T, Oh JE, Kim YH, Kleihues P, Ohgaki H. TERT promoter mutations in primary and secondary glioblastomas. *Acta Neuropathol* 2013;126(6):931-7.
92. Xu X, Zhao J, Xu Z, Peng B, Huang Q, Arnold E, Ding J. Structures of human cytosolic NADP- dependent isocitrate dehydrogenase reveal a novel self-regulatory mechanism of activity. *J Biol Chem* 2004;279(32):33946-33957.
93. Dang L, White DW, Gross S, Bennett BD, Bittinger MA, Driggers EM, et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. *Nature* 2009;462(7274):739-744.
94. Watanabe T, Nobusawa S, Kleihues P, Ohgaki H. IDH1 mutations are early events in the development of astrocytomas and oligodendrogliomas. *Am J Pathol* 2009;174(4):1149-53.

- 95.Hartmann C, Hentschel B, Wick W, Capper D, Felsberg J, Simon M, et al. Patients with IDH1 wild type anaplastic astrocytomas exhibit worse prognosis than IDH1-mutated glioblastomas, and IDH1 mutation status accounts for the unfavorable prognostic effect of higher age: implications for classification of gliomas. *Acta Neuropathologica* 2010;120(6):707-718.
- 96.Schwartzentruber J, Korshunov A, Liu XY, Jones DT, Pfaff E, Jacob K, et al. Driver mutations in histone H3.3 and chromatin remodelling genes in paediatric glioblastoma. *Nature* 2012;482:226-31.
- 97.Heaply CM, de Wilde RF, Jiao Y, Klein AP, Edil BH, Shi C, et al. Altered telomeres in tumours with ATRX and DAXX mutations. *Science* 2011;333(6041):425.
- 98.Appin CL, Brat DJ. Biomarker-driven diagnosis of diffuse gliomas. *Molecular Aspect of Medicine* 2015;45:87-96.
- 99.Mundlos S, Pelletier J, Darveau A, Bachmann M, Winterpacht A, Zabel B. Nuclear localization of the protein encoded by the Wilms' tumour gene WT1 in embryonic and adult tissues. *Development* 1993;119:1329-41.
- 100.Hewitt SM, Hamada S, McDonnell TJ, Rauscher FJ 3rd, Saunders GF. Regulation of the proto-oncogenes bcl-2 and c-myc by the Wilms' tumor suppressor gene WT1. *Cancer Res* 1995; 55: 5386-9.
- 101.Maheswaran S, Park S, Bernard A, Morris JF, Rauscher FJ 3rd, Hill DE, Haber DA. Physical and functional interaction between WT-1 and p53 proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:100-4.
- 102.Menssen HD, Bertelmann E, Bartelt S, Schmidt RA, Pecher G, Schramm K, Thiel E. Wilms' tumor gene(WT-1) expression in lung cancer, colon cancer and glioblastoma cell lines compared to freshly isolated tumor specimens. *J Cancer Res Clin Oncol* 2000;126:226-232.
- 103.Bourne TD, Elias WJ, Lopes MB, Mandell JW. WT1 is not a reliable marker to distinguish reactive from neoplastic astrocyte populations in the central nervous system. *Brain Pathol* 2010;20:1090-1095.
- 104.Kozak KR, Moody JS. Giant cell glioblastoma: a glioblastoma subtype with distinct epidemiology and superior prognosis. *Neuro Oncol* 2009;11(6):833-41.

105. Peraud A, Watanebe K, Plate KH, Yonekawa Y, Kleihues P, Ohgaki H. P53 mutations versus EGFR receptor expression in giant cell glioblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1997;56(11):1236-41.
106. Galanis E, Buckner JC, Dinapoli RP, Scheithauer BW, Jenkins RB, Wang CH, et al. Clinical outcome of gliosarcoma compared with glioblastoma multiforme: North Central Cancer Treatment Group results. *J Neurosurg* 1998;89(3):425-30.
107. Karremann M, Rausche U, Fleischhack G, Nathrath M, Pietsch T, Kramm CM, et al. Clinical and epidemiological characteristics of pediatric gliosarcomas. *J Neurooncol* 2010;97(2):257-65.
108. Mathews T, Moossy J. Gliomas containing bone and cartilage. *J Neuropathol Exp Neurol* 1974;33(3):456-71.
109. Khanna M, Siraj F, Chopra P, Bhalla S, Roy S. Gliosarcoma with prominent smooth muscle component (gliomyosarcoma) : a report of 10 cases. *Indian J Pathol Microbiol* 2011;54(1):51-4.
110. Kleinschmidt-DeMasters BK, Aisner DL, Birks DK, Foreman NK. Epithelioid GBMs show a high percentage of BRAF V600E mutation. *Am J Surg Pathol* 2013;37(5):685-98.
111. Broniscer A, Tatevossian RG, Sabin ND, Klimo P Jr, Dalton J, Lee R, et al. Clinical, radiological, histological and molecular characteristics of paediatric epithelioid glioblastoma. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2014;40(3):327-36.
112. Byeon SJ, Cho HJ, Baek HW, Park CK, Choi SH, Kim SH, et al. Rhabdoid glioblastoma is distinguishable from classical glioblastoma by cytogenetics and molecular genetics. *Hum Pathol* 2014;45(3):611-20.
113. Tanaka S, Nakada M, Nobusawa S, Suzuki SO, Sabit H, Miyashita K, et al. Epithelioid glioblastoma arising from pleomorphic xanthoastrocytoma with the BRAF V600E mutation. *Brain Tumor Pathol* 2014;31(3):172-6.
114. Kleinschmidt-Demaster BK, Aisner DL, Foreman NK. BRAF VE1 immunoreactivity patterns in epithelioid glioblastomas positive for BRAF V600E mutation. *Am J Surg Pathol* 2015;39(4):528-40.
115. Rodriguez FJ, Scheithauer BW, Giannini C, Bryant SC, Jenkins RB. Epithelial and pseudoepithelial differentiation in glioblastoma and

- gliosarcoma: a comparative morphologic and molecular genetic study. *Cancer* 2008;113(10):2779-89.
- 116.Nobusawa S, Watanabe T, Kleihues P, Ohgaki H. IDH1 mutations as molecular signature and predictive factor of secondary glioblastomas. *Clin Cancer Res* 2009;15(19):6002-7.
- 117.Hartmann C, Meyer J, Bals J, Capper D, Mueller W, Christians A, et al. Type and frequency of IDH1 and IDH2 mutations are related to astrocytic and oligodendroglial differentiation and age: a study of 1,010 diffuse gliomas. *Acta Neuropathol* 2009;118(4):469-74.
- 118.Levin VA, Leibel SA, Gutin PH. Neoplasms of the central nervous system. In: DeVita VT Jr, Hellmar S, Rosenberg SA, eds: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 6th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins 2001; 2100-60.
- 119.Omay SB, Vogelaum MA. Current concepts and newer developments in the treatment of malignant gliomas. *Indian Journal of Cancer* 2009;46(2):88-95.
- 120.Leibel SA, Scott CB, Loeffler JS. Contemporary Approaches to the treatment of Malignant Gliomas With Radiation Therapy. *Seminars in Oncology* 1994;21(2):198-21.
- 121.Smith KA, Ashby LS, Gonzalez LF, Brachman DG, Thomas T, Coons SW, et al. Prospective trial of gross-total resection with Gliadel wafers followed by early postoperative Gamma Knife radiosurgery and conformal fractionated radiotherapy as the initial treatment for patients with radiographically suspected, newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Journal of Neurosurgery, Supplement* 2008;109:106-17.
- 122.Weingart J, Brem H. Brain tumors and cancers of the central nervous system. Neiderhuber JE. *Current Therapy*. First Ed, Decker: Mosby-Year Book Inc 1993:538-546.
- 123.Stupp R, Gander M, Leyvraz S, Newlands E. Current and future developments in the use of temozolomide for the treatment of brain tumours. *Lancet Oncol* 2001;2:552-560.

124. Brock CS, Newlands ES, Wedge SR, Bower M, Evans H, Colquhoun I, et al. Phase I trial of temozolomide using an extended continuous oral schedule. *Cancer Res* 1998;58:4363-4367.
125. Tolcher AW, Gerson SL, Denis L, Geyer C, Hammond LA, Patnaik A, et al. Marked inactivation of O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase activity with protracted temozolomide schedules. *Br J Cancer* 2003;88:1004-1011.
126. Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E, Goodman SN, Hidalgo OF, Vanaclocha V, et al. Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *N Engl J Med* 2000;343:1350-1354.
127. Ogura R, Tsukamoto Y, Natsumeda M, Isogawa M, Aoki H, Kobayashi T, et al. Immunohistochemical profiles of IDH-1, MGMT and P53: Practical significance for prognostication of patients with diffuse gliomas. *Neuropathology* 2015;35(4):324-35.
128. Schittenhelm J, Beschoner R, Simon P, Tabatabai G, Herrmann C, Schlaszus H, et al. Diagnostic value of WT1 in neuroepithelial tumours. 2009; 35:69-81.)
129. Popova SN, Bergqvist M, Dimberg A, Edqvist P, Ekman S, Hesselager G, et al. Subtyping of gliomas of various WHO grades by the application of immunohistochemistry. *Histopathology* 2014,64; 365-379.
130. Kim YZ, Song YJ, Kim KU, Kim DC. MGMT gene promoter methylation analysis by pyrosequencing of brain tumour. *Korean J Pathol* 2011;45:455-62.
131. Lee KS, Choe G, Nam KH, Seo AN, Yun S, Kim KJ, et al. Immunohistochemical classification of primary and secondary glioblastomas. *The Korean Journal of Pathology* 2013;47:541-548.
132. Montgomery RM, Queiroz LS, Rogerio F. EGFR, p53, IDH1 and MDM2 immunohistochemical analysis in glioblastoma: therapeutic and prognostic correlation. *Arq Neuropsiquiatr* 2015;73:561-568.
133. Combs SE, Rieken S, Wick W, Abdollahi A, Deimling AV, Debus J, Hartmann C. Prognostic significance of IDH1 and MGMT in patients with

- glioblastoma: One step forward, and one step back? *Radiation Oncology* 2011;6:115.
- 134.Senhaji N, Louati S, Chbani L, El Fatemi H, Hammam N, Mikou K, et al. EGFR amplification and IDH mutations in glioblastoma patients of the northeast of Morocco. *BioMed Res Int*;2017:8045859.
- 135.İchimura K, Pearson DM, Kocalkowski S, Backlund LM, Chan R, Jones DT, et al. IDH-1 mutations are present in the majority of common adult gliomas but rare in primary glioblastomas. *Neuro Oncol* 2009;11(4):341-7.
- 136.Narahara K, Kimura S, Kikkawa K, Takahashi Y, Wakita Y, Kasari R, et al. Probable assignment of soluble isocitrate dehydrogenase (IDH1) to 2q33.3. *Hum Gent* 1985;71:37-40.
- 137.Balss J, Meyer J, Mueller W, Korshunov A, Hartmann C, von Deimling A. Analysis of the IDH1 codon 132 mutation in brain tumors. *Acta Neuropathol* 2008;116:597-602.
- 138.Bleeker FE, Lamba S, Leenstra S, Troost D, Hulsebos T, Vandertop WP, et al. IDH-1 mutations at residue p.R132 (IDH1(R132)) occur frequently in high-grade gliomas but not in the other solid tumors. *Hum Mutat* 2009; 30(1):7-11.
- 139.Arita H, Nairta Y, Matsushita Y, Fukushima S, Yoshida A, Takami H, et al. Development a robust and sensitive pyrosequencing assay for the detection of IDH1/2 mutations in gliomas. *Brain Tumor Pathol* 2015;32:22-30.
- 140.Capper D, Weissert S, Balss J, Habel A, Meyer J, Jager D, et al. Characterization of R132H mutation-specific IDH1 antibody binding in brain tumors. *Brain Pathology* 2010;20(1):245–54.
- 141.Loussouarn D, Le Loupp AG, Frenel JS, Leclair F, Von Deimling A, Aumont M, et al. Comparison of immunohistochemistry, DNA sequencing and allele-specific PCR for the detection of IDH1 mutations in gliomas. *Int J Oncol* 2012;40:2058-2062.
- 142.Kurian KM, Haynes HR, Crosby C, Hopkins K, Williams M. IDH mutation analysis in gliomas as a diagnostic and prognostic biomarker. *British Journal of Neurosurgery* 2013;27:442-445.

143. Pekmezci M, Rice T, Molinaro AM, Walsh KM, Decker PA, Hansen H, et al. Adult infiltrating gliomas with WHO 2016 integrated diagnosis: additional prognostic roles of ATRX and TERT. *Acta Neuropathol* 2017;133:1001-1016.
144. Mellingshoff IK, Wang MY, Vivanco I, Haas-Kogan DA, Zhu S, Dia EQ, et al. Molecular determinants of the response of glioblastomas to EGFR kinase inhibitors. *N Engl J Med* 2005;353:2012–2024.
145. Choe G, Park JK, Jouben-Steele L, Kremen TJ, Liao LM, Vinters HV, et al. Active matrix metalloproteinase 9 expression is associated with primary glioblastoma subtype. *Clin Cancer Res.* 2002;8:2894–2901.
146. Wang P, Wu J, Ma S, Zhang L, Yao J, Hoadley KA, et al. Oncometabolite D-2-hydroxyglutarate inhibits ALKBH DNA repair enzymes and sensitizes IDH mutant cells to alkylating agents. *Cell Rep* 2015;13(11):2353-2361.
147. Kannan K, Inagaki A, Silber J, Gorovets D, Zhang J, Kasthuber ER, et al. Whole-exome sequencing identifies ATRX mutation as a key molecular determinant in lower-grade glioma. *Oncotarget* 2012;3:1194–1203.
148. Ikemura M, Shibahara J, Mukasa A, Takayanagi S, Aihara K, Saito N, et al. Utility of ATRX immunohistochemistry in diagnosis of adult diffuse gliomas. *Histopathology* 2016;69:260-267.
149. Brandner S, von Deimling A. Diagnostic, prognostic and predictive relevance of molecular markers in gliomas. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2015;130(3):407-17.
150. Reuss DE, Sahm F, Schrimpf D, Wiestler B, Capper D, Koelsche C et al. ATRX and IDH1-R132H immunohistochemistry with subsequent copy number analysis and IDH sequencing as a basis for an ‘integrated’ diagnostic approach for adult astrocytoma, oligodendroglioma and glioblastoma. *Acta Neuropathol* 2015; 129:133-146.
151. Nguyen DN, Heaphy CM, de Wilde RF, Orr BA, Odia Y, Eberhart CG, et al. Molecular and morphologic correlates of the alternative lengthening of telomeres phenotype in high-grade astrocytomas. *Brain Pathol* 2013;23:237-243.



152. Reuss DE, Sahm F, Schrimpf D, Wiestler B, Capper D, Koelsche C et al. ATRX and IDH1-R132H immunohistochemistry with subsequent copy number analysis and IDH sequencing as a basis for an ‘integrated’ diagnostic approach for adult astrocytoma, oligodendroglioma and glioblastoma. *Acta Neuropathol* 2015;129:133-146.
153. Shao LW, Pan Yi, Qi XL, Li YX, Ma XL, Yi WN, Zhang J. ATRX loss in adult supratentorial diffuse astrocytomas correlates with p53 over expression and IDH1 mutation and predicts better outcome in p53 accumulated patients. *Histol Histopathol* 2016;1:103-14.
154. Bogler O, Huang HJ, Kleihues P, Cavenee WK. The p53 gene and its role in human brain tumors. *Glia* 1995;15:308-27.
155. Watanabe K, Sato K, Biernat W, Tachibana O, von Ammon K, Ogata N, et al. Incidence and timing of p53 mutations during astrocytoma progression in patients with multiple biopsies. *Clin Cancer Res* 1997;3:523–530.
156. Takami H, Yoshida A, Fukushima S. Revisiting TP53 mutations and immunohistochemistry – a comparative study in 157 diffuse gliomas. *Brain Pathol* 2015;25:256-265.
157. Hagel C, Laking G, Laas R, Scheil S, Jung R, Milde-Langosch K, Stavrou DK. Demonstration of p53 protein and TP53 gene mutations in oligodendrogliomas. *Eur J Cancer* 1996;32A:2242–2248.
158. Koga H, Zhang S, Kumanishi T, Washiyama K, Ichikawa T, Tanaka R, Mukawa J. Analysis of p53 gene mutations in low- and high-grade astrocytomas by polymerase chain reaction-assisted single-strand conformation polymorphism and immunohistochemistry. *Acta Neuropathol* 1994;87:225–232.
159. Lang FF, Miller DC, Pisharody S, Koslow M, Newcomb EW. High frequency of p53 protein accumulation without p53 gene mutation in human juvenile pilocytic, low grade and anaplastic astrocytomas. *Oncogene* 1994;9:949–954.
160. Newcomb EW, Madonia WJ, Pisharody S, Lang FF, Koslow M, Miller DC. A correlative study of p53 protein alteration and p53 gene mutation in glioblastoma multiforme. *Brain Pathol* 1993;3:229–235.

161. Watanabe K, Sato K, Biernat W, Tachibana O, von Ammon K, Ogata N et al. Incidence and timing of p53 mutations during astrocytoma progression in patients with multiple biopsies. *Clin Cancer Res* 1997;3:523–530.
162. Ishii N, Tada M, Hamou MF, Janzer RC, Meagler-Villemure K, Wiestler OD, et al. Cells with TP53 mutations in low grade astrocytic tumors evolve clonally to malignancy and are an unfavorable prognostic factor. *Oncogene* 1999;18:5870-8.
163. Okamoto Y, Di Patre PL, Burkhard C, Horstmann S, Jourde B, Fahey M, et al. Population-based study on incidence, survival rates and genetic alterations of low-grade astrocytomas and oligodendrogliomas. *Acta Neuropathol* 2004;108:49-56.
164. Peraud A, Kreth FW, Wiestler OD, Kleihues P, Reulen HJ. Prognostic impact of TP53 mutations and P53 protein overexpression in supratentorial WHO grade II astrocytomas and oligoastrocytomas. *Clin Cancer Res* 2002; 8:1117-24.
165. Simmons ML, Lamborn KR, Takahashi M, Chen P, Israel MA, Berger MS, et al. Analysis of complex relationships between age, p53, epidermal growth factor receptor, and survival in glioblastoma patients. *Cancer Res* 2001;61:1122-8.
166. Smith JS, Tachibana I, Passe SM, Huntley BK, Boreli TJ, Iturria N, et al. PTEN mutation, EGFR amplification, and outcome in patients with anaplastic astrocytoma and glioblastoma multiforme. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1246-56.
167. Schmidt MC, Antweiler S, Urban N, Mueller W, Kuklik A, Meyer-Puttlitz B, et al. Impact of genotype and morphology on the prognosis of glioblastoma. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002;61:321-8.
168. Clark AJ, Dos Santos WG, McCready J, Chen MY, Van Meter TE, Ware JL, et al. Wilms tumor 1 expression in malignant gliomas and correlation of 1 KTS isoforms with p53 status. *J Neurosurg* 2007;107:586-592.
169. Nakahara Y, Okamoto H, Mineta T, Tabuchi K. Expression of the Wilms' tumor gene product WT1 in glioblastomas and medulloblastomas. *Brain Tumor Pathol* 2004;21:113–6.

170. Rushing EJ, Sandberg GD, Horkayne-Szakaly I. High-grade astrocytomas show increased Nestin and Wilms's Tumor Gene(WT1) protein expression. *International Journal of Surgical Pathology* 2010;18(4):255-259.
171. Mahzouni P, Meghdadi Z. WT1 protein expression in astrocytic tumors and its relationship with cellular proliferation index. *Advanced Biomedical Research* 2013;2:33.
172. Chiba Y, Hashimoto N, Tsuboi A, Rabo C, Oka Y, Kinoshita M, et al. Prognostic value of WT1 protein expression level and MIB-1 staining index as predictor of response to WT1 immunotherapy in glioblastoma patients. *Brain Tumor Pathol* 2010;1:29-34.
173. Rauscher J, Berchorner R, Gierke M, Bisdas S, Braun C, Ebner FH, Schittenhelm J. WT1 expression increases with malignancy and indicates unfavourable outcome in astrocytoma. *J Clin Pathol* 2014;67:556-561.
174. Schwab DE, Lepski G, Borchers C, Trautmann K, Paulsen F, Schittenhelm J. Immunohistochemical comparative analysis of GFAP, MAP-2, NOGO-A, OLIG-2 and WT-1 expression in WHO 2016 classified neuroepithelial tumours and their prognostic value. *Pathology Research and Practice* 2017;pii:S0344-0338(17)30867-1.
175. Thangarajah F, Enninga I, Malter W, Hamacher S, Markiefka B, Richters L, et al. A retrospective analysis of Ki-67 index and its prognostic significance in over 800 primary breast cancer cases. *Anticancer Res* 2017;37:1957-64.
176. Schiffer D, Cavalla P, Migheli A, Chio A, Giordana MT, Marino S, Attanasio A. Apoptosis and cell proliferation in human neuroepithelial tumors. *Neurosci Lett* 1995;195:81-84.
177. Saha R, Chatterjee U, Mandal S, Saha K, Chatterjee S, Ghosh SN. Expression of phosphatase and tensin homolog, epidermal growth factor receptor, and Ki-67 in astrocytoma: a prospective study in a tertiary care hospital. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2014;2:149-55.
178. Kayaselçuk F, Zorludemir S, Gümürdühü D, Zeren H, Erman T. PCNA and Ki-67 in central nervous system tumors: correlation with the histological type and grade. *J Neurooncol* 2002;57:115-21.

- 179.Stoyanov GS, Dzhenkov DL, Kitanova M, Donev IS, Ghenev P. Correlation between ki-67 index, World Health Organization grade and patient survival in glial tumors with astrocytic differentiation. *Cureus* 2017;9(6):e1396.
- 180.Colodner KJ, Montana RA, Anthony DC, Folkerth RD, De Girolami U and Feany MB. Proliferative potential of human astrocytes. *J. Neuropathol Exp Neurol* 2005;64:163-169.
- 181.Rathi KR, Radotra BD, Khosla VK. Proliferative index in astrocytic tumours. *Indian J Pathol Microbiol* 2007;50(4):754-8.
- 182.Bredel M, Piribauer M, Marosi C, et al. High expression of DNA topoisomerase IIalpha and Ki-67 antigen is associated with prolonged survival in glioblastoma patients. *Eur J Cancer* 2002;38:1343-47.
- 183.Persson A, Englund E. Different assessments of immunohistochemically stained Ki-67 and Htert in glioblastoma multiforme yield variable results: a study with reference to survival prognosis. *Clin Neuropathol* 2008;27:224-33.
- 184.Bouvier-Labit C, Chinot O, Ochi C, Gambarelli D, Dufour H, Figarella-Branger D. Prognostic significance of Ki-67, p53 and epidermal growth factor receptor immunostaining in human glioblastomas. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 1998;24:381-388.
- 185.Moskowitz S, Jin T, Prayson R. Role of MIB1 in predicting survival in patients with glioblastomas. *J Neuro-Oncol* 2006;76:193-200.