



BEZMİÂLEM
VAKIF ÜNİVERSİTESİ

T.C.

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

GLİAL TÜMÖRLERDE ATRX DURUMU VE MRG BULGULARI
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Engin CAN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Mehmet Hakan SEYİTHANOĞLU

İSTANBUL

2023



BEZMİÂLEM
VAKIF ÜNİVERSİTESİ

T.C.

BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**GLİAL TÜMÖRLERDE ATRX DURUMU VE MRG BULGULARI
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Engin CAN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Mehmet Hakan SEYİTHANOĞLU

İSTANBUL

2023

Tez çalışmamız (2022/329 numaralı) Bezmialem Vakıf Üniversitesi Etik Kurulu'nun 07/02/2023 tarihli,03 sayılı Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul Toplantısında onaylanmıştır.

TEŞEKKÜR

Nöroşürji eğitimim boyunca her zaman fikirlerime önem veren,engin tecrübeleriyle gerek cerrahi gerek akademik desteğini benden esirgemeyen, her daim sevecen ve anlayışlı tez danışmanım Doç.Dr. Mehmet Hakan SEYİTHANOĞLU'na,

Liderliği ve babacanlığı ile rol model olarak gördüğüm benim için hocadan her zaman daha fazlası olan,çalışkanlığına ve etik duruşuna her zaman hayran olduğum,engin hayat tecrübesi ile yanında olmaktan büyük keyif ve mutluluk duyduğum Doç. Dr. Mustafa Namık ÖZTANIR'a,

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Mustafa Aziz HATİBOĞLU, Doç. Dr. Erdiç, ÖZEK, Doç. Dr. Tolga Turan DÜNDAR, Doç. Dr. Serkan KİTİŞ, Doç. Dr. Anas ABDALLAH, Op. Dr. Meliha GÜNDAĞ PAPAKER'e,

Asistanlık sürecinde birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarım Dr. Abdurrahim TEKİN, Dr. Selçuk YAPAR, Dr. Mehmet Ege ERDEN, Dr. Kıvanç TAŞ, Dr. Yunus Emre SAĞLAM, Dr. Halil Can ÖZ, Dr. İlhan Önder ÇAKIR'a,

Tez çalışmasının yapılışı sırasında yardımlarını esirgemeyen hastanemiz Patoloji Anabilim Dalı öğretim görevlisi Dr. Ganime Çoban'a, Radyoloji Anabilim Dalı öğretim görevlisi Dr. Serdar Balsak'a,

Zorlu tez dönemimde yanımda olan her zaman desteklerini hissettiğim asistan arkadaşlarım Dr. Sadık TOKAR, Dr. Esmâ Cemre EREN'e,

Eğitim sürecinin servis, poliklinik ve ameliyathane aşamalarında desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen,birlikte çalıştığım tüm hemşire,sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca olduğu gibi tüm eğitim sürecimde yanımda olan, sevgi ve fedakarlıklarını daima hissettiğim aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Engin CAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR.....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	v
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT.....	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 GLİAL BEYİN TÜMÖRLERİ.....	3
2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ.....	4
2.1.2 RİSK FAKTÖRLERİ	6
2.1.3 PROGNOStİK FAKTÖRLER	9
2.1.4 KLİNİK PREZENTASYON	10
2.1.5 CERRAHİ TEDAVİ.....	10
2.2 DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ TÜMÖRLERİ 2021 SINIFLAMASI	11
2.2.1 DSÖ MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ TÜMÖRLERİ 2021 SINIFLAMASINDAKİ TEMEL YENİLİKLER	12
2.2.2 DİFFÜZ GLİAL TÜMÖRLER	12
2.3 GLİAL TÜMÖRLERDE MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME.....	19
2.3.1 Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG).....	20
2.3.2 Difüzyon tensör görüntüleme (DTG)	21
2.3.3 Manyetik Rezonans Spektroskopisi (MRS)	21
2.3.4 Perfüzyon MR.....	22
2.3.5 Fonksiyonel MR.....	23
2.3.6 Swi (Susceptibility Weighted Imaging= Swi ve T2* Görüntüleme).....	23
2.4 GLİAL TÜMÖRLERDE ATRX	24
2.5 VASARI	26
2. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1 HASTA SEÇİMİ.....	29
3.2 MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME TEKNİĞİ.....	29
3.3 PATOLOJİK DEĞERLENDİRME	30
3.4 İSTATİKSEL ANALİZ.....	30
3.5 MRG DEĞERLENDİRME	30
3. BULGULAR.....	32
4.1. DEMOGRAFİK VERİLER	32
4.2 ATRX MUTASYONU VE YAŞ ARASINDAKİ İLİŞKİ	33

4.3 ATRX MUTASYONU VE IDH MUTASYONU ARASINDAKİ İLİŞKİ.....	34
4.4 ATRX MUTASYONU VE MR BULGULARI ARASINDAKİ İLİŞKİ.....	34
4. TARTIŞMA	47
5. SONUÇ	50
6. KAYNAKLAR.....	51



KISALTMALAR

- ADC: Görüntünün Difüzyon Katsayısı
ATRX: Alfa talasemi /zihinsel gerilik X-bağlantılı sendrom
CBTRUS: Amerika Birleşik Devletleri'nin Merkezi Beyin Tümörü Kayıt Defteri
CBV: Serebral Kan Hacmi
DCE: Dinamik Kontrastlı Perfüzyon
DSC: Dinamik Duyarlılık Kontrast Perfüzyonu
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
DTG: Difüzyon Tensör Görüntüleme
DAG: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
GB: Glioblastoma
IDH: İzositrat dehidrojenaz
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRS: Manyetik Rezonans Spektroskopi
MSS: Merkezi sinir sistemi
NEC: Not elsewhere classified(Başka Yerde Sınıflandırılmamış)
NF1: Nörofibromatozis tip 1
NOS: Not otherwise specified (Başka türlü özelleştirilememiş)
PWI: Perfüzyon ağırlıklı görüntüleme
PGFRA: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörü alfa geni
RTK: Reseptör tirozin kinaz
SED: Sosyoekonomik durum
SSS: Santral sinir sistemi
SWI: Duyarlılık ağırlıklı görüntüleme
TCGA:Kanser Genom Atlası
VASARI: Görsel Olarak Ulaşılabilir Rembrandt Görüntüleri
VZV: Varicella-Zoster Virüsü

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Moleküler belirteçlere göre yetişkinlerde yaygın gliomanın tanısasal algoritması	11
Şekil 2: DSÖ MSS 2021 Sınıflaması (Gliomlar, Glionöronal ve Nöronal Tümörler)	18
Şekil 3: Glial tümörlerde yaş ve ATRX mutasyon pozitifliği, ROC analizi	33



TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: VASARI özellikleri ve skorlaması.....	31
Tablo 2: Glioblastom ve daha düşük dereceli glial tümörlerde ATRX mutasyon statüsü dağılımı değerlendirilmesi	33
Tablo 3: ATRX durumu ile IDH arasındaki ilişki	34
Tablo 4: ATRX durumuna göre kontrastlanan kenar özelliği	34
Tablo 5: ATRX durumuna göre vazojenik ödem oranı.....	35
Tablo 6: ATRX durumuna göre pial invazyon durumu	35
Tablo 7: ATRX durumuna göre derin beyaz cevher etkilenimi	36
Tablo 8: ATRX durumuna göre tümör lokalizasyon durumu.....	36
Tablo 9: ATRX durumuna göre tümörün taraf özelliği	37
Tablo 10: ATRX durumuna göre fonksiyonel beyin bölgesiyle ilişkisi	37
Tablo 11: ATRX durumuna göre kontrastlanma belirginliği özelliği.....	38
Tablo 12: ATRX durumuna göre tümörün kontrastlanan kesiminin tüm tümöre oranı arasındaki ilişki	38
Tablo 13: ATRX durumuna göre kontrastlanmayan solid tümör oranı özelliği.....	39
Tablo 14: ATRX durumuna göre nekroz oranı özelliği	39
Tablo 15: ATRX durumuna göre tümörün kistik içeriği özelliği	40
Tablo 16: ATRX durumuna göre tümörün multifokal, multisentrik veya gliamatozis özelliği	40
Tablo 17: ATRX durumuna göre kontrast öncesi T1/Flair Oranı özelliği	41
Tablo 18: ATRX durumuna göre kontrastlanan kenar kalınlığı özelliği.....	41
Tablo 19: ATRX durumuna göre kontrastlanmayan kenar özelliği.....	42
Tablo 20: ATRX durumuna göre ödemin orta hatta uzanımı özelliği	42
Tablo 21: ATRX durumuna göre tümör matrisi içinde kanama odağı özelliği	43
Tablo 22: ATRX durumuna göre tümörün difüzyon kısıtlama özelliği	43
Tablo 23: ATRX durumuna göre ependimal uzanım özelliği	44
Tablo 24: ATRX durumuna göre tümörün kortekse uzanımı özelliği	44
Tablo 25: ATRX durumuna göre kontrast tutmayan alanın karşı hemisfere uzanımı özelliği	45
Tablo 26: ATRX durumuna göre kontrast tutan alanın karşı hemisfere uzanımı özelliği	45
Tablo 27: ATRX durumuna göre satellit lezyon varlığı özelliği	46

ÖZET

Amaç: Primer SSS tümörleri, SSS içindeki hücrelerden kaynaklanan iyi veya kötü huylu olabilen heterojen bir tümör grubunu ifade eder. Malign primer beyin tümörleri, tedavisi en zor kanserler arasında yer almaktadır. Glial tümörler erişkinlerde en sık görülen malign primer beyin tümörleridir. 2021 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Santral Sinir Sistemi (SSS) tümörleri sınıflamasında moleküler belirteçler daha da ön plana çıkarılarak, gliom sınıflamasında isimlendirme ve derecelendirmede yenilikler getirilmiştir. Çalışmamızın öncelikli hedefi moleküler bir belirteç olan ATRX mutasyonunun glial tümörlü hastaların MRG özellikleriyle arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. Ayrıca ATRX mutasyonu ve IDH mutasyonu korelasyonu değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza retrospektif olarak 75 hasta alınmıştır. Glial tümör tanısı almış hastaların ATRX ve IDH mutasyon statüsü immunohistokimya ile belirlenmiştir. 52 hastada ATRX mutasyonu gözlenmedi, 23 hastada ise ATRX mutasyonu pozitif olarak görüldü. Tümörler ATRX mutasyonu pozitif ve negatif olarak iki gruba ayrılıp preoperatif MR görüntüleri (T1A, T2A, T2 FLAIR, DAG-ADC, pre-postkontrast T1, SWI) üzerinden VASARI (Visually AcceSAbLe Rembrandt Images) skorlamasına dahil olan toplamda 25 MR bulgusu ile değerlendirildi. Ayrıca ATRX mutasyonu ve IDH mutasyonu korelasyonu istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların tanı yaşları 26-79 arasında değişmekte olup ortalaması medyan yaş değeri 58 olarak bulundu. 40 hasta kadın (%53,3), 35 hasta erkekti (%46,7). 23 (%30,7) olgunun ATRX mutasyonu pozitif, 52 (%69,3) olgunun ATRX mutasyonu negatifti. ATRX mutasyonu olan olgularda kontrastlanan kenarın belirgin olmaması, ATRX mutasyonu olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. (p:0.034) ATRX mutasyonu olan olgularda ödem oranının az olması, ATRX mutasyonu olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. (p:0.028) ATRX mutasyonu olan olgularda pial invazyonun olmaması, ATRX mutasyonu olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. (p:0.018) ATRX mutasyonu olan olgularda derin beyaz cevher tutulumunun olması, ATRX mutasyonu olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. (p:0.022) Hastanın tanı yaşının genç olması (<41)

ATRX mutasyon pozitifliği ile ilişkili bulundu. Ayrıca ATRX mutasyonu pozitif olan olgularda IDH mutant olma oranı, ATRX mutasyonu olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. ($p<0.001$)

Sonuç: Gliyal tümörlerin MRG ile değerlendirilmesinde kontrastlanan kenarın belirgin olmaması, ödem oranının az olması, pial invazyonun olmaması ve derin beyaz cevher tutulumunun olması ATRX mutasyonu pozitifliği ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca hastanın genç olması ve IDH mutant olması ATRX mutasyon pozitifliği ile ilişkili bulunmuştur. Preoperatif MRG görüntülemeleri ile ATRX statüsü hakkında bazı öngörüler elde edilebilir.



ABSTRACT

Objective: Primary CNS tumors refer to a heterogeneous group of tumors originating from cells in the CNS, which can be benign or malignant. Malignant primary brain tumors are among the most difficult cancers to treat. Glial tumors are the most common malignant primary brain tumors in adults. In the 2021 World Health Organization (WHO) classification of Central Nervous System (CNS) tumors, molecular markers were brought to the fore and innovations were introduced in the nomenclature and grading of glioma classification. The primary goal of our study is to investigate the relationship between ATRX mutation status, a molecular marker, and MRI features of patients with glial tumors. In addition, the correlation of ATRX mutation and IDH mutation was evaluated.

Materials and Methods: 75 patients were included in our study retrospectively. ATRX and IDH mutation status of patients diagnosed with glial tumor was determined by immunohistochemistry. ATRX mutation was not observed in 52 patients, and ATRX mutation was positive in 23 patients. Tumors were divided into two groups as ATRX mutation positive and negative, and evaluated with a total of 25 MR findings included in the VASARI (Visually Accessible Rembrandt Images) scoring over preoperative MR images (T1W, T2W, T2 FLAIR, DAG-ADC, pre-postcontrast T1, SWI). In addition, the correlation of ATRX mutation and IDH mutation was evaluated statistically.

Results: The age at diagnosis of the patients ranged from 26 to 79, and the mean median age was 58. 40 patients (53,3%) were female and 35 patients (46,7%) were male. ATRX mutation was positive in 23 (30,7%) cases and ATRX mutation was negative in 52 (69,3%) cases. In cases with ATRX mutation, the lack of contrasting edge was found to be statistically significantly higher than those without ATRX mutation. (p:0.034) The rate of edema was found to be lower in patients with ATRX mutation, statistically significantly higher than those without ATRX mutation. (p:0.028) The absence of pial invasion in cases with ATRX mutation was found to be statistically significantly higher than those without ATRX mutation. (p:0.018) Deep white matter involvement in cases with ATRX mutation was found to be statistically significantly higher than those without ATRX mutation. (p:0.022) The patient's young age at diagnosis (<41) was found to be associated with ATRX mutation positivity. In addition,

the rate of IDH mutant in patients with positive ATRX mutation was found to be statistically significantly higher than those without ATRX mutation. ($p < 0.001$)

Conclusion: In the evaluation of glial tumors with MRI, lack of contrast enhancement, low edema rate, absence of pial invasion and deep white matter involvement were associated with ATRX mutation positivity. In addition, the fact that the patient was young and IDH mutant was associated with ATRX mutation positivity. Some predictions about ATRX status can be obtained from preoperative MRI scans.



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Gliyal tümörler ,çeşitli genomik farklılıklara ve klinik sonuçlara sahip, iyi huyludan kötü huylu tümörlere kadar en yaygın primer malign beyin tümörleridir [1]. Yaşam süresi gliyal tümörlerin alt tipine göre belirgin şekilde değişmekte olup düşük dereceli gliyal tümörlerde 5 yıllık yaşam süresi %80 civarında iken yüksek dereceli gliyal tümörlerde bu oran %5 in altına kadar düşmektedir. Derecesi veya prognozu ne olursa olsun, gliyal tümörler oldukça infiltratif ve tedaviye dirençlidirler. Gliyal tümörlerin sınıflandırması tümörün morfolojik ve histopatolojik özelliklerine dayanmaktaydı (örn, astrositoma, oliogodendroglioma, ve glioblastoma) [2].

Bu tümörler son yıllarda kapsamlı genetik araştırmalara tabi tutulmuştur ve hassas tıbbın gelişmesiyle birlikte, gliyal tümörlerin moleküler testi, bu malignitenin biyolojik özelliklerini daha iyi anlamamıza, tanı seviyesini iyileştirmemize ve klinik karar verme sürecine rehberlik etmemize yardımcı olabilecek önemli bir parça haline gelmiştir [3-6]. 2016 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), moleküler tanıyı merkezi sinir sistemi tümörleri için yeni bir sınıflandırma kriteri olarak kullandı ve gliyal tümör sınıflandırması için mutant/vahşi tip izositrat dehidrogenaz 1'in(IDH1) tanısız belirtisinin araştırmak için alfa talasemi /zihinsel gerilik X-bağlantılı sendrom (ATRX) mutasyonunu tanıttı [7, 8]. Beyin tümörlerinin farklılaşma ve tedavisinde yeni bir çağı başlatmış oldu.

2016 DSÖ sınıflandırmasına dayanan yeni 2021 DSÖ sınıflandırması da moleküler teşhisin merkezi sinir sistemi tümör sınıflandırmasındaki rolünü ilerleten büyük değişiklikler getirmektedir. Tümörlerin moleküler özellikleri doğrudan tanısal karar ağacına dahil edildi, böylece tümörün hem tiplendirilmesi hem de evrenmesi etkilendi. Yalnızca histopatolojik sınıflandırmaya dayalı geleneksel yaklaşımı değiştirmiştir [9]. ATRX, Xq21.1 kromozomu üzerinde bulunur ve DNA rekombinasyonu, onarımı, gelişmiş kromatin düzenlemesi ve gen transkripsiyonel düzenlemesi dahil olmak üzere çok sayıda hücresel fonksiyonda yer alan bir 280 kDa nükleoproteini kodlar. ATRX, telomerlerin kromatin modülasyonunda ve bakımında önemli bir rol oynar. ATRX mutasyonu, iç mekansal kontrol varlığında tümör hücrelerinin çoğunda nükleer lekelenme kaybı olarak yorumlanan ATRX ekspresyon kaybını gösterir. ATRX mutasyonu ilk olarak alfa talasemi X'e bağlı zihinsel engellilik sendromu olan

hastalarda keşfedilmiştir. İnsan ATRX mutasyonları, talasemi, zihinsel gerilik, α -talasemi X-bağlantılı zihinsel gerilik ve diğer genetik durumların gelişmesine yol açabilen nöroblastom, osteo-sarkom ve pankreas nöroendokrin tümörleri dahil olmak üzere en az 15 tip insan tümöründe mevcuttur [10]. Yetişkinlerde, ATRX mutasyonları derece II-III astrositomların %71'inde, oligoastrositomların %68'inde ve sekonder glioblastomların %57'sinde görülür. Bununla birlikte, ATRX'in gliomlardaki rolü henüz kapsamlı şekilde ortaya konmamıştır. Şimdiye kadar, çalışmalar ATRX silinmelerinin/mutasyonlarının IDH mutasyonları ve tümör baskılayıcı gen TP53 mutasyonları ile yakından ilişkili olduğunu bulmuştur [1]. Bu nedenle, ATRX durumunun tespiti, glial tümör sınıflandırmasını ve teşhisini daha fazla yönlendirmek ve glial tümör hastalarının bireyselleştirilmiş tedavisine yönelik yönleri işaret etmek için özellikle yararlıdır.

Şu anda, ATRX durumu sadece ameliyat veya biyopsi sonrası tespit edilebilir, her ikisi de invaziv yöntemlerdir ve cerrahi rezeksiyondan önce hasta prognozunu önceden ortaya koyamaz. Buna karşılık tümörlerin heterojenliği nedeniyle farklı doku örnekleme bölgeleri farklı tespit sonuçlarına yol açabilir.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) glial tümörlerin invaziv olmayan değerlendirilmesinde önemli bir seçenektir. ATRX mutasyonunun durumu esas olarak invaziv olan cerrahi veya biyopsi ile tespit edilir. Bu nedenle, glial tümörlerde ATRX mutasyon durumunun non-invaziv tahmini, ameliyat öncesi tanıl ve prognostik bilgi sağlamak için yüksek ölçüde önemlidir ve klinik olarak değerlidir. Son dönemdeki çalışmalarda glial tümörlerdeki spesifik mutasyon statüsünün öngörülmesinde glial tümörlerde MRG özelliklerinin değerli olduğu bildirilmiştir [11]. Bu çalışmalar, ameliyat öncesi glial tümörlü hastalarda ATRX'i tahmin etmede benzer potansiyele sahip olabileceğini düşündürmektedir.

Visually AcceSable Rembrandt (VASARI) intrakranial glial tümörlerin temel MRG özelliklerini tanımlamak ve ortak dil oluşturmak amacıyla The Cancer Genome Atlas (TCGA) girişimi tarafından geliştirilmiş bir veri setidir. Görüntüleme özellikleri için spesifik bir kılavuz ve ortak dile sahip bir sözlük sayesinde yaygın ve tekrar edilebilir terimlerin oluşması için tasarlanmıştır. Bu sistem klinik olarak anlamlı, yaygın bir şekilde ulaşılabilir, tekrarlanabilir ve biyolojik olarak ilişkili olan görüntüleme özelliklerini kullanmaktadır [12].

Bu çalışmanın amacı; glial tümör hastalarının preoperatif MRG’inde, ATRX mutasyonu statüsü ile ilişkili görüntüleme özelliklerini tespit etmektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 GLİAL BEYİN TÜMÖRLERİ

Primer SSS tümörleri, SSS içindeki hücrelerden kaynaklanan iyi veya kötü huylu olabilen heterojen bir tümör grubunu ifade eder.Malign primer beyin tümörleri, tedavisi en zor kanserler arasında yer almaktadır ve 5 yıllık genel sağkalım% 35'ten fazla değildir. Erişkinlerde en sık görülen malign primer beyin tümörleri glial tümörlerdir. Glial tümörler diğer bir deyişle gliomalar, yetişkinlerdeki malign primer beyin tümörlerinin %75'ini temsil eder. Gliomlar, glial veya öncü hücrelerden kaynaklanan nöroektodermal kökenli tümörlerdir ve astrositomları, oligodendrogliomları ve ependimomları içerir [13].

Glioblastoma (GB), tüm malign beyin tümörlerinin en fazla görülenidir ve yarısından fazlasını oluşturur. GB, Dünya sağlık örgütü tarafından tanımlanan tüm gliomlar içerisinde en yüksek histolojik ve agresiflik düzey olarak belirtilen grade 4 tümörleri kapsayan çok invaziv ve agresif tümör grubudur. Tedaviye yönelik sürekli araştırmalar yapılmasına rağmen çok düşük sağkalım oranları vardır. GB hastalarında yaklaşık sağ kalım sadece 15 ay kadardır [14,15].

Moleküler biyolojideki son gelişmeler, glial tümör patogenezinin anlaşılmasını geliştirmiş ve klinik olarak önemli birkaç genetik değişiklik tanımlanmıştır. Bunların bir kısmı şimdi MSS tümörlerinin yenilenmiş 2021 DSÖ sınıflandırmasında histoloji ile birleştirilmiştir. Bu tür moleküler değişikliklerin anlaşılmasının, beyin tümörlerinin teşhisine, derecelendirilmesine ve tedavisine katkıda bulunması muhtemeldir.

Genomikteki bu ilerleme, kanser ve MSS immünolojisindeki önemli ilerlemelerle birlikte, nöroonkolojide yeni bir çağı tanımlamıştır [16]. Bu durum tanısal ve terapötik iyileşme için umut vaat etmektedir. Şu andaki zorluk, bu ilerlemeleri etkili tedavilere dönüştürmektir. Mevcut çabalar, moleküler hedefli tedaviler, immünoterapiler, gen terapileri ve yeni ilaç dağıtım teknolojileri geliştirmeye odaklanmıştır. Tek ajanlı

tedavilerle elde edilen sonuçlar şimdiye kadar hayal kırıklığı yaratmıştır. Geniş ve kalıcı bir antitümör yanıtı elde etmek için kombinasyon tedavileri gerekli görünmektedir. Biyobelirteç hedefli klinik çalışmalar, terapötik gelişimin verimliliğini artırabilir.

2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ

Gliyal tümörlerin insidansı ve mortalite oranı; cinsiyete, yaşa, ırka ve coğrafi konuma göre değişkenlik gösterir. Genel olarak, tüm primer beyin tümörlerinin yaklaşık %24.5'ini ve erişkinlerde tüm malign tümörlerin %80.9'unu temsil eder. Gliyal tümörlerin yüzde altmış ikisi supratentorial alanda görülür (%27'si frontal lobda, %20.2'si temporal lobda, % 11.6'sı parietal lobda ve %2'si oksipital lobda). Geriye kalan tümörlerin %4.3'ü beyin sapı, %4'ü omurilik ve kauda equina, %2.8'i beyincik ve %20'si diğer beyin bölgelerinde görülür [17]. Amerika Birleşik Devletleri'nin Merkezi Beyin Tümörü Kayıt Defteri (CBTRUS) raporuna göre, glioblastom da dahil olmak üzere astrositik tümörler tüm gliomların %77,5'ini oluşturmaktadır. Glioblastoma, malign gliomlar (%58,4) içerisinde en büyük orana sahiptir.

Yetişkin popülasyondaki insidans oranı glioblastoma için en yüksektir. (100.000 popülasyon başına 3.23) Bunu astrositoma (100.000 popülasyon başına 0.88) ve oligodendroglioma (sırasıyla 100.000 popülasyon başına 0.23) izlemektedir. Diffüz astrositoma ve oligodendroglioma genç erişkinlerde zirve yapma eğilimindedir. Oligodendroglioma ise yaklaşık 5-9 yıl sonra ortaya çıkar (ortanca yaş 49).

Glioblastoma erişkin ve yaşlı hastalarda (ortanca yaş 65) en sık görülen tümör iken, pediatrik hastalarda nadir görülen bir antitedir. Aslında, gliyal tümörler tüm MSS malign pediatrik tümörlerin %45'ini oluşturur. Diffüz orta hat gliom, tüm çocukluk çağı gliomlarının %31,1'ini oluşturur [18,19], bunu pilositik astrositoma (% 18,3), diffüz astrositoma ve glioblastom (%2,6) izlemektedir. 0-19 yaş arası popülasyonda, diffüz orta hat gliomları için insidans oranı 100.000 popülasyon başına 0.31'dir [18], bunu diffüz astrositoma (100.000 popülasyon başına 0.23) ve glioblastoma (100.000 popülasyon başına 0.17) izlemektedir.

Genel olarak, gliomların insidans oranı, erkeklerde (100.000 nüfus başına 5.51) kadınlardan (100.000 popülasyon başına 3.65) daha yüksektir [18]. Gliom insidansı etnik kökenden etkilenebilir. İnsidans oranı, Amerika ve Kuzey Avrupa popülasyonlarında Asya popülasyonuna göre yaklaşık 2 kat daha yüksektir [20]. Ayrıca,

2000'den 2014'e kadar Kuzey Amerika, Avrupa ve Okyanusya'daki 40-99 yaş grubundaki astrositik tümörlerin %80'ini glioblastoma oluştururken; Orta ve Güney Amerika'da sadece %60 veya daha azını oluşturmuştur [21]. Epidemiyolojik çalışmalar coğrafi konumlara göre farklı bir insidans eğilimi göstermiştir. Bu bağlamda, bir Japon çalışması yaşlılarda malign glial tümörlerin insidans oranınının 1998 ve 2008 yılları arasında anlamlı olarak arttığını bulmuştur [22]. Oysa CBTRUS kayıt defteri, 40 yıl \geq hastalarda glioma insidansının 2000 ve 2016 yılları arasında nispeten sabit kaldığını bildirmiştir [23]. Son zamanlarda, CONCORD-3 popülasyonuna dayalı çalışma, glioblastomların oranının 2000'den 2014'e kadar sadece Avrupa'da (% 46'dan % 56'ya) ve Okyanusya'da (% 57'den% 65'e) yükseldiğini bildirmiştir. Orta ve Güney Amerika'da ise kanser kayıtlarına erişimdeki zorluklar ve farklı glial tümör alt tiplerinin tanımlanması için histopatolojik tanısal çalışmalarda eksiklik nedeniyle glioma NOS tanısında artış bildirmiştir [21].

Glioblastoma ve diffüz orta hat glioma insidansı oranları, İspanyol olmayan Beyazlarda Siyahlara ve İspanyollara göre oldukça yüksektir, bu da bazı genetik risk duyarlılığının veya çevresel faktörlerin ağırlıklı olarak Avrupa kökenli popülasyonlarda daha sık olduğunu düşündürmektedir [18-23]. Bununla birlikte, yaşlanan nüfus, Avrupa ve Kuzey Amerika gibi sanayileşmiş ülkelerle yakından bağlantılıdır ve bu bölgelerde glioblastoma insidansının artmasını kısmen açıklayabilir. Daha yüksek sosyoekonomik durum, sağlık sistemine daha kolay erişim, tanı araçlarının ve nörogörüntülemenin iyileştirilmesi gibi diğer faktörler, daha asemptomatik veya hafif semptomatik hastalarda erken teşhise izin vererek, glioma insidansında 1978 ve 1992 yılları arasında kaydedilen yılda% 2.9'luk hızlı bir artışa katkıda bulunmuştur [24]. Glioma 1987'den beri düşüşte olup, sadece 1992'den sonra meydana gelen yılda %0,2'lik bir artış olmuştur. Genel sağkalım oranları, glioma hastalarının sağkalımını etkileyebilecek farklı faktörlere bağlı olarak, pilositik astrositoma için %94.7'lik 5 yıllık sağkalım oranlarından glioblastoma için %6.8 sağkalım oranlarına kadar düşmektedir [24]. Tedavi modelleri, sağlık sistemine erişim kolaylığı, hastaların tedavi gördüğü tesislerin türü, hekimlerin uzmanlığı ve klinik çalışmaların mevcudiyeti, hasta sonuçlarını etkileyebilecek potansiyel faktörlerden bazılarıdır. Önemli olarak, IDH 1-2 mutasyonlarının, 1p19q kodelesyonunun, TERT mutasyonlarının, ATRX mutasyonlarının, EGFR amplifikasyonunun, kromozom 7'nin kazancı ve kromozom 10

kaybının, CDKN2A / B delesyonlarının ve MGMT metilasyon durumunun değerlendirilmesi de dahil olmak üzere glioma histolojik ve moleküler profilleri, nöro-onkologların farklı sonuçları olan hastaları tanımlamasına ve tedavilerini uyarlamasına yardımcı olur.

2.1.2 RİSK FAKTÖRLERİ

Gliomlar insidans açısından nadir kabul edilse de [1], hastaların ihtiyaç duyduğu yüksek bakım seviyesinin yükü ve zayıf sağkalım nedeniyle onkoloji alanındaki en büyük zorluklardan birini temsil etmektedir. Gliomların risk faktörlerinin tanımlanması, erken tanı ve önleme amaçları için son derece yararlı olabilir. Ancak bugüne kadar, bu konuda mevcut olan veriler, sadece birkaç kabul edilmiş ve doğrulanmış risk faktörü ile tartışmalıdır [25].

2.1.2.1 Genetik Risk Faktörleri

Çoğu glial tümör aile öyküsü olmadan gelişir, ancak küçük bir yüzde (%5) ailesel [25] olarak sınıflandırılabilir. Daha düşük bir yüzde (% 1-2) Mendel paterninde veya kalıtsal sendromların bir parçası olarak aktarılır[5]. Li-Fraumeni sendromu, Turcot sendromu ve nörofibromatozis tip 1 bozukluklarının glioma gelişme riskini artırdığı bildirilmektedir [5]. Malign glial tümörler geliştirme riskinin artmasıyla bağlantılı birçok genomik varyantın varlığını araştıran çalışmalar mevcuttur [26]. Yetişkinlerde gliomlar için bilinen 25 genomik duyarlılık varyantı vardır ve genetik faktörlere atfedilebilecek glioma insidansı varyansının oranı %25'tir ve bunun yaklaşık %30'u bu çalışmalar tarafından tanımlanan varyantlarla açıklanmaktadır. Kalan genetik riskin yaklaşık %70'i şu anda açıklanamamaktadır [27]. Bununla birlikte bu varyantların varlığına ek olarak, gliomatöz tümörigenezi için ek somatik mutasyonlar gereklidir [28, 29].

Nörofibromatozis tip 1 (NF1); NF1 geninin otozomal dominant bir sendromudur ve esas olarak beyin sapı astrositom, pilositik astrositom ve diğer beyin tümörleri ile ilişkilidir [30]. Turcot sendromu, APC'nin germline mutasyonunun (izokromozom 17) neden olduğu, kromozom 17'nin iki kolundan birinin kaybından kaynaklanan bir durum gibi görünmektedir. Kolorektal kanser gelişme riskinin artmasına ek olarak, glioblastoma ve medulloblastom insidansı daha yüksektir [31].

2.1.2.2 Radyasyon

Gliyal tümörler için bugüne kadar bilinen, literatürde en çok kanıtı sahip olan tek çevresel risk faktörü iyonize radyasyona orta veya yüksek oranda maruz kalmaktır. Ancak hastaların sadece küçük bir yüzdesi tarafından temsil edilmektedir [31]. İyonize radyasyonun glioma tanısı riskinin artmasıyla birlikte kanserojen etkisinin, çocuklarda yetişkinlere göre daha fazla olduğu değerlendirilmiştir [32]. Daha önce radyoterapi almış 14.000 pediatrik hastayı içeren bir çalışmada, takip sırasında 40 hastaya glioma tanısı konuldu. Bunlar ana tanıdan ortalama 9 yıl sonra meydana geldi. Bir vaka-kontrol analizi çalışması, radyoterapi alan çocuklarda almayanlara karşı gliom gelişme olasılığını 6.78'lik bir oran olarak bildirildi (%95 CI 1.54-29.7) [33]. Bazı çalışmalar, çocuklukta alınan radyasyonun yoğunluğu ile merkezi sinir sistemi tümörlerinin daha sonraki gelişimi arasındaki ilişkiyi değerlendirdi. Elde edilen veriler, radyasyona maruz kalmayı takiben gliom gelişme riskinde yedi kat artış olduğunu göstermektedir [34]. Radyolojik tekniklerin pediatrik ve prenatal yaşlarda yüksek kullanımı, göreceli riski 1.29 olan beyin tümörleri geliştirme riski ile de ilişkili görünmektedir [35]. Tüm çalışmalar, beyin tümörü gelişme riskinin, uygulanan radyasyon miktarı ve radyoterapi alan hastanın yaşının daha genç olması ile arttığı konusunda hemfikirdir [26]. Cep telefonlarının kullanımı sonucu iyonize olmayan radyasyona maruz kalma ile ilgili olarak, beyin tümörlerinin gelişimi ile maruz kalma arasındaki korelasyon, çelişkili çalışmalar, farklı seçim ve metodolojik önyargılar nedeniyle henüz doğrulanmamıştır. INTERPHONE çalışması, 13 ülkede 2708 glioma ve 2409 menenjiyom vakasını değerlendirdi ve kontrolleri eşleştirdi. Sonuçlar, cep telefonu kullanımının en yüksek oranda olduğu için glioma gelişme riskinde %40'lık bir artış olduğunu ve telefonun en sık yerleştirildiği başın yan tarafında tümör gelişme riskinin arttığını gösterdi [36]. Bununla birlikte, bu bulgular, cep telefonu kullanımı ile gliom gelişme riskinin artması arasında bir korelasyon bulamayan ek büyük çalışmalarla doğrulanmamıştır [37, 38]. Literatürdeki kesin olmayan bulgular ve bu cihazların giderek yaygınlaşan kullanımı göz önüne alındığında, mevcut korelasyonları açıklığa kavuşturmak için yeterli takiple daha ileri çalışmalar kesinlikle gereklidir.

2.1.2.3 Sosyoekonomik durum

Sosyoekonomik durum (SED) onkolojinin çeşitli alanlarında ve farklı kanser türleri için olası bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Nöro-onkoloji söz konusu olduğunda, yüksek bir SED merkezi sinir sistemi tümörlerinin ve özellikle gliomların artmış riski ile ilişkilendirilmiştir. Bazı çalışmalar, daha yüksek SED sahip olan popülasyon örneklerinde, yaş ve etnik kökene bakılmaksızın, daha düşük sosyoekonomik duruma sahip olanlara göre beyin tümörü gelişme riskinin daha yüksek olduğunu göstermiştir [39,40]. Bu tür bir eşitsizlik için birkaç açıklama olsa da bu verilerle ilgili kesin bir neden henüz belirlenmemiştir. Bazı çalışmalar, olası bir açıklama olarak tanınan bir önyargıyı varsaymıştır. Ancak bu, farklı sağlık sistemlerinden gelen veriler dikkate alındığında düşük ve yüksek sosyoekonomik statü arasındaki eşitsizlikleri mükemmel bir şekilde açıklanabilir kılmaz [41, 42]. Elbette, düşük SED olan bölgelerde yaşayan insanlarda, yüksek sosyoekonomik duruma sahip popülasyonlara göre kanser teşhisinin konulmamış olması veya yanlış tanılandırılmış kanserlerin olması ihtimali daha yüksektir. Bir başka makul açıklama, yüksek ve düşük SED olan popülasyonlar arasındaki farklı çevresel ve mesleki risk faktörleri ile ilişkili gibi görünmektedir ve bu da daha yüksek sosyoekonomik statüye sahip kişilerde merkezi sinir sistemi tümörlerinin insidansını daha yüksek hale getirmektedir.

2.1.2.4 Mikrobiyolojik ve İmmünolojik Faktörler

Virüsler ve kanser arasındaki korelasyon uzun dönemdir araştırılmaktadır. Viral enfeksiyonun varlığının veya yokluğunun bazı kanser türlerinde potansiyel bir prognostik ve risk faktörü olduğu çalışmalar mevcuttur [43]. Gliomlar söz konusu olduğunda, bazı çalışmalar Herpes Simpleks 1 veya 2 enfeksiyonu ile beyin tümörlerinin başlangıcı arasında bir bağlantı olasılığını araştırmıştır, ancak sonuçların çelişkili ve yorumlanması zor olduğu bulunmuştur [44]. Aynı şey, yukarıdakilere benzer şekilde, korelasyon çalışmalarının sonuçlarının net bir bağlantı kurmadığı insan Sitomegalovirüs enfeksiyonu için de söylenebilir [45]. Varicella-Zoster Virüsü (VZV) ile ilgili veriler farklıdır; bazı çalışmalar VZV enfeksiyonu öyküsüne sahip olmanın, glioma gelişme riskinde yaklaşık %20'lik bir azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu büyük olasılıkla virüsün sinir seviyesindeki gecikmesinden ve gliomların gelişimine karşı koruma sağladığı görülen bağışıklık sistemi ile kurulan dengeden

kaynaklanmaktadır [46,47]. Varicella-Zoster Virüsünde olduğu gibi, alerji veya atopi öyküsünün olması gliom gelişme riskinde bir azalma ile ilişkili görünmektedir. İki büyük çalışma [48,49] alerji veya atopi öyküsüne sahip olmanın gliom gelişme riskini %22 oranında azalttığını gösteriyor. Bu ters risk, alerjik kişilerin artmış immünoşüveyansı ile de açıklanmaktadır. Bu da gelişimi ve neoplastik dönüşümü daha zor hale getirebilir. Bununla birlikte, kesin mekanizma şu anda bilinmemektedir.

2.1.2.5 Kimyasal Ajanlar

Kimyasal ajanlara maruz kalma; kimyasal ajanların yağda çözünür olma kapasiteleri ve kan-beyin bariyerine nüfuz etme eğilimleri nedeniyle, spesifik mutasyonlarla birlikte, akciğer kanseri ve meme kanseri gibi çeşitli tümörlerin gelişimi için bir risk kaynağı olarak göz önünde bulundurulmuştur [50]. Merkezi sinir sistemi tümörlerine ve özellikle gliomlara gelince, bu kadar kesin bir korelasyon yok gibi görünmektedir. Bununla birlikte, nispeten yeni bir çalışmada [51], haloalkanlar olarak bilinen maddeler için maruziyetle ilişkili bir mutasyonel imza tanımlanmıştır. Bu maddeler, bir veya daha fazla halojen içeren alkanlardan türetilir ve genellikle ticari olarak soğutucu akışkanlar, itici gazlar, yangınla mücadelede ve farmasötik ürünlerde kullanılır. Bu ön verilerin, bu ajanlara maruz kalma ile merkezi sinir sistemi tümörlerinin daha yüksek insidansı arasında bir ilişki olup olmadığını doğrulamak için epidemiyolojik ve genetik çalışmalarla doğrulanması gerekir.

2.1.3 PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Prognostik faktörler, tümör tipine göre önemli ölçüde değişiklik gösterir. Daha genç yaş, yüksek performans durumu, daha düşük tümör derecesi ve daha fazla tümör rezeksiyonu, erişkin primer beyin tümörlerinin çoğu için olumlu prognostik faktörlerdir. Birkaç retrospektif derlemede tümöral çap büyüklüğü düşük sağkalım ile ilişkili bir faktör olarak bildirilmiştir [52].

Son on yılda, moleküler genetik değişikliklerin tek başına histolojik görünümünden daha güçlü prognostik ve prediktif belirteçler olduğu kabul edilmiştir [13].

2.1.4 KLİNİK PREZENTASYON

Beynin bazı fonksiyonel bölgelerindeki tümörler, diğer bölgelere göre daha belirgin fokal nörolojik defisitlere neden olur ve görüntüleme de daha erken keşfedilme eğilimindedir. Frontal lob tümörleri güçsüzlüğe veya disfaziye neden olabilir; parietal lob tümörleri uyuşukluğa, hemipareziye veya uzamsal oryantasyon bozukluğuna neden olabilir; parietal veya oksipital lobun herhangi bir yerindeki optik radyasyonları içeren tümörler görme alanı kusurlarına neden olabilir. Prefrontal lob, temporal lob veya korpus kallozumda bulunan tümörler sıklıkla kişilik değişiklikleri, duygudurum bozuklukları ve kısa süreli hafıza eksiklikleri gibi daha ince bilişsel işlev bozukluklarına neden olur. İnfratentorial tümörler kranial sinir felçleri, serebellar disfonksiyon ve uzun liflerin etkilendiği bulgularının bir kombinasyonuna neden olabilir. Tümörler, insidental beyin görüntülemesi ile de bulunabilir. Beyin tümörleri, bir anatomik bölgeye özgü olmayan, genelleştirilmiş semptom ve bulgularla da ortaya çıkabilir. Örneğin, hastaların %50-80'i nöbetlerle, yaklaşık %30'u baş ağrısıyla ve %15'i geceleri daha kötü ilerleyen ilerleyici baş ağrıları, sabah bulantısı ve kusması, uyuşukluk, papil ödemden bulanık görme ve kranial sinir felcine bağlı diplopi gibi artmış kafa içi basınç semptomlarıyla gelebilirler [53-55].

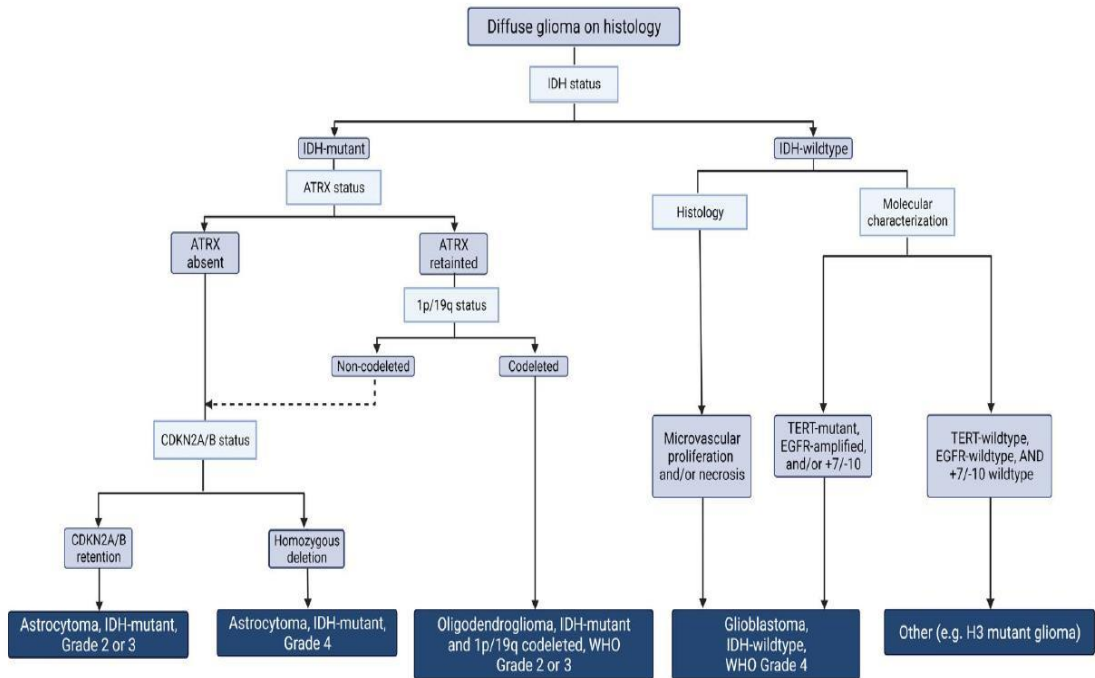
2.1.5 CERRAHİ TEDAVİ

Çoğu primer beyin tümörü için ilk tedavi, doğru bir histolojik tanı koymak, tümörün moleküler genotipini oluşturmak, yaşam kalitesini artırmak ve sağkalımı arttırmak amacıyla maksimum güvenli rezeksiyondur. Rezeksiyonun kapsamının yararı ile ilgili randomize kontrollü bir çalışma olmamasına rağmen, mevcut kanıtlar şunu göstermektedir: Maksimum güvenli rezeksiyon fonksiyonel durumu iyileştirir ve hem düşük dereceli hem de yüksek dereceli gliomlarda mortaliteyi azaltır [56,57]. Rezeksiyonun kapsamı büyük ölçüde tümörün lokalizasyonuna, cerrahın deneyimine ve ameliyat öncesi ve intraoperatif tekniklerin kullanımına bağlıdır [58, 59]. Anlamlı beyin bölgelerine komşu tümörlerde, fonksiyonel MRG ve difüzyon tensör görüntüleme yoluyla fonksiyonel kortikal alanları ve subkortikal yolları lokalize eden preoperatif görüntüleme teknikleri ile kapsamlı güvenli rezeksiyon sağlanabilse de intraoperatif kortikal elektrot haritalaması ile uyanık cerrahi altın standart yaklaşımdır [60]. Genel

olarak, rezeksiyonun kapsamını belirlemek için ameliyat sonrası 24-48 saat içinde kontrastlı MRG yapılmalıdır.

2.2 DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ MERKEZİ SINIR SİSTEMİ TÜMÖRLERİ 2021 SINIFLAMASI

Merkezi sinir sistemi (MSS) tümörlerinin sınıflandırması histopatolojik bulgulara dayandırılmışken, zamanla bu tümörlerin klinik özelliklerini de içerir şekilde geliştirilmiştir. 2016 yılında yayınlanan Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasında ise ilk kez morfolojik ve moleküler bulguları bir arada içeren birleşik tanı sistemi kullanılmıştır [61]. 2021 yılının sonuna doğru online versiyonu paylaşılan, 2022 yılının başında basılı olarak paylaşılan MSS tümör sınıflaması 5. versiyonu ise moleküler bulguların belirgin ağırlık kazandığı ve DNA metilasyon profillemesinin de önemli olduğu bir sınıflama haline gelmiştir [62].



Şekil 1: Moleküler belirteçlere göre yetişkinlerde yaygın gliomannın tanılma algoritması

2.2.1 DSÖ MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ TÜMÖRLERİ 2021 SINIFLAMASINDAKİ TEMEL YENİLİKLER

En önemli yenilik glial tümörler başlığı altındadır. Bu başlık altındaki ana gruplardan biri “Diffüz glial tümörler” olup, bu grup da “Erişkin-tip diffüz glial tümörler” ve “Pediatrik-tip diffüz glial tümörler” olarak ayrılmıştır.. Erişkin-tip diffüz glial tümörler arasında “Astrositom, *IDH* mutant”, “Oligodendrogliom, *IDH* mutant, 1p/19q kodelesyonlu” ve “Glioblastom, *IDH* mutant olmayan” şeklindedir. Yeni sınıflamada bu tümörler farklı derecelerde farklı adlar ya da ön ekler almamakta, sadece isim sonunda dereceleri gösterilmektedir. Glioblastom tanısı sadece *IDH* mutant olmayan tümörler için geçerlidir. Dereceler eskisinden farklı olarak Romen rakamları (I, II, III, IV) yerine Arabik rakamlardan (1, 2, 3, 4) oluşmaktadır. “Pediatrik-tip diffüz glial tümörler” düşük dereceli ve yüksek dereceli olarak 2 alt gruba ayrılmıştır. Pediatrik-tip glial tümörler arasında glioblastom tanısı yoktur. Önceden farklı ana başlıklar altında olan bazı tümörler “İyi sınırlı astrositik gliomlar” ana başlığı altında gösterilmiştir.

Antite yerine tümör tipi, varyant yerine alt-tip söylemine geçiş yapılmıştır. Her tümör tipi için tanısal olarak asıl kriterler ve ikincil kriterlere yer verilmiştir. Tüm tümör tiplerinde tanısal moleküler bulgular belirtilmekle beraber biyobelirteçlere de yer verilmiştir.

2.2.2 DİFFÜZ GLİAL TÜMÖRLER

2.2.2.1 ERİŞKİN-TİP DİFFÜZ GLİAL TÜMÖRLER

Bu tümörler sıklıkla erişkin yaş grubunda görülmektedir. Nadiren çocukluk çağında da görülebilir.

2.2.2.1.1 Astrositom, *IDH* Mutant

Bu tümör tipi gliomagenezde erken moleküler olay olan *IDH* mutasyonunu taşır. Bu mutasyona *TP53* ve *ATRX* mutasyonu eşlik etmektedir [63]. *TERT*p mutasyonu ve/veya 1p/19q kodelesyonu göstermezler. Genç erişkinlerde görülürler. *IDH*-mutant olmayan difüz glial tümörlere kıyasla prognozları, alkilleyici ajanlara ve radyoterapiye yanıtları daha iyidir. Mitotik aktivitesi düşük tümörler derece 2, mitotik aktivitesi artmış tümörler derece 3, mikrovasküler proliferasyon ve/veya nekroz ve/veya *CDKN2A/B* delesyonu

gösteren tümörler derece 3 olarak sınıflandırılırlar [64]. Bu tümör grubu içerisinde eskiden “Glioblastom *IDH* mutant” olarak isimlendirilen tümör tipi artık “Astrositom, *IDH* mutant, derece 4” olarak isimlendirilmektedir. Bu tümör tipi için *IDH* mutasyonu, *TP53* mutasyonu ve *ATRX* mutasyonunu gösteren immünohistokimyasal incelemeler büyük oranda yeterlidir. Ancak 55 yaş altı olgularda immünohistokimyasal olarak *IDH1 R132H* mutasyonu gösterilemediği durumlarda *IDH1*’in diğer mutasyonları ve *IDH2* mutasyonları yönünden moleküler inceleme gereklidir.[48] Tümörün derece 4 histopatolojik kriterlerini (mikrovasküler proliferasyon ve/veya nekroz) sağlamadığı durumda *CDKN2A/B* delesyonunun moleküler yöntemlerle araştırılması gerekmektedir.

2.2.2.1.2 Oligodendrogliom, *IDH*-Mutant, 1p/19q Kodelesyonu

IDH mutasyonu yanı sıra 1p/19q kodelesyonu gösteren tümörlerdir. Bu iki moleküler bulgu bu tümör tipi için esas kriterler içerisinde yer almaktadır. Histomorfolojik bulgular tanı için yeterli ya da geçerli değildir. *ATRX* mutasyonu ya da *TP53* mutasyonu göstermezler. Sıklıkla *TERTp* mutasyonu da gösterirler ancak bu bulgu tanısal kriterler içinde belirtilmemiştir [66]. Yine genç erişkinlerde daha sık görülür. Eskiden çocukluk çağında da görüldüğü ve bu moleküler bulguları taşımadığı iddia edilen pek çok tümörün aslında farklı tümör tipleri oldukları yapılan araştırmalarla gösterilmiştir. Mitotik aktivitesi düşük ve orta düzeydeki tümörler derece 2, artmış mitotik aktivite yanı sıra mikrovasküler proliferasyon ve/veya nekroz gösteren tümörler derece 3 olarak sınıflandırılmıştır. Anaplastik ifadesi kullanılmamakta, tümör isminden sonra tümör derecesi Arabik rakam ile belirtilmektedir.

2.2.2.1.3 Glioblastom, *IDH*-Wild Tip

Bu tümör tipi sıklıkla 55 yaş üzeri hastalarda görülmektedir. 55 yaş üstü hastada diffüz glial bir tümörde *IDH1 R132H* immünohistokimyasal boyanmanın görülmemesi ve mikrovasküler proliferasyon ve/veya nekroz görülmesi tanısal açıdan yeterli gelmektedir. Ancak hastanın genç erişkin olması durumunda *IDH* mutasyonunun olmadığı moleküler yöntemlerle ispatlanmalıdır. Herhangi bir erişkin yaşta difüz glial *IDH* mutant olmayan bir tümörde eğer mikrovasküler proliferasyon ve/veya nekroz görülüyor ise diğer glioblastom moleküler özelliklerine bakılması gerekmektedir. Bu moleküler özellikler *TERTp* mutasyonu ve/veya *EGFR* amplifikasyonu ve/veya

Kromozom 7 kazanımı/ Kromozom 10 kaybıdır [67]. Bu sınıflama ile birlikte histopatolojik olarak yüksek derece bulgusu göstermese dahi, moleküler profili nedeniyle *IDH* mutant olmayan diffüz glial tümörün “Glioblastom, Derece 4” olarak adlandırılması lazımdır.

2.2.2.2 PEDİYATRİK-TİP DİFFÜZ GLİAL TÜMÖRLER

Çocukluk çağında sık görülmekle birlikte özellikle yüksek dereceli tümörlerin bir kısmı daha az sıklıkta genç erişkinlerde, nadiren ise ileri yaş hastalarda da görülebilmektedir.

2.2.2.2.1 DÜŞÜK DERECELİ PEDİYATRİK-TİP DİFFÜZ GLİAL TÜMÖRLER

Az görülmektedirler. Histopatolojik infiltrasyon bulgularla diffüz glial tümör olduğu ispatlanmalıdır. Bunun kanıtlanması için immünohistokimyasal olarak nörofilament pozitif akson kalıntılarının tümör içerisinde gösterilmesine ihtiyaç duyulur.

Histopatolojik yüksek dereceli bulgular (mikrovasküler proliferasyon ve/veya nekroz) yoktur. Çok iyi prognozlu tümör grubundandır. Tümör tiplerinin kesin tanınması için moleküler bulgular önem kazanmaktadır. Bu moleküler bulgular farklılık göstermekte olup bir kısmı MAPK yolağındaki moleküler değişiklikler, bir kısmı ise belli genlerdeki füzyonlardan oluşmaktadır. Sıralı bir moleküler test algoritması oluşturmak güçtür.

Bundan dolayı nadir görülen bu tümör grubunda kesin tanı için genellikle çoklu moleküler değişimlerin bir arada tarandığı yeni nesil dizileme yöntemlerine gerek vardır.

Diffüz astrositom, MYB veya MYBL1 değişimli: Bu tümörler büyük boyutlara ulaşsa dahi prognozu iyi, derece 1 tümör grubundandır. Esas tanı kriteri *MYB* veya *MYBL1* geninde varyasyonun ya da bu tümör tipi ile uyumlu DNA metilasyon profilinin bulunmasıdır [68].

Anjiosentrik gliom: Nöbet ile birlikte olan derece 1 tümör grubundandır. Moleküler olarak *MYB::QKI* translokasyonu taşıdığı bilirse de bu tümör için bu bulgu esas tanı kriterleri içerisinde değildir [68]. Histopatolojik olarak infiltratif paternde, perivasküler ışımsal dizilimde ve ependimal diferansiyasyon gösteren hücrelerden oluşurlar.

Genç yaşın polimorf düşük dereceli nöroepitelyal tümörü (PLNTY): Çocukluk çağı yanı sıra genç erişkinlerde de görülür. Epilepsi ile birliktedir. Oligodendrogliom benzeri bir morfolojisi olmakla birlikte *IDH* mutasyonu ya da 1p/19q kodelesyonu bulunmaz [69]. Bu tümörün tanı esas kriterleri arasında bu moleküler özelliklerine bakılmış ve olmadığı gösterilmelidir. MAPK yolağında aktive edici değişiklikler görülür. Tümör hücrelerinin CD34 ile yaygın boyanma göstermeleri gerekir.

MAPK Yolağı Değişimli Düşük Dereceli Difüz Gliom:

Astrositik veya oligodendroglial morfolojiye sahip düşük dereceli gliomlardır. Tipik olarak, bu tümörler, FGFR1 füzyonu veya mutasyonu ya da BRAF V600E mutasyonu olmalıdır [70]. *IDH* ve *H3* mutant olmayan ve *CDKN2A* delesyonu göstermeyen tümör grubu içerisinde yer almaktadır.

2.2.2.2.2 YÜKSEK DERECELİ PEDİYATRİK-TİP DİFÜZ GLİAL TÜMÖRLER

Difüz Orta Hat Gliomu, H3 K27 değişimli: Talamus, beyin sapı, spinal kord gibi orta hat anatomik yapılarında görülürler. *H3 K27M* mutasyonu ya da *H3 K27*'yi değiştiren *EZH1* overekspresyonu gösterirler [71]. Histopatolojik olarak infiltratif patern gösterdikleri kanıtlanmalıdır. Çünkü nadiren orta hat yapılarında görülen iyi sınırlı astrositik gliomlar, glionöronal tümörler ve ependimomlarda da *H3 K27M* mutasyonu görülebilmektedir [72]. Bu tümör tipi ise sadece difüz glial tümörlere sınırlıdır. Histopatolojik olarak mitoz, mikrovasküler proliferasyon ve/veya nekroz görülmesi dahi derece 4 tümörlerdir ve prognozları kötüdür.

Difüz Hemisferik Gliom: H3 G34 mutant: Hemisferik yerleşimli, multifokal olabilen tümörlerdir. Primitif görünümde ya da pleomorfik görünümde, GFAP pozitif ve Olig2 negatif hücrelerden oluşur. *H3 G34* mutasyonu yanı sıra *ATRX* ekspresyon kaybı, *TP53* mutasyonu gösterirler [73]. Bu mutasyonları gösteren immünohistokimyasal antikorlar mevcuttur [74]. Derece 4 tümörlerdir.

Difüz Pedyatrik-Tip Yüksek Dereceli Gliom: H3 ve IDH mutant olmayan: Çocukluk çağında görülen bir tümörde yukarıda sayılan moleküler alterasyonlar saptanmadığında ve yüksek dereceli moleküler bulgular görüldüğünde erişkin tipte tümörlerde beklense dahi *IDH* mutasyonu da araştırılmalıdır. Bu mutasyonlar dışlandıktan sonra

verilebilecek bir tanıdır. Aslında 3 ayrı metilasyon alt grubundan oluşmaktadır ancak şimdilik bu ayrımın yapılması gerekli görülmemiştir [75].

İnfantil-Tip Hemisferik Gliom: İnfantil yaş grubunda görülen tümörlerde mutlaka ayırıcı tanıda yer almalıdır. Reseptör tirozin kinaz (RTK) füzyonları (*NTRK*, *ROS1*, *ALK* veya *MET*) gösterirler [76]. Bu alterasyonlar bu tümörleri, moleküler hedefli tedaviler için de aday hale getirmektedir.

2.2.2.3 İYİ SINIRLI ASTROSİTİK GLİOMLAR

2.2.2.3.1 Piloitik astrositom: Derece 1 tümörlerdir. Sıklıkla çocukluk çağında ve serebellumda görülen bu tümörler, tüm yaş gruplarında ve tüm nöroaksiste ortaya çıkabilirler. Histomorfolojik farklılıklar olsa da genellikle piloid astrositlerden oluşur ve Rosenthal fibril yapıları içeren kompakt alanlar ile eozinofilik granüler cisimler içeren miksoid alanlara sahiptirler. Her ne kadar iyi sınırlı kabul edilseler de bazen histomorfolojik olarak infiltratif patern gösterebilirler ve difüz glial tümörlerden mikroskopik bulgularla ayrımları zor olabilir. Glomeruloid benzeri damar proliferasyonları olumsuz bir biyolojik davranışa işaret etmez ve bazen görülebilen infarkt alanları da dereceyi yükseltmez. Nadiren görülen çok yüksek mitotik aktivite gösteren ve palizatlanmış nekroz da içerebilen pilositik astrositomlar “Histolojik anaplazi bulguları gösteren pilositik astrositom” olarak isimlendirilebilmektedir [77]. Piloitik astrositomların bir alt tipi olan “Pilomiksoid astrositom”lar genellikle infantil dönemde, hipotalamik/kiazmatik yerleşimli, daha sık nüks eden ve serebrospinal disseminasyona eğilimi olan tümörlerdir [78]. Henüz bu iki alt tip (“Anaplastik histolojik özellikler içeren pilositik astrositom” ve “Pilomiksoid astrositom”) için derecelendirme önerilmemektedir.

2.2.2.3.2 Piloid özellikler gösteren yüksek dereceli astrositom:

Nadir bir tümör tipi olup spesifik metilasyon profiline sahiptir [79]. Ancak uygun derecelendirme için henüz yeterli veri bulunmamaktadır. Erişkinlerde ve posterior fossada daha sık görülmektedir.

2.2.2.3.3 Pleomorfik ksantoastrostitom: DSÖ derece 2 ya da derece 3 olabilirler. Yüksek mitotik aktivite ve nekroz bulguları da göstermesi durumunda derece 3 kabul edilirler.

2.2.2.3.4 Astroblastom, MN1 değişimli: Genellikle hemisferik yerleşim gösteren bu tümörler çok iyi sınırlı, ekspansil büyüyen tümörlerdir. Histomorfolojik olarak ependimomlara benzerlikler gösterirler ve tanıları için esas kriterlerden biri *MN-1* füzyonunun gösterilmesidir [80]. Düşük ya da yüksek dereceli histolojik özellikler barındırabildiği ve bununla paralel farklı klinik seyirler gösterildiği için yeni sınıflamada bu tümör için bir derece belirlenmemiştir.

İyi sınırlı astrositik gliom tümör grubu içerisinde ayrıca subependimal dev hücreli astrostitom ve kordoid gliom yer almaktadır.

World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System, fifth edition
Gliomas, glioneuronal tumors, and neuronal tumors
Adult-type diffuse gliomas
Astrocytoma, IDH-mutant
Oligodendroglioma, IDH-mutant, and 1p/19q-codeleted
Glioblastoma, IDH-wildtype
Pediatric-type diffuse low-grade gliomas
Diffuse astrocytoma, <i>MYB</i> - or <i>MYBL1</i> -altered
Angiocentric glioma
Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young
Diffuse low-grade glioma, MAPK pathway-altered
Pediatric-type diffuse high-grade gliomas
Diffuse midline glioma, H3 K27-altered
Diffuse hemispheric glioma, H3 G34-mutant
Diffuse pediatric-type high-grade glioma, H3-wildtype and IDH-wildtype
Infant-type hemispheric glioma
Circumscribed astrocytic gliomas
Pilocytic astrocytoma
High-grade astrocytoma with piloid features
Pleomorphic xanthoastrocytoma
Subependymal giant cell astrocytoma
Chordoid glioma
Astroblastoma, <i>MN1</i> -altered
Glioneuronal and neuronal tumors
Ganglioglioma
Desmoplastic infantile ganglioglioma / desmoplastic infantile astrocytoma
Dysembryoplastic neuroepithelial tumor
<i>Diffuse glioneuronal tumor with oligodendroglioma-like features and nuclear clusters</i>
Papillary glioneuronal tumor
Rosette-forming glioneuronal tumor
Myxoid glioneuronal tumor
Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor
Gangliocytoma
Multinodular and vacuolating neuronal tumor
Dysplastic cerebellar gangliocytoma (Lhermitte-Duclos disease)
Central neurocytoma
Extraventricular neurocytoma
Cerebellar liponeurocytoma
Ependymal tumors
Supratentorial ependymoma
Supratentorial ependymoma, <i>ZFTA</i> fusion-positive
Supratentorial ependymoma, <i>YAP1</i> fusion-positive
Posterior fossa ependymoma
Posterior fossa ependymoma, group PFA
Posterior fossa ependymoma, group PFB
Spinal ependymoma
Spinal ependymoma, <i>MYCN</i> -amplified
Myxopapillary ependymoma
Subependymoma

Şekil 2: DSÖ MSS 2021 Sınıflaması (Gliomlar, Glionöronal ve Nöronal Tümörler)

2.3 GLİAL TÜMÖRLERDE MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

Primer beyin tümörlerinin saptanmasında konvansiyonel MRG primer görüntüleme yöntemidir. Günümüzde 1,5 Tesla ve daha güçlü MR sistemleri gliomların anatomik-morfolojik görüntülemesinde yüksek çözünürlük ile üstün kalitede değerlendirme imkânı sağlar. Gliom görüntülemesinde T2 ağırlıklı (A), FLAIR, duyarlılığa dayalı görüntüleme, kontrast madde öncesi ve sonrasında T1A görüntüleme rutin uygulamada kullanılan sekanslardır.

Gliomlarda görüntüleme yöntemleri ile preoperatif tanı, tümör derecesi ve prognozu belirleme, radyoterapi ve cerrahi planlama, tedaviyi yönlendirme amaçlanmaktadır. En yaygın kullanılan görüntüleme yöntemi kontrastlı Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)' dir. Konvansiyonel MRG tümörün lokalizasyonu, heterojenitesi, vaskülarizasyonu, kontrast tutulumu, peritümöral ödemi, önemli anatomik fonksiyonel merkezlere yakınlığının değerlendirilmesinde primer rol oynar. Kistik oluşumlar, kalsifikasyon (oligodendrogliom), nekroz (glioblastoma), hemoraji (yüksek dereceli gliom) gibi sekonder tümör bulguları ayırıcı tanıda yol göstericidir [81]. DSÖ sınıflandırması tümörün anatomik lokalizasyonu, boyutu, cerrahi erişilebilirlik veya rezektabilitenin derecesi, biyolojik davranış, tedaviye yanıtın ön görülmesi gibi önemli konularda yetersiz kalmaktadır. Benzer şekilde konvansiyonel MRG'de bu kriterleri öngörmede sınırlıdır. Bu nedenle çeşitli fonksiyonel MRG yöntemlerinin kullanımı tümör derecesini belirlemede kullanılmaktadır [82]. Tüm bu nedenlerden ötürü MR spektroskopi, perfüzyon ağırlıklı görüntüleme, difüzyon tensör ve difüzyon ağırlıklı görüntüleme gibi fonksiyonel görüntüleme teknikleri ile tedaviyi yönlendirme, erken tedavi yanıtını değerlendirme, öngörme ve evrelemede sınırlar aşılmaya çalışılmaktadır.

Konvansiyonel Nöroradyolojik incelemeler, gliomların anatomik lokalizasyonun, subtipinin, cerrahi girişim yolunun belirlenmesi ve tedaviye cevabın izleminde kullanılırken son 10 yılda Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR) teknolojisindeki gelişmelere paralel olarak kullanımı yaygınlaşan Fonksiyonel MR (f MR) ile konuşma ve motor alan gibi önemli merkezlerin, Diffüzyon Tensör Görüntüleme(DTG) ile traktusların görüntülenmesi sonucunda cerrahi planlamanın daha güvenli hale gelmesi, MR spektroskopi (MRS) gibi metabolik görüntüleme teknikleri ile gliomların ayırıcı tanısının, radyolojik olarak daha kolay ve kesin şekilde yapılması sağlanmıştır [83].

Özellikle DSÖ-2021 SSS tümörleri sınıflamasında moleküler parametrelerin ön plana çıkması sonucunda yeni nöroradyolojik görüntüleme modaliteleri ile tümörlerin biyolojik davranışlarını belirlemeye yönelik çalışmalar artmaya başlamıştır. Farklı moleküler belirteçlere ve farklı biyolojik davranışlara sahip tümörlerin, radyolojik görüntüleme tekniklerinde farklı özellikler sergileyebileceği hipotezine dayanarak gliomların moleküler belirteçleri ile görüntüleme modaliteleri arasında korelasyon bulunmaya çalışılmaktadır. Başarılı olunması halinde gliomların moleküler düzeyde tanınması noninvazif bir yöntem ile sağlanmış olacak ve cerrahi tedavi için hasta seçimi daha iyi yapılabilecektir [84].

2.3.1 Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG)

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) su moleküllerinin buldukları dokularda termal enerjileri nedeni ile rastgele hareketlerini inceleyen fonksiyonel bir yöntemdir. Difüzyonun kantitatif değerlendirilmesi görünür difüzyon katsayısı (ADC) ölçümleri ile mümkündür.

Gliomlarda tümör derecesi ve sellüleritesi, post-operatif hasar, peritümöral ödem ve beyaz cevher bütünlüğü gibi 4 önemli özelliğin değerlendirmesi DAG'ın başlıca kullanım alanlarıdır. DAG'ın gliom derecelenmesinde ana hedefi "sellülerite"nin kantitatif analizidir. Sellüleritesi yüksek tümöral dokularda hücre membranının yüksek yoğunluğu su moleküllerinin difüzyonunu kısıtlar, buna bağlı DAG'da hiperintensite ve ADC değerleri elde edilir. ADC sellüleritenin kantitatif biyobelirteci kabul edilir. Gliomlarda derece arttıkça difüzyon kısıtlamasında artış, dolaylı olarak ADC değerlerinde azalma dikkat çekicidir [81]. Lenfomalar özellikle daha sellüler olmaları nedeniyle gliomlara göre daha düşük ADC değeri gösterir. Gliomların heterojen içyapısı ve tümör hücrelerinin dağılımı, aynı tümör içerisinde farklı derece tümör odaklarına, bu da ADC değerlerinde örtüşmelere ve bu tekniğin tanısal değerinde azalma yaratır. Böyle durumlarda kantitatif ADC haritaları, ADC histogramları ve buna göre birkaç yerden yapılan ilgi alanı örneklemeleri aktif tümör odağını göstermede ve biyopsi öncesi kılavuzlukta başarılı olabilmektedir. Tümör takibinde ADC değerlerinde azalma sıklıkla tümör evresinden bağımsız kötü prognoz ile ilişkili olup, malign transformasyon yönünden ipucu vermektedir [81].

2.3.2 Difüzyon tensör görüntüleme (DTG)

Difüzyon tensör görüntüleme yüksek çözünürlüğe sahip ve en az 6 düzlemde difüzyon hareketine duyarlı sekans uygulanır. Beyin dokusunda suyun difüzyonunun hangi yönlerde ne miktarda kısıtlandığını tanımlar ve çeşitli yazılımlar ile difüzyon ağırlıklı görüntülerden farklı olarak difüzyon haritaları ortaya çıkar. Bu teknik beyin içerisindeki beyaz cevher traktlarının seyri, mikro yapısı ve varlığını göstermede üstün bir yöntemdir. Beyaz cevher görüntüleme en sık kullanılan fraksiyonel anizotropi (FA) haritalarıdır. FA dokuda moleküler difüzyonun koheransını gösterir ve günümüzde beyaz cevher bütünlüğünün değerlendirilmesinde indeks değer olarak kabul edilir. Traktografi kortikospinal yolak ve tümör ilişkisini gösterdiğinden tümör rezeksiyonu öncesinde beyaz cevher bütünlüğünün gösterilmesinde de başarı ile kullanılabilir. DTG ve fonksiyonel MR görüntüleme (fMRG) kombinasyonu intraoperatif kortikal stimülasyona ihtiyacı ve cerrahi için ön görülen zamanı azalttığından, beyin fonksiyonlarını riske atmadan gerekli olan rezeksiyonun tipi ve derecesinde cerrahi planlamaya kılavuzluğu ile nöronavigasyona olanak sağlamaktadır [81].

2.3.3 Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS)

Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS), doku hakkında biyokimyasal ve metabolik yönden bilgi veren noninvaziv fonksiyonel MRG yöntemidir. Bu nörogörüntüleme yapılması gereken en önemli ayırıcı tanı, neoplastik-nonneoplastik veya düşük-yüksek derece tümör ayırımıdır. MR spektroskopi (MRS), en çok suda bulunan serbest protonlardan üretilen sinyale bağlı iken, biyolojik dokularda nisbeten daha düşük konsantrasyonlarda bulunan makromoleküllere bağlı protonlardan çok daha az etkilenir. Nadir olmalarına rağmen bu protonlar da spesifik frekans değerleri oluştururlar. MRS, makromoleküllerin oluşturduğu spesifik frekans tepe noktalarının ayrılmasıyla elde edilen verilerden oluşur. Sudan gelen sinyal yeterince baskılanabilirse bu makromoleküllerin çok düşük konsantrasyonlarda bile ayrımını yapabilecek hassas bir tekniktir.

Beyin tümörlerinde tipik olarak nöronal hasara ikincil N-asetilaspartat (NAA) azalması izlenir. Kolin (Cho) hücre membran proliferasyonu ve kreatin (Cr) beyin enerji

metabolizması göstergesidir. Primer beyin tümörlerinde beklenen spektroskopik görünüm: NAA'da azalma veya silinme, laktat ve lipide artma, Cho'da artma, Cr'de azalmadır.

Nörogörüntüleme yapılmaması gereken en önemli ayırıcı tanı, neoplastik-nonneoplastik veya düşük-yüksek derece tümör ayırımıdır. Çalışmalar kısa ve uzun eko zamanlarında elde olunan MR spektroskopinin gliomlarda düşük-yüksek derecenin, özellikle de derece III-IV gliomların ayırımında başarılı olduğunu göstermiştir [85]. Yüksek dereceli gliomlarda derece ile orantılı olarak kolin pikinde artış beklenir. Bir çalışmada ise Cho pikinin primer beyin tümörü histopatolojik ayırımında spesifitesi düşük olduğundan Cho/Cr oranının tanıda daha değerli olduğu savunulmuştur [86].

2.3.4 Perfüzyon MR

Perfüzyon MRG, mikroskobik düzeyde doku kanlanması, in-vivo tümör angiogenezi ve tümör mikrodolaşımı hakkında bilgi veren non-invaziv tanı yöntemidir. Bu yöntem ile konvansiyonel MRG'de edinilemeyen kan hacmi, kan akımı ve dokunun oksijen düzeyi hakkında bilgi edinilebilir. Görüntüleme "dynamic susceptibility contrast" (DSC), "dynamic contrast enhanced" (DCE) ya da "arterial spin labeling" (ASL) teknikleri kullanılır.

Malign gliomlar artmış angienez ile karakterizedir. Tümöral angienezde endotelial tabakada düzensizlik ve kan beyin bariyerinde bozulma söz konusudur. Dokuda angienezin en iyi göstergesi histopatolojik mikrovasküler dansite ölçümü iken bu son derece zahmetli ve zordur. Bu yöntem hızlı ve non-invazif alternatif T2* duyarlılık etkilerinden faydalanılan DSC tekniğidir. Gadolinyumun damardan geçişi sırasında T2* etkisinde azalma ve beyaz cevherde sinyal kaybı oluşur. Paramanyetik kontrast ajanın beyin dokusunda vasküler yataktan ilk geçişi sırasında neden olduğu sinyalin düşmesi her voksel için zaman/yoğunluk eğrileri hesaplanır ve relative cerebral blood volume (rCBV), mean transit time (MTT), cerebral blood flow (CBF) parametreleri elde edilir. rCBV değeri tümör enerji metabolizması ile ilişkili olup, tümör mikrovasküler dansitesi hakkında fikir verir.

Gliom derecelenmesinde tüm ileri MR görüntüleme tekniklerinde en değerli parametre CBV haritalarından elde edilen rCBV oranıdır [87]. rCBV tümör dokusunun normal beyin parankimi ile karşılaştırılması ile oluşan göreceli bir değerdir. Vasküler proliferasyon tümör derecelenmesinde primer ve üstün tümöral belirteç olup yüksek dereceli gliomlarda tümöral anjiogenezde artış söz konusudur. Neovaskülarizasyonda kan-beyin bariyeri zayıf olmaya eğilimlidir, bu da düşük molekül ağırlıklı gadolinyumun ekstrasvazyonuna ve tümöral CBV değerinde düşmeye neden olur. rCBV oranları ile vaskülarite arasında korelasyon saptanmış olup glial tümörlerde rCBV değerinin 1,75 altında olması düşük derece, üstünde olması ise yüksek derece ve kötü prognoza işaret eder [87]. Düşük dereceli tümör içerisinde ölçülen yüksek rCBV değeri neovaskülarizasyonun işareti olup tümörde ileriki aşamada derece artışını öngörmektedir.

2.3.5 Fonksiyonel MR

Beyinde belli bir görev sonucu kortikal aktivasyon sırasında bölgesel kan akımı değişikliklerinin monitörizasyonuna dayanır. İlgili bölgeye gelen oksijen miktarı artar, bu da post-kapiller deoksihemogloblin konsantrasyonunda azalmaya ve fMRG sinyalinde değişikliğe yol açar. Sonuç olarak T2 ağırlıklı sekanslarda sinyal artışı ortaya çıkar. Kontrast tekniğine “Blood oxygen level dependent” (kan oksijen düzeyi bağımlı-BOLD) adı verilmiştir. Fonksiyonel MRG sayesinde motor-duyu korteksi, Broca ve Wernicke gibi önemli anatomik alanlar belirlenip non-invazif olarak beyin haritalaması oluşturulmaktadır. Çalışmalar glial tümörlerde non-glial tümörlerden farklı olarak; tümöral infiltrasyon alanlarında BOLD sinyalinde azalma olduğunu ortaya koymuştur. Fonksiyonel MRG tümörün morfolojik değerlendirilmesinden çok, önemli anatomik noktalara yerleşiminin belirlenip, cerrahi riskin belirlenmesi, cerrahi tekniğin planlanması ve oluşabilecek nörolojik kaybın kısa sürede, non-invazif ön değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır [88].

2.3.6 Swi (Susceptibility Weighted Imaging= Swi ve T2* Görüntüleme)

SWI, damar içindeki deoksijene kan ile çevredeki beyin parankimi arasındaki duyarlılık farkını kullanarak yüksek kontrast sağlamak üzerine tasarlanmıştır. Faz görüntüleri

yerel manyetik alandaki, kan ve çeşitli kan ürünleri ile kalsiyum gibi maddelerin sebep olduğu duyarlılık gibi manyetik alan değişikliklerini göstermek için kullanılır.

İlk dönemlerde konvansiyonel MR sekansları ile sadece kanadıktan sonra teşhis edilebilen gizli vasküler malformasyonları tespit etmek için kullanılan SWI, günümüzde travmatik beyin hasarı, serebral amiloid anjiyopati, inme, nöro-dejeneratif bozuklukları, vasküler malformasyon ve beyin tümörleri de dahil olmak üzere geniş bir nörolojik hastalık grubunun değerlendirilmesinde çok yararlı bir yardımcı teknik olduğunu göstermiştir [89]. SWI, dışarıdan madde gerektirmemesi ve işlem sonrası karmaşık analizlere ihtiyaç duymaması nedeniyle tümör damarlarının gösterilmesi için en basit ve en ucuz olan görüntüleme yöntemlerindedir.

Neoanjiogenezin tümörlerin büyüme ve yayılmasında önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Daha agresif tümörler daha yoğun ve daha hızlı büyüyen kan damarlarına sahip olma eğilimindedirler. Bu kapiller damarlar normal damarlara göre daha kıvrımlı ve daha geniş olup immatür bir duvar ve geniş endotelial açıklıklara sahiptirler. Bu nedenle yeni kılcal damarlar sızıntıya eğilimli olup tümör çevresi ödeme ve tümör içi kanamalara sebebiyet verir. Vasküler oluşumlar tubuler yapıları ve diğer kesitlerde devamlılığı sayesinde kanama alanlarından genellikle kolay ayırt edilebilirler, ancak şüpheli olgularda kontrastsız-kontrastlı SWI görüntüleme yapılması gerekebilir. Aktif olmayan kanama alanları kontrastlanma göstermezken vasküler yapılarda akıma bağlı kontrast dolumu gözlenir [90].

Neovaskülarizasyonun yanı sıra tümör içi hemorajilerin de gösterilmesi önemlidir. SWI kanamaların gösterilmesinde, T2* da dahil olmak üzere konvansiyonel MR sekanslarına göre daha üstündür. Konvansiyonel sekanslarda kanama alanı ile karışabilen nekroz alanları SWI görüntülerinde genellikle seçilmezken kanama alanları siyah görülerek kolaylıkla ayırt edilebilmektedir [90].

2.4 GLİAL TÜMÖRLERDE ATRX

ATRX'in potansiyel bir biyobelirteç olduğu ve esas olarak kromatin susturma işlemlerinde rol oynadığı gösterilmiştir. ATRX mutasyonları veya kaybı, telomerlerin (ALT) fenotipinin alternatif bir uzaması ile birlikte mRNA ekspresyonundaki bir

azalma ile ilişkilidir. Bu davranışlar, apoptotik hücrelerde bir artışa neden olarak ve astrositik tümörlü hastaların olumlu sağkalımı ile ilişkili glioma hücrelerinde proliferasyonu azaltarak astrositik tümör hücrelerinin biyolojik davranışlarını etkileyebilir [91].

Şimdiye kadar yapılan çalışmalar, IDH mutasyonları ile ATRX mutasyonu arasında güçlü bir ilişki bulmuştur. 1p/19q kodelesyonunun ve ATRX kaybının birlikte oluşu neredeyse yok denecek kadar azdır. Nöropatologların, her iki çalışmayı da gerektirmeden bir tümörün astrositik mi yoksa oligodendrositik mi olduğunu belirleyebilmelerini sağlamak açısından IDH mutasyonu ve ATRX mutasyonu arasındaki güçlü ilişki bu sebeple önemlidir. Gliomlardaki ATRX inaktivasyonu; mutasyonlara, delesyonlara, gen füzyonlarına veya bu nedenlerin bir karışımına bağlı olabilir. Ikemura ve meslektaşları; immünohistokimya kullanılarak ATRX protein ekspresyonunun saptanmasının ve bu ekspresyon düzeylerinin mutasyon durumu ile ilişkilendirilmesinin fizibilitesini göstermiştir [92]. Bu durum; ATRX gibi büyük bir gen için standart dizileme yöntemlerinin uygulanmasının zor olacağı göz önüne alındığında, ATRX durum tespitinin klinik uygulamaya dahil edilmesini önemli ölçüde basitleştirir. Ayrıca, ATRX mutasyonları ALT fenotipi, TP53 mutasyonları gibi diğer belirgin özelliklerle ilişkilidir ve en sık astrositik tümörlerde görülür [93]. Trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörü alfa geni (PDGFRA) amplifikasyonunun da ATRX kaybı ve ALT fenotipi ile anlamlı olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir. Gelecekteki çalışmalar PDGFRA sinyal kaskadının olası inhibisyonunun, glioma hastalarının bu alt kümesinde uzmanlaşmış bir terapötik müdahale olarak hizmet edip edemeyeceğine bakmalıdır.[10] İlginçtir ki, Kannan ve meslektaşları kohortlarında, ATRX kofaktörü DAXX ile ilişkili mutasyonların düşük derece glial tümörlerde bulunmadığını ve bu nedenle bu tümörlerde histon ile etkileşimlerin belki de o kadar önemli olmadığını bildirmişlerdir [94]. Prognostikasyon açısından ATRX retansiyonu ve IDH mutasyonları olan düşük dereceli glioma hastaları, 1p/19q kodelesyonlu ve IDH mutasyonlu tümörlere göre daha düşük progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalıma sahiptir. (sırasıyla 55.6 ve 31.8 ay) [95,96]. Bu eşitsizlik, bu tümörlerin astrositik ve oligodendrositik soyu ile iyi uyum içindedir.

Glioblastomlarla ilgili olarak, ATRX eksikliği raporları farklılık göstermektedir. Liu ve meslektaşları [97] glioblastomlarda ATRX yokluğunu daha genç hastalarda daha fazla gözlemlemişken, Cai ve meslektaşları [98] primer GBM ve anaplastik gliomlarda grade II gliomlardan daha belirgin olarak daha düşük ATRX ekspresyonu gözlemlemiş ve bunu bir malignite belirteci olarak önermişlerdir. Bu nedenle, yüksek dereceli gliomlarda ek tümörezis mekanizmalarının rol oynadığı ve ATRX'in rolünün bu tümör kategorisinde spesifik olmadığı görülmektedir. Ayrıca, DNA metilasyonu ve genetik ekspresyon profillerinin, yüksek ve düşük ATRX mRNA ekspresyonuna sahip tümörler arasında farklılık gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca düşük ATRX alt grubunda kromatin uçlarında artmış metilasyon seviyeleri vardı [98]. Cai ve meslektaşları ayrıca düşük ATRX ekspresyon seviyelerine sahip tümörlerin, proteinlerin taşınması, modifikasyonu ve ubiquitinasyonunda rol oynayan genleri aşırı eksprese ettiğini ve ayrıca GTP ile ilişkili sinyal iletimi ve GTPaz'ın pozitif regülasyonu da dahil olmak üzere sinyal transdüksiyon olduğunu bulmuşlardır. Bu tümörlerde transkripsiyon regülasyonu ve kromatin modifikasyonu aşağı regüle edildi. Ek olarak, glioma hücrelerinde ATRX yıkımının in vitro analizi, hücre göçünü, hücre ölümünü arttırdı ve hücre canlılığını azalttı [98]. Genel olarak, bu çalışmalar gliomlardaki ATRX mutasyonlarının tespitine yardımcı olacak bazı önemli özelliklerini vurgulamaktadır. Bununla birlikte, bu çalışmaların çoğu korelasyona dayalıdır ve ATRX'in işlevselliğini ve gliomlarda kaybolduğunda etkilerini ele almamıştır. Gelecekteki çalışmalar, deneylerini gliomların patogenezinde ATRX'in rolünü ele alacak şekilde uyarlamalıdır, böylece yeni, uzmanlaşmış tedavileri uygulamak için daha iyi bir anlayış elde edilebilir. ATRX klinik uygulamada yeni ve değerli bir terapötik hedef olarak kullanılabilir.

2.5 VASARI

VASARI (Visually AcceSAbLe Rembrandt Images) intrakranial glial tümörlerin standart kontrastlı MRG'de operasyon öncesi görsel özelliklerini tanımlayan bir skorlama setidir. Bu kapsamlı liste, MRG'de primer serebral neoplazileri tanımlamada en sık kullanılan 25 özelliği içermektedir. Thomas Jefferson Üniversitesi Hastanesi'nden NCI Rembrandt koleksiyonunun katkısıyla üç uzman nöroradyologun fikir birliğinden elde edilen skorlama kılavuzu hazırlanmıştır. Kullanımı için ilgili yönergeleri yayınlayan *The Cancer Imaging Archive* (TCIA)'in çalışmasının sonucudur. Sistem

oldukça yaygın bir şekilde benimsenmiştir ve genellikle tümör morfolojisi tanımını içeren makalelerde kullanılmaktadır. Difüzyon tensör görüntüleme, spektroskopi, perfüzyon ve permabilite gibi ileri MR uygulamaları dahil değildir [99].

Değerlendirilmesi gereken 25 görüntüleme özelliği bulunmaktadır.

1. Lezyonun en büyük komponentinin yerleşimi (frontal, temporal, insular, parietal, oksipital, beyin sapı, beyincik, corpus callosum)
2. Lezyon merkezinin tarafı (sağ, santral/bilateral, sol)
3. Tümörün kontrastlanan veya kontrastlanmayan solid kesiminin hassas beyin bölgesi durumu (konuşma motor, konuşma algı, motor, görme)
4. Tümörün kontrast tutulumunun düzeyi (yok, hafif/minimal, belirgin)
5. Kontrastlanan tümör oranı (<%5, %6-33, %34-67, %68-95, >%95)
6. Kontrastlanmayan tümör oranı (<%5, %6-33, %34-67, %68-95, >%95)
7. Nekroz Oranı (yok, <%5, %6-33, %34-67, %68-95, >%95)
8. Kistik Tümör (var, yok)
9. Tümör Odağı (Multifokal, multisentrik, gliamatozis ya da hiçbiri)
10. T1/FLAIR oranı (Ekspansif: Prekontrast T1 ile FLAIR'daki sinyal anormalliği benzer, Miks: Prekontrast T1 FLAIR'den hafifçe daha küçük, İnfiltratif: Prekontrast T1 FLAIR'dan belirgin küçük)
11. Kontrastlanan kenar kalınlığı (solid, ince (< 3 mm), kalın nodüler)
12. Kontrastlanan solid komponentin dış sınırı iyi ayırt edilebiliyor veya edilemiyor
13. Kontrastlanmayan tümörün dış sınırı iyi ayırt edilebiliyor veya edilemiyor
14. Ödem Oranı (yok, <%5, %6-33, %34-67, %68-95, >%95)

15.Ödemin Orta Hattı Geçme Durumu

16.Kanama Durumu (var,yok)

17.Difüzyon Kısıtlama Özelliği (Difüzyon kısıtlama özelliği kolaylaşmış, karar verilemiyor ya da kısıtlanmış seçeneklerinden biri seçilmelidir. ADC haritası baz alınmalıdır. Kontrastlanan solid komponent varsa yalnızca o kullanılır aksi takdirde kontrastlanmayan solid komponent düzeyinden değerlendirilir.)

18.Pial İnvazyon (var,yok)

19.Ependimal İnvazyon (var,yok)

20.Kortikal Tutulum (var,yok)

21.Derin Beyaz Cevher Tutulumu (var,yok)

22.Kontrastlanmayan Tümör Komponentinin Karşı Hemisfere Geçme Durumu (var,yok)

23.Kontrastlanan Tümör Komponentinin Karşı Hemisfere Geçme Durumu (var,yok)

24.Uydu Lezyon Durumu. (Uydu lezyon baskın lezyonun etrafındaki sinyal anormalliği içerisinde olan major tümör kitlesi ile devamlılık göstermeyen kontrastlanan alan olarak tanımlanmıştır.)

25.Kalvaryal Tutulum (var,yok)

2. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 HASTA SEÇİMİ

Çalışmamıza Nisan 2017 ve Mayıs 2022 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Beyin ve Sinir Cerrahisinde ameliyat olmuş, hastanemiz sisteminde ameliyat öncesi manyetik rezonans görüntülemesi mevcut olan ve Patoloji Anabilim Dalı'nda DSÖ 2016 kriterlerine göre gliyal tümör tanısı almış vakalar dahil edildi. Patoloji kliniğinde değerlendirilerek, histopatolojik olarak Glioblastom tanısı almış ve immunohistokimya veya polimeraz zincir reaksiyonu ile ATRX mutasyonu bakılan hastalar retrospektif incelenmiştir. Çalışmamızın retrospektif olması sebebiyle 2016 sınıflamasına dayanarak gliyal tümör tanısı almış hastalar dahil edilmiştir. DSÖ 2021 sınıflamasındaki değişiklikler ve bu yeni sınıflama hakkında bilgiler 'Genel Bilgiler' başlığı altında verilmiştir. Hastaların klinik, radyolojik ve patoloji sonucuna ait verilere hastane otomasyon sisteminden ulaşıldı. Uygun kalitede MR görüntülemesi bulunmayan, 18 yaş altı olan ve ATRX mutasyonu değerlendirilmemiş hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışma protokolümüz hastanemiz etik kurulundan onay almıştır.

3.2 MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME TEKNİĞİ

Çalışmadaki hastaların MRG tetkikleri Bezmialem Üniversitesi Radyoloji Kliniğinde maksimum gradyan kuvveti 43 mT/m olan 1.5T MRG sistemi (Siemens, Avanto, Erlangen, Almanya) kullanılarak incelendi. Cihazlarımızda 18 kanallı bir baş sarmalı kullanıldı. 1.5T MRG sistemi (Siemens, Avanto, Erlangen, Almanya) cihazında alınan sekanslar ve kullanılan parametreler: 1 mm'lik izotropik voksel çözünürlüğüyle (TR/TE/TI, 12.5/5/450) 3 boyutlu manyetizasyonla hazırlanmış hızlı edinim gradyan-eko (eksenel 3D T1 MPRAGE) ms), eksenel T2 ağırlıklı (TR/TE, 4.280/91 ms) ve T1 ağırlıklı (TR/TE, 500/87 ms), eksenel sıvı zayıflatmalı ters çevirme-geri kazanım (FLAIR) (TR/TE/TI, 8.000) /118/23,687 ms), koronal FLAIR (TR/TE/TI, 8,000/118/23,695 ms) ve T2 ağırlıklı sagittal (TR/TE, 4,810/90) görüntüler. Aksiyel, sagittal ve koronal düzlemde kontrastlı T1 görüntüleri elde edildi (iv Gd-DTPA).

3.3 PATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Hastanemiz beyin cerrahi kliniğinde opere edilmiş 2017-2022 yılları arasında tıbbi patoloji kliniğinde DSÖ 2016 sınıflamasına göre glial tümör tanısı almış 75 erişkin hastanın patoloji sonuçlarına hastanemiz otomasyon sistemi aracılığı ile ulaşıldı. Patolojik preparatlar bir nöropatolog tarafından değerlendirilmiş olup olguların immunohistokimyasal çalışmasında IDH1 mutasyonu R132H (1/20 dilüe,Clone H09,GenoMe,Hamburg Almanya), ATRX mutasyonu (1/100 dilüe,Santa-Cruz,Dallas, Teksas) değerlendirildi. IDH1 mutasyonu için tümör hücrelerinde sitoplazmik pozitif boyama kabul edilirken, ATRX mutasyonu için nükleer boyama kaybı mutasyon olarak kabul edildi.

3.4 İSTATİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 28.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapıldı. Sürekli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistikler; sürekli sayısal değişkenler için medyan (minimum-maksimum) biçiminde, kategorik değişkenler ise frekans ve (%) şeklinde ifade edildi. Gruplar arasında ortalama değerler yönünden farkın önemliliği parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlanmadığı sürekli sayısal değişkenler yönünden farkın önemliliği Mann Whitney U testiyle incelendi. Yaşın, ATRX mutasyonu pozitif-negatif ve dereceler arası ayırım yapabilme performansı da Reciever Operator Characteristics (ROC) analizi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler Fisher'in kesin ki-kare testi, Fisher-Freeman-Halton testi ve Pearson Ki-kare testi ile incelendi. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.5 MRG DEĞERLENDİRME

Çalışmaya dahilinde olan hastaların lezyonlarının MRG özellikleri standardize edilmiş bir skorlama sistemi olan VASARI ile nöroradyoloji konusunda deneyimli 3 yıllık bir radyoloji uzmanı ve asistanlığının 5. yılında olan bir Nöroşirurji asistanı tarafından incelenerek sınıflandırıldı. Değerlendirilmesi gereken 25 görüntüleme özelliği bulunmaktadır. (Tablo 1)

Tablo 1: VASARI özellikleri ve skorlaması

Ozellik Numarası	Ozellik Adı	Ozellik Tanımı	Skor
F1	Tümör lokalizasyonu	Lezyonun büyük kesiminin olduğu lokalizasyon	1= Frontal 2= Temporal 3= Insülar 4= Parietal 5= Oksipital 6= Beyin sapı 7= Corpus Callosum
F2	Tümörün tarafı	Lezyonun büyük kesiminin olduğu taraf	1= Sağ 2= Santral/Bilateral 3= Sol
F3	Hassas Beyin Bölgesi/	Fonksiyonel alan	1= Yok 2= Konuşma Motor Alan 3= Konuşma Anlamlandırma Alanı 4= Motor Alan 5= Görme
F4	Kontrastlanma kalitesi	Prekontrast görüntüleri göre postkontrast görüntülerde kontrastlanmanın ne kadar belirgin olduğu	1= Yok 2= Minimal 3= Belirgin
F5	Kontrastlanan tümör (CET) oranı	Tümörün kontrastlanan kesiminin tüm tümöre oranı	3= < % 5 4= % 6-33 5= % 34-67 6= % 68-95
F6	Kontrastlanmayan an solid tümör (nCET) oranı	nCET: T2 hiperintens, T1 hipointens, kitle etkisi, yapışal distorsiyon veya gri-beyaz cevher ayrımı	3= < % 5 4= % 6-33 5= % 34-67 6= % 68-95 7= < % 95 8= % 100
F7	Nekroz oranı	İrregüler kontrastlanan duvarın santralinde kalan kesim	2= yok 3= < % 5 4= % 6-33 5= % 34-67
F8	Kist	Duğün, ince duvarlı BOS ile eş intensitedeki tümör bileşeni	1= yok 2= var
F9	Multifokal - Multisentrik	Multifokal - Multisentrik - Gliamatozis	1= Yok 2= Multifokal 3= Multisentrik 4= Gliamatozis
F10	T1/FLAIR oranı	Kontrast öncesi T1 anormalliğinin boyutunun FLAIR anormalliğine oranı	1= Ekspansif 2= Miks 3= İnfiltratif
F11	Kontrastlanan kenar kalınlığı	Solid (Kontrast Yok) - 2, <3mm - 3, >3mm - 4	2= Solid (Kontrast Yok) 3= 3mm'den küçük 4= 3mm den büyük
F12	Kontrastlanan kenarın tanımı	Kontrastlanan kesimin en dış kenar özelliğine göre değerlendirilir	2= iyi sınırlı 3= belirsiz
F13	Kontrastlanmayan kenarın tanımı	Kontrastlanmayan kesimin en dış kenar özelliğine göre değerlendirilir	2= iyi sınırlı 3= belirsiz
F14	Ödem oranı	Tüm anormalliğin ne kadarının vazojenik ödem temsil ettiği tahmin edilir	2= yok 3= < % 5 4= % 6-33 5= % 34-67
F15	Ödemin orta hatta uzanımı	Ödem orta hattı geçiyor mu	1= Yok 2= var
F16	Hemoraji	Tümör matrisi içinde kanama odağı	1= yok 2= var
F17	Diffüzyon özellikleri	Diffüzyon kısıtlamasının tümöre oranı	1= Mikst 2= Minimal 3= Kısıtlı
F18	Pial İnvazyon	Kontrastlı veya kontrastsız tümör alanının devamlılık içinde pia'nın kontrastlanması	1= Yok 2= var
F19	Ependimal Uzanım	Kontrastlı veya kontrastsız tümör alanının devamlılık içinde ependimal uzanımı	1= Yok 2= var
F20	Kortikal Etkilenme	Kontrastlı veya kontrastsız tümör kortekse uzanımı	1= Yok 2= var
F21	Derin Beyaz Cevher Etkilenimi	Kontrastlı veya kontrastsız tümör alanının internal kapsül, korpus kallozum veya beyin sapına uzanımı	1= Yok 2= var
F22	Kontrast tutmayan alanın karşı hemisfere uzanımı		2= Yok 3= Evet
F23	Kontrast tutan alanın karşı hemisfere uzanımı		2= Yok 3= Evet
F24	Satellit lezyon varlığı	Tümör bölgesinde fakat ana tümör kütle ile herhangi bir kısımda bitişikliği olmayan kontrast	1= Yok 2= var
F25	Kalvarial yeniden şekillenme	Kafatasının iç tablasının erozyonu.	1= Yok 2= var

3. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK VERİLER

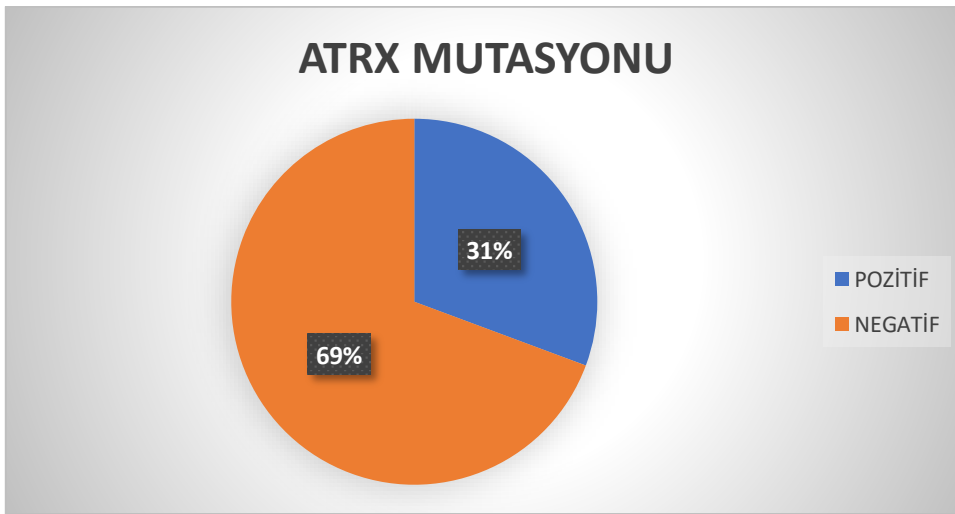
Hastaların tanı yaşları 26-79 arasında değişmekte olup ortalaması medyan yaş değeri 58 olarak bulundu. 40 hasta kadın (%53,3), 35 hasta erkekti (%46,7). Grafik (1)



Grafik 1

Kadın (%53), Erkek (%47)

23 (%30,7) olgunun ATRX mutasyonu pozitif, 52 (%69,3) olgunun ATRX mutasyonu negatifti. Grafik (2)



Grafik 2

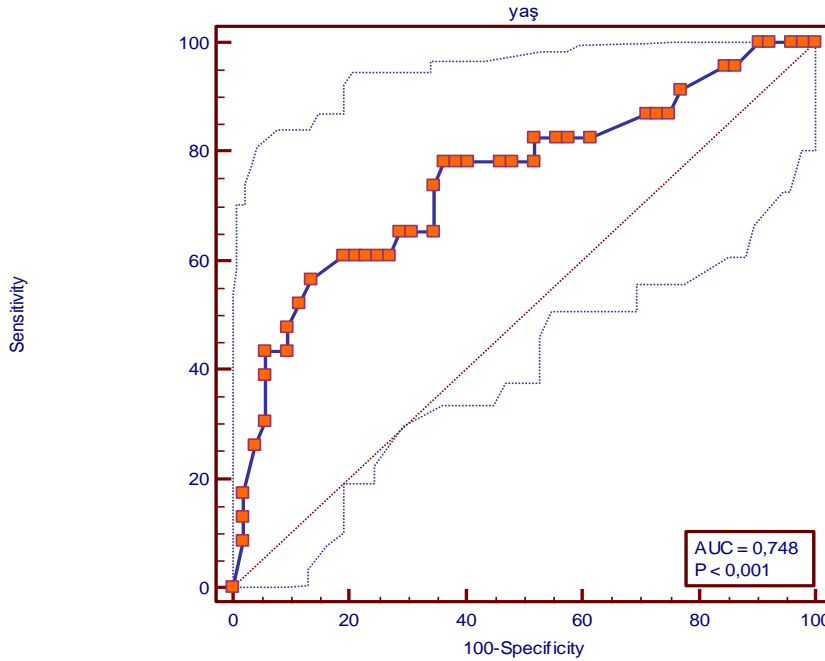
Glial tümör hastaları WHO derece 4 ve daha düşük dereceli glial tümörler olarak ayrıldığında ATRX mutasyonu statüsü verileri Tablo 2’te gösterilmiştir.

Tablo 2: Glioblastom ve daha düşük dereceli glial tümörlerde ATRX mutasyon statüsü dağılımı değerlendirilmesi

	ATRX MUTASYONU YOK	ATRX MUTASYONU VAR	Toplam
WHO Derece 4 Glial Tümör Hastaları	46 %75,5	15 %24,5	61 100.0%
Daha Düşük Dereceli glial tümör (Derece 2-3)	6 %42,9	8 %57,1	14 100.0%
Toplam	52 %69,3	23 %30,7	75 100.0%

4.2 ATRX MUTASYONU VE YAŞ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Yaş ile ATRX mutasyonu statüsü arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı olarak bulundu ($p < 0,001$) ve ROC analizi ile değerlendirildi. AUC 0,75 (0,635-0,841) ölçüldü. Optimal kesim değeri; 41 yaş ve altı olarak belirlenmiş, ATRX mutasyon pozitifliği için duyarlılık %56,52 özgüllük %86,54 olarak hesaplanmıştır.



Şekil 3: Glial tümörlerde yaş ve ATRX mutasyon pozitifliği, ROC analizi

4.3 ATRX MUTASYONU VE IDH MUTASYONU ARASINDAKİ İLİŞKİ

ATRX mutasyonu pozitif olan olgularda IDH mutant olma oranı, ATRX mutasyonu olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur.

($p < 0.001$) (Tablo 3)

Tablo 3: ATRX durumu ile IDH arasındaki ilişki

		ATRX				P Değeri
		Mutasyonu Yok		Mutasyonu Var		
IDH		Count	Row N %	Count	Row N %	
	Mutant	9	37.5%	15	62.5%	<0.001
	Wild	43	84.3%	8	15.7%	

4.4 ATRX MUTASYONU VE MR BULGULARI ARASINDAKİ İLİŞKİ

ATRX mutasyonu olup olmaması; kontrastlanan kenarın özelliği, ödem oranı, pial invazyon etkilenimi ve derin beyaz cevher etkilenimi özelliklerinin değerlendirilmesiyle istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p < 0.05$)

ATRX mutasyonu olan olgularda kontrastlanan kenarın belirgin olmaması, ATRX mutasyonu olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. ($p:0.034$) (Tablo 4)

Tablo 4: ATRX durumuna göre kontrastlanan kenar özelliği

		ATRX				P değeri
		Mutasyonu Yok		Mutasyonu Var		
Kontrastlanan Kenar Özelliği		Count	Row N %	Count	Row N %	
	Belirgin	38	77.6%	11	22.4%	0,034
	Belirgin Değil	14	53.8%	12	46.2%	

ATRX mutasyonu olan olgularda ödem oranının az olması, ATRX mutasyonu olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. (p:0.028) (Tablo 5)

Tablo 5: ATRX durumuna göre vazojenik ödem oranı

		ATRX				P değeri
		Mutasyonu Yok		Mutasyonu Var		
Ödem Oranı		Count	Row N %	Count	Row N %	
Yok		2	40.0%	3	60.0%	0.028
<%5		6	42.9%	8	57.1%	
%6-33		23	76.7%	7	23.3%	
%34-67		21	80.8%	5	19.2%	

ATRX mutasyonu olan olgularda pial invazyonunun olmaması, ATRX mutasyonu olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. (p:0.018) (Tablo 6)

Tablo 6: ATRX durumuna göre pial invazyon durumu

		ATRX				P Değeri
		Mutasyonu Yok		Mutasyonu Var		
Pial İnvazyon		Count	Row N %	Count	Row N %	
Yok		28	59.6%	19	40.4%	0.018
Var		24	85.7%	4	14.3%	

ATRX mutasyonu olan olgularda derin beyaz cevher tutulumunun olması, ATRX mutasyonu olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. (p:0.022) (Tablo 7)

Tablo 7: ATRX durumuna göre derin beyaz cevher etkilenimi

		ATRX				P Değeri
		Mutasyonu Yok		Mutasyonu Var		
		Count	Row N %	Count	Row N %	
Derin Beyaz Cevher Tutulumu	Yok	35	79.5%	9	20.5%	0.022
	Var	17	54.8%	14	45.2%	

ATRX mutasyon durumu, tümör lokalizasyonu özelliğiyle istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (p=0,951) (Tablo 8)

Tablo 8: ATRX durumuna göre tümör lokalizasyon durumu

		ATRX				P Değeri
		Mutasyonu Yok		Mutasyonu Var		
		Count	Row N %	Count	Row N %	
Tümör Lokalizasyonu	Frontal	17	65.4%	9	34.6%	0.951
	Temporal	18	75.0%	6	25.0%	
	İnsular	1	100.0%	0	0.0%	
	Parietal	10	62.5%	6	37.5%	
	Oksipital	3	75.0%	1	25.0%	
	Beyin Sapı ve Serebellum	3	75.0%	1	25.0%	

ATRX mutasyon durumu, tümörün taraf özelliğiyle istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ($p=0,052$) (Tablo 9)

Tablo 9: ATRX durumuna göre tümörün taraf özelliği

		ATRX				P Değeri
		Mutasyonu Yok		Mutasyonu Var		
		Count	Row N %	Count	Row N %	
Tümör Tarafı	Sağ	28	77.8%	8	22.2%	0.052
	Bilateral	5	100.0%	0	0.0%	
	Sol	19	55.9%	15	44.1%	

ATRX mutasyon durumu, fonksiyonel beyin bölgesiyle ilişkisi özelliğiyle istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ($p=0,383$) (Tablo 10)

Tablo 10: ATRX durumuna göre fonksiyonel beyin bölgesiyle ilişkisi

		ATRX				P Değeri
		Mutasyonu Yok		Mutasyonu Var		
		Count	Row N %	Count	Row N %	
Fonksiyonel Beyin Bölgesi	Yok	26	61.9%	16	38.1%	0.383
	Broca	8	80.0%	2	20.0%	
	Wernicke	9	90.0%	1	10.0%	
	Motor Alan	7	63.6%	4	36.4%	
	Görme	2	100.0%	0	0.0%	

ATRX mutasyon durumu, prekontrast görüntüleme göre postkontrast görüntülerde kontrastlanmanın ne kadar belirgin olduğu özelliğiyle istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (p=0,120) (Tablo 11)

Tablo 11: ATRX durumuna göre kontrastlanma belirginliği özelliği

		ATRX				P Değeri
		Mutasyonu Yok		Mutasyonu Var		
		Count	Row N %	Count	Row N %	
Kontrastlanma Belirginliği	Yok	4	44.4%	5	55.6%	0.120
	Minimal	9	60.0%	6	40.0%	
	Belirgin	39	76.5%	12	23.5%	

ATRX mutasyon durumu, tümörün kontrastlanan kesiminin tüm tümöre oranı ilişkisi özelliğiyle istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (p=0,222) (Tablo 12)

Tablo 12: ATRX durumuna göre tümörün kontrastlanan kesiminin tüm tümöre oranı arasındaki ilişki

		ATRX				P Değeri
		Mutasyonu Yok		Mutasyonu Var		
		Count	Row N %	Count	Row N %	
Kontrastlanan Tümör Oranı	<%5	12	52.2%	11	47.8%	0.121
	%6-33	17	70.8%	7	29.2%	
	%34-67	14	77.8%	4	22.2%	
	%68-95	9	90.0%	1	10.0%	

ATRX mutasyon durumu, kontrastlanmayan solid tümör oranı ilişkisi özelliğiyle istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (p=0,245) (Tablo 13)

Tablo 13: ATRX durumuna göre kontrastlanmayan solid tümör oranı özelliği

		ATRX				P Değeri
		Mutasyonu Yok		Mutasyonu Var		
		Count	Row N %	Count	Row N %	
Kontrastlanmayan Tümör Oranı	<%5	4	100.0%	0	0.0%	0.245
	%6-33	9	69.2%	4	30.8%	
	%34-67	25	78.1%	7	21.9%	
	%68-95	7	63.6%	4	36.4%	
	>%95	3	50.0%	3	50.0%	
	%100	4	44.4%	5	55.6%	

ATRX mutasyon durumu, nekroz oranı ilişkisi özelliğiyle istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (p=0,073) (Tablo 14)

Tablo 14: ATRX durumuna göre nekroz oranı özelliği

		ATRX				P Değeri
		Mutasyonu Yok		Mutasyonu Var		
		Count	Row N %	Count	Row N %	
Nekroz Oranı	Yok	7	43.8%	9	56.3%	0.073
	<%5	17	70.8%	7	29.2%	
	%6-33	19	76.0%	6	24.0%	
	%34-67	9	90.0%	1	10.0%	

ATRX mutasyon durumuna göre tümörün kistik içeriğinin varlığı ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (p=0,500) (Tablo 15)

Tablo 15: ATRX durumuna göre tümörün kistik içeriği özelliği

		ATRX				P Değeri
		Mutasyonu Yok		Mutasyonu Var		
		Count	Row N %	Count	Row N %	
Kistik içerik	Yok	25	65.8%	13	34.2%	0.5
	Var	27	73.0%	10	27.0%	

ATRX mutasyon durumuna göre tümörün multifokal, multisentrik veya gliamatozis özellikte olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (p=0,215) (Tablo 16)

Tablo 16: ATRX durumuna göre tümörün multifokal, multisentrik veya gliamatozis özelliği

		ATRX				P Değeri
		Mutasyonu Yok		Mutasyonu Var		
		Count	Row N %	Count	Row N %	
Tümör Özelliği	Tek	32	64.0%	18	36.0%	0.215
	Multifokal	14	87.5%	2	12.5%	
	Multisentrik	2	50.0%	2	50.0%	
	Gliamatozis	4	80.0%	1	20.0%	

ATRX mutasyon durumu, kontrast öncesi T1/Flair Oranı özelliğiyle istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (p=0,207) (Tablo 17)

Tablo 17: ATRX durumuna göre kontrast öncesi T1/Flair Oranı özelliği

		ATRX				P Değeri
		Mutasyonu Yok		Mutasyonu Var		
		Count	Row N %	Count	Row N %	
T1/Flair Oranı	Ekspansif	17	58.6%	12	41.4%	0.207
	Mix	7	87.5%	1	12.5%	
	İnfiltratif	28	73.7%	10	26.3%	

ATRX mutasyon durumu, kontrastlanan kenar kalınlığı ilişkisi özelliğiyle istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (p=0,096) (Tablo 18)

Tablo 18: ATRX durumuna göre kontrastlanan kenar kalınlığı özelliği

		ATRX				P Değeri
		Mutasyonu Yok		Mutasyonu Var		
		Count	Row N %	Count	Row N %	
Kontrastlanan Kenar Kalınlığı	Solid	4	80.0%	1	20.0%	0.096
	İnce	16	55.2%	13	44.8%	
	Kalın (Nodüler)	32	78.0%	9	22.0%	

ATRX mutasyon durumu, kontrastlanmayan kenar ilişkisi özelliğiyle istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (p=0,279) (Tablo 19)

Tablo 19: ATRX durumuna göre kontrastlanmayan kenar özelliği

		ATRX				P Değeri
		Mutasyonu Yok		Mutasyonu Var		
		Count	Row N %	Count	Row N %	
Kontrastlanmayan Kenar Özelliği	İyi	34	73.9%	12	26.1%	0.279
	Sınırlı					
	Belirsiz	18	62.1%	11	37.9%	

ATRX mutasyon durumu, ödemin orta hatta uzanımı ilişkisi özelliğiyle istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (p=1,000) (Tablo 20)

Tablo 20: ATRX durumuna göre ödemin orta hatta uzanımı özelliği

		ATRX				P Değeri
		Mutasyonu Yok		Mutasyonu Var		
		Count	Row N %	Count	Row N %	
Ödemin Orta Hatta Uzanımı	Yok	41	69.5%	18	30.5%	1
	Var	11	68.8%	5	31.3%	

ATRX mutasyon durumu, tümör matrisi içinde kanama odağı ilişkisi özelliğiyle istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (p=0,290) (Tablo 21)

Tablo 21: ATRX durumuna göre tümör matrisi içinde kanama odağı özelliği

		ATRX				P Değeri
		Mutasyonu Yok		Mutasyonu Var		
		Count	Row N %	Count	Row N %	
Kanama Odağı	Yok	40	72.7%	15	27.3%	0.29
	Var	12	60.0%	8	40.0%	

ATRX mutasyon durumu, tümörün difüzyon kısıtlama özellikleriyle istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (p=0,363) (Tablo 22)

Tablo 22: ATRX durumuna göre tümörün difüzyon kısıtlama özelliği

		ATRX				P Değeri
		Mutasyonu Yok		Mutasyonu Var		
		Count	Row N %	Count	Row N %	
Difüzyon Kısıtlama	Mix	25	78.1%	7	21.9%	0.363
	Kolaylaşmış	22	62.9%	13	37.1%	
	Kısıtlanmış	5	62.5%	3	37.5%	

ATRX mutasyon durumu, ependimal uzanım ilişkisi özelliğiyle istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ($p=0,755$) (Tablo 23)

Tablo 23: ATRX durumuna göre ependimal uzanım özelliği

		ATRX				P Değeri
		Mutasyonu Yok		Mutasyonu Var		
		Count	Row N %	Count	Row N %	
Ependimal Uzanım	Yok	38	70.4%	16	29.6%	0.755
	Var	14	66.7%	7	33.3%	

ATRX mutasyon durumu, tümörün kortekse uzanımı ilişkisi özelliğiyle istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ($p=0,745$) (Tablo 24)

Tablo 24: ATRX durumuna göre tümörün kortekse uzanımı özelliği

		ATRX				P Değeri
		Mutasyonu Yok		Mutasyonu Var		
		Count	Row N %	Count	Row N %	
Kortekse Uzanım	Yok	9	75.0%	3	25.0%	0.745
	Var	43	68.3%	20	31.7%	

ATRX mutasyon durumu, kontrast tutmayan alanın karşı hemisfere uzanımı ilişkisi özelliğiyle istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (p=0,521) (Tablo 25)

Tablo 25: ATRX durumuna göre kontrast tutmayan alanın karşı hemisfere uzanımı özelliği

		ATRX				P Değeri
		Mutasyonu Yok		Mutasyonu Var		
		Count	Row N %	Count	Row N %	
Kontrast	Yok	44	71.0%	18	29.0%	0.521
Tutmayan Alanın Karşı Hemisfere Geçme Durumu	Var	8	61.5%	5	38.5%	

ATRX mutasyon durumu, kontrast tutan alanın karşı hemisfere uzanımı ilişkisi özelliğiyle istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (p=1,000) (Tablo 26)

Tablo 26: ATRX durumuna göre kontrast tutan alanın karşı hemisfere uzanımı özelliği

		ATRX				P Değeri
		Mutasyonu Yok		Mutasyonu Var		
		Count	Row N %	Count	Row N %	
Kontrast	Yok	47	69.1%	21	30.9%	1
Tutan Alanın Karşı Hemisfere Geçme Durumu	Var	5	71.4%	2	28.6%	

ATRX mutasyon durumu ile satellit lezyon varlığı ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ($p=0,140$) (Tablo 27)

Tablo 27: ATRX durumuna göre satellit lezyon varlığı özelliği

		ATRX				P Değeri
		Mutasyonu Yok		Mutasyonu Var		
		Count	Row N %	Count	Row N %	
Satellit Lezyon Varlığı	Yok	37	64.9%	20	35.1%	0.14
	Var	15	83.3%	3	16.7%	

Çalışmaya dahil ettiğimiz hiçbir tümörün kafatası iç tablasını erozyona uğratmaması sebebiyle bu özellik değerlendirme dışı tutulmuştur.

4. TARTIŞMA

DSÖ 2021 5.baskı güncellemesi SSS tümörleri sınıflamasında moleküler belirteçlerin daha da ön plana çıkmasına imkân tanıdı. ATRX kaybı (mutasyonu) yeni DSÖ sınıflandırmasına dahil edilen gliomların sınıflandırılmasında genomik bir belirteçtir [61]. ATRX durumunun tespiti, glial tümör sınıflandırmasını ve teşhisini daha fazla yönlendirmek ve glial tümör hastalarının bireyselleştirilmiş tedavisine yönelik yönleri işaret etmek için özellikle yararlıdır. Şu anda, ATRX durumu sadece ameliyat veya biyopsi sonrası tespit edilebilir, her ikisi de invaziv yöntemlerdir ve cerrahi rezeksiyondan önce hasta prognozunu dikte edemez. Buna karşılık tümörlerin heterojenliği nedeniyle farklı doku örnekleme bölgeleri farklı tespit sonuçlarına yol açabilir. Bu nedenle, glial tümörlerde ATRX mutasyon durumunun non-invaziv tahmini, ameliyat öncesi tanısal ve prognostik bilgi sağlamak için önemlidir aynı zamanda klinik olarak potansiyel ve değerlidir. Konvansiyonel ve kontrastlı MRG, preoperatif gliomalar için yaygın görüntüleme yöntemleridir. ATRX geninin mutasyonunu (kaybını) MRG kullanarak tahmin etmek, beyin tümörlerinde yanıt ve prognozun bir göstergesi olduğu için büyük önem taşımaktadır. Çalışmamızın öncelikli hedefi de glial tümürlü hastaların MRG ile ATRX mutasyon durumunun öngörülebilirliğini araştırmaktır.

IDH mutasyonları olan ve kromozom 1p / 19q kaybı olmayan tümörler arasında, ATRX mutasyon pozitifliği, progresyonsuz ve genel sağkalımda iyileşme ile ilişkilidir [100]. Yetişkin tip gliomlarla ilgili çalışmalar, ATRX mutasyonlarının daha iyi prognoza sahip IDH mutant astrositik tümörlerin bir alt grubunu tanımladığını göstermiştir [91]. Olar ve ark. vahşi tip IDH1 yetişkin gliomlarında ATRX mutasyonu pozitif olan yetişkin gliomların daha yüksek sağkalım oranlarına sahip olduğunu bulmuşlardır [101]. Ek olarak, son çalışmalar ATRX mutasyonuna uğramış glioblastomların hayatta kalma avantajına sahip olduğunu doğrulamıştır [102]. ATRX mutasyonu IDH mutant astrositomların %90'ında görülürken, IDH wild-tipli astrositomlarda nadirdir (103, 104). Bizim çalışmamızda IDH mutant olanlarda ATRX mutasyonu %62,5 idi. IDH wild-tip olanlarda ise ATRX mutasyonu %15,6 pozitifken, %84,4 negatifti. ATRX mutasyonu pozitif olan hastaların %65,2'si IDH mutant idi. Sonuçlarımız literatürle uyumludur. Bu çalışmalardan da anlaşılacağı üzere ATRX mutasyonu pozitif olan hastalar ile IDH mutant hastalar arasında anlamlı bir ilişki vardır ve bu hastaların yüksek sağkalım

oranlarına sahip oldukları görülmektedir. ATRX mutasyon pozitifliği IDH mutantlarda olduğu gibi iyi progresyon göstergesi olarak karşımıza çıkmaktadır.

Shen ve ark. yaptığı çalışmada, IDH mutant tümörlerde IDH wild tümörlere göre kontrastlanmanın daha az olduğu görülmüştür [105]. Qi ve ark. derece 2 ve derece 3 gliyal tümör tanıli olgular üzerinden yaptığı çalışmada da aynı sonuç elde edilmiştir [106]. Bizim çalışmamızda da ATRX mutasyonu pozitif olan olgularda kontrastlanmanın ve özellikle kontrastlanan kenarın daha az belirgin olduğu görülmüştür.

Wu ve ark. gliyal tümörlü olgularla yaptıkları çalışmada IDH wild tümörler ile ödem arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır, IDH mutant olgularda ise ödemin daha az olduğu görülmüştür [107]. Bizim çalışmamızda da ATRX mutasyonu pozitif olan olgularda ödem oranının daha az olduğu görülmüştür. ATRX mutasyonu pozitif olgularla IDH mutant olguların korele olduğu düşünülürse, çalışmamızın benzer sonuçlarda olduğu görülmektedir.

Hyare ve ark. VASARI skorlama setini kullanarak yaptıkları çalışmada derin beyaz cevher tutulumunun IDH mutant olgularda daha az olduğu görülmüştür [108]. Bizim çalışmamızda ise ATRX mutasyonu pozitif olgularda derin beyaz cevher tutulumunun daha çok olduğu sonucu çıkmıştır. Bu farklılığın sebebi bahsedilen çalışmaya derece 4 tümörlerin dahil edilmemiş olması ve bizim çalışmamızdaki ATRX mutasyonu pozitif olan hastalar ile negatif olan hastaların homojen dağılmamasıyla alakalı olabilir.

Min ve ark. yaptığı bir çalışmada gliyal tümörlerde pial invazyonun agresif tümörlerin bir özelliği olduğu bulunmuştur. Pial invazyonun olmaması iyi prognoz göstergesi olarak vurgulanmıştır [109]. Bizim çalışmamızda da ATRX mutasyonu pozitif olan olgularda pial invazyonun daha az olduğu görülmüştür. Bu çıkan sonucun ATRX mutasyonunun iyi prognoz göstergesi olduğunu desteklemektedir.

Ikemura ve ark. immünohistokimyasal bir analiz yapmış ve ATRX kaybı glioblastomlarının hemisferik olmayan yerlerde daha sık meydana geldiğini ve genç hastaları etkilediğini göstermiştir [92]. Çalışmamızda da ATRX kaybı olan tümörlerin genç hastalarda daha fazla olduğu gösterilmiştir ancak çalışmamızda ATRX mutasyonu negatif ve ATRX mutasyonu pozitif hastalar arasında tümör lokalizasyonunda anlamlı fark saptanmadı. Nispeten az sayıda vakamız nedeniyle daha fazla doğrulamaya ihtiyaç vardır.

Yapılan çalışmalardaki sonuçlar çoğunlukla bizim çalışmamız ile tutarlıydı. Bu nedenle, çeşitli MRG tekniklerini kullanan çalışmaların bir sonucu olarak ve bizim çalışmamıza da bakılarak; MRG glial tümör hastalarında ATRX mutasyon durumunu invaziv olmayan bir Şekilde tahmin etme potansiyeline sahip olabileceği görülmüştür. Bununla birlikte, bu çalışmada bazı yetersizliklerin olduğu görülmüştür. Bu, nispeten sınırlı hasta sayısına sahip retrospektif bir çalışmadır. Bu çalışmanın güvenilirliğini ve klinik uygulamasını geliştirmek için daha büyük hasta grubuna sahip bir çalışma olmalıdır. Daha büyük ölçekli bir prospektif çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır, çünkü biyolojik süreçlerin gelecekte prospektif olarak tasarlanmış çalışmalarla teyit edilmesi lazımdır.



5. SONUÇ

Çalışmamızın asıl amacı ATRX mutasyon durumunu preoperatif MRG bulguları ile öngörmektir. Bazı MRG bulguları anlamlı olabilecek katkılar vermiştir. Glial tümörlerin MRG ile değerlendirilmesinde kontrastlanan kenarın belirgin olmaması, ödem oranının az olması, pial invazyonun olmaması ve derin beyaz cevher tutulumunun olması ATRX mutasyonu pozitifliği ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca hastanın genç olması ve IDH mutant olması ATRX mutasyon pozitifliği ile ilişkili bulunmuştur.

ATRX mutasyonunun durumu esas olarak invaziv olan cerrahi veya biyopsi ile tespit edilir. Bu nedenle, glial tümörlerde ATRX mutasyon durumunun non-invaziv tahmini, ameliyat öncesi tanısal ve prognostik bilgi sağlamak için yüksek ölçüde önemlidir ve klinik olarak değerlidir. Bu konuda daha iyi standardize edilmiş MRG bulguları ve skorlamaları ile yapılacak prospektif çalışmalar önemli katkılar sağlayacaktır.

6. KAYNAKLAR

1. Meng, L., et al., *ATRX status in patients with gliomas: Radiomics analysis*. Medicine, 2022. **101**(37): p. e30189.
2. Whitfield, B.T. and J.T. Huse, *Classification of adult-type diffuse gliomas: Impact of the World Health Organization 2021 update*. Brain Pathology, 2022: p. e13062.
3. Louis, D.N., et al., *International Society of Neuro-pathology-Haarlem Consensus Guidelines for Nervous System Tumor Classification and Grading*. Brain pathology, 2014. **24**(5): p. 429-435.
4. Sonoda, Y., et al., *Practical procedures for the integrated diagnosis of astrocytic and oligodendroglial tumors*. Brain Tumor Pathology, 2019. **36**: p. 56-62.
5. Louis, D.N., et al., *The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary*. Acta neuropathologica, 2016. **131**(6): p. 803-820.
6. Synhaeve, N.E., et al., *Clinical evaluation of a dedicated next generation sequencing panel for routine glioma diagnostics*. Acta neuropathologica communications, 2018. **6**(1): p. 1-8.
7. Pekmezci, M., et al., *Adult infiltrating gliomas with WHO 2016 integrated diagnosis: additional prognostic roles of ATRX and TERT*. Acta neuropathologica, 2017. **133**(6): p. 1001-1016.
8. Núñez, F.J., et al., *IDH1-R132H acts as a tumor suppressor in glioma via epigenetic up-regulation of the DNA damage response*. Science translational medicine, 2019. **11**(479): p. eaaq1427.
9. Zakharova, G., et al., *Reclassification of TCGA Diffuse Glioma Profiles Linked to Transcriptomic, Epigenetic, Genomic and Clinical Data, According to the 2021 WHO CNS Tumor Classification*. International Journal of Molecular Sciences, 2022. **24**(1): p. 157.
10. Nandakumar, P., A. Mansouri, and S. Das, *The role of ATRX in glioma biology*. Frontiers in oncology, 2017. **7**: p. 236.
11. Zhou, H., et al., *MRI features predict survival and molecular markers in diffuse lower-grade gliomas*. Neuro-oncology, 2017. **19**(6): p. 862-870.
12. Gutman, D.A., et al., *MR imaging predictors of molecular profile and survival: multi-institutional study of the TCGA glioblastoma data set*. Radiology, 2013. **267**(2): p. 560-569.
13. Lapointe, S., A. Perry, and N.A. Butowski, *Primary brain tumours in adults*. The Lancet, 2018. **392**(10145): p. 432-446.
14. Momeni, F., et al., *Differentiating between low-and high-grade glioma tumors measuring apparent diffusion coefficient values in various regions of the brain*. Oman Medical Journal, 2021. **36**(2): p. e251.
15. Ostrom, Q.T., et al., *CBTRUS statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2015–2019*. Neuro-oncology, 2022. **24**(Supplement_5): p. v1-v95.
16. Louis, D.N., et al., *The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary*. Neuro-oncology, 2021. **23**(8): p. 1231-1251.

17. Ostrom, Q.T., et al., *CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2013–2017*. Neuro-oncology, 2020. **22**(Supplement_1): p. iv1-iv96.
18. Patil, N., et al., *Epidemiology of brainstem high-grade gliomas in children and adolescents in the United States, 2000-2017*. Neuro-oncology, 2021. **23**(6): p. 990-998.
19. Hoffman, L.M., et al., *Clinical, radiologic, pathologic, and molecular characteristics of long-term survivors of diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG): a collaborative report from the International and European Society for Pediatric Oncology DIPG Registries*. Journal of clinical oncology, 2018. **36**(19): p. 1963.
20. Leece, R., et al., *Global incidence of malignant brain and other central nervous system tumors by histology, 2003–2007*. Neuro-oncology, 2017. **19**(11): p. 1553-1564.
21. Girardi, F., et al., *The histology of brain tumors for 67 331 children and 671 085 adults diagnosed in 60 countries during 2000-2014: a global, population-based study (CONCORD-3)*. Neuro-oncology, 2021. **23**(10): p. 1765-1776.
22. Nakamura, H., et al., *Epidemiological study of primary intracranial tumors: a regional survey in Kumamoto prefecture in southern Japan—20-year study*. International journal of clinical oncology, 2011. **16**: p. 314-321.
23. Ostrom, Q.T., et al., *Glioma risk associated with extent of estimated European genetic ancestry in African Americans and Hispanics*. International journal of cancer, 2020. **146**(3): p. 739-748.
24. Lin, D., et al., *Trends in Intracranial Glioma Incidence and Mortality in the United States, 1975-2018*. Frontiers in oncology, 2021. **11**.
25. Pellerino, A., et al., *Epidemiology, risk factors, and prognostic factors of gliomas*. Clinical and Translational Imaging, 2022: p. 1-9.
26. Ostrom, Q.T., et al., *Risk factors for childhood and adult primary brain tumors*. Neuro-oncology, 2019. **21**(11): p. 1357-1375.
27. Kinnersley, B., et al., *Quantifying the heritability of glioma using genome-wide complex trait analysis*. Scientific reports, 2015. **5**(1): p. 17267.
28. Rice, T., et al., *Understanding inherited genetic risk of adult glioma—a review*. Neuro-oncology practice, 2016. **3**(1): p. 10-16.
29. Howell, A.E., et al., *Use of Mendelian Randomization for Identifying Risk Factors for Brain Tumors*. Frontiers in genetics, 2018. **9**: p. 525.
30. Francis, S.S., et al., *The epidemiology of central nervous system tumors*. Hematology/Oncology Clinics, 2022. **36**(1): p. 23-42.
31. Braganza, M.Z., et al., *Ionizing radiation and the risk of brain and central nervous system tumors: a systematic review*. Neuro-oncology, 2012. **14**(11): p. 1316-1324.
32. Davis, F., et al., *Medical diagnostic radiation exposures and risk of gliomas*. Radiation research, 2011. **175**(6): p. 790-796.
33. Neglia, J.P., et al., *New primary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study*. Journal of the National Cancer Institute, 2006. **98**(21): p. 1528-1537.
34. Inskip, P.D., et al., *Radiation-related new primary solid cancers in the childhood cancer survivor study: comparative radiation dose response and*

- modification of treatment effects*. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 2016. **94**(4): p. 800-807.
35. Sheppard, J.P., et al., *Risk of brain tumor induction from pediatric head CT procedures: a systematic literature review*. Brain tumor research and treatment, 2018. **6**(1): p. 1-7.
 36. Group, I.S., *Brain tumour risk in relation to mobile telephone use: results of the INTERPHONE international case-control study*. International journal of epidemiology, 2010. **39**(3): p. 675-694.
 37. Benson, V.S., et al., *Mobile phone use and risk of brain neoplasms and other cancers: prospective study*. International journal of epidemiology, 2013. **42**(3): p. 792-802.
 38. Frei, P., et al., *Use of mobile phones and risk of brain tumours: update of Danish cohort study*. Bmj, 2011. **343**.
 39. Porter, A.B., D.H. Lachance, and D.R. Johnson, *Socioeconomic status and glioblastoma risk: a population-based analysis*. Cancer Causes & Control, 2015. **26**(2): p. 179-185.
 40. Plascak, J.J. and J.L. Fisher, *Area-based socioeconomic position and adult glioma: a hierarchical analysis of surveillance epidemiology and end results data*. PloS one, 2013. **8**(4): p. e60910.
 41. Khanolkar, A.R., et al., *Socioeconomic position and the risk of brain tumour: a Swedish national population-based cohort study*. J Epidemiol Community Health, 2016. **70**(12): p. 1222-1228.
 42. Cote, D.J., et al., *Glioma incidence and survival variations by county-level socioeconomic measures*. Cancer, 2019. **125**(19): p. 3390-3400.
 43. Dlamini, Z., et al., *Genetic Drivers of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Aberrant Splicing Events, Mutational Burden, HPV Infection and Future Targets*. Genes, 2021. **12**(3): p. 422.
 44. Neves, A.M., et al., *Detection and quantitative analysis of human herpesvirus in pilocytic astrocytoma*. Brain research, 2008. **1221**: p. 108-114.
 45. Garcia-Martinez, A., et al., *Lack of cytomegalovirus detection in human glioma*. Virology journal, 2017. **14**(1): p. 1-4.
 46. Wrensch, M., et al., *Does prior infection with varicella-zoster virus influence risk of adult glioma?* American journal of epidemiology, 1997. **145**(7): p. 594-597.
 47. Amirian, E.S., et al., *History of chickenpox in glioma risk: a report from the glioma international case-control study (GICC)*. Cancer medicine, 2016. **5**(6): p. 1352-1358.
 48. Amirian, E.S., et al., *Approaching a scientific consensus on the association between allergies and glioma risk: a report from the glioma international case-control study*. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, 2016. **25**(2): p. 282-290.
 49. Linos, E., et al., *Atopy and risk of brain tumors: a meta-analysis*. Journal of the National Cancer Institute, 2007. **99**(20): p. 1544-1550.
 50. Alexandrov, L.B., et al., *The repertoire of mutational signatures in human cancer*. Nature, 2020. **578**(7793): p. 94-101.
 51. Claus, E.B., et al., *Environmental and sex-specific molecular signatures of glioma causation*. Neuro-oncology, 2022. **24**(1): p. 29-36.

52. Gorlia, T., et al., *New validated prognostic models and prognostic calculators in patients with low-grade gliomas diagnosed by central pathology review: a pooled analysis of EORTC/RTOG/NCCTG phase III clinical trials*. *Neuro-oncology*, 2013. **15**(11): p. 1568-1579.
53. Rossetti, A.O. and R. Stupp, *Epilepsy in brain tumor patients*. *Current opinion in neurology*, 2010. **23**(6): p. 603-609.
54. Giulioni, M., et al., *Epilepsy associated tumors*. *World Journal of Clinical Cases: WJCC*, 2014. **2**(11): p. 623.
55. Kirby, S. and R.A. Purdy, *Headaches and brain tumors*. *Neurologic Clinics*, 2014. **32**(2): p. 423-432.
56. Noorbakhsh, A., et al., *Gross-total resection outcomes in an elderly population with glioblastoma: a SEER-based analysis*. *Journal of neurosurgery*, 2014. **120**(1): p. 31-39.
57. Chaichana, K.L., et al., *Establishing percent resection and residual volume thresholds affecting survival and recurrence for patients with newly diagnosed intracranial glioblastoma*. *Neuro-oncology*, 2014. **16**(1): p. 113-122.
58. Aldave, G., et al., *Prognostic value of residual fluorescent tissue in glioblastoma patients after gross total resection in 5-aminolevulinic acid-guided surgery*. *Neurosurgery*, 2013. **72**(6): p. 915-921.
59. Rao, G., *Intraoperative MRI and maximizing extent of resection*. *Neurosurgery Clinics*, 2017. **28**(4): p. 477-485.
60. Hervey-Jumper, S.L. and M.S. Berger, *Maximizing safe resection of low-and high-grade glioma*. *Journal of neuro-oncology*, 2016. **130**(2): p. 269-282.
61. Louis, D.N., et al., *The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary*. *Acta neuropathologica*, 2016. **131**: p. 803-820.
62. Louis, D., *WHO Classification of tumours editorial board. Central nervous system tumours*. *Int. Agency Res. Cancer*, 2021. **5**(6).
63. De Carli, E., X. Wang, and S. Puget, *IDH1 and IDH2 mutations in gliomas*. *The New England journal of medicine*, 2009. **360**(21): p. 2248; author reply 2249-2248; author reply 2249.
64. Shirahata, M., et al., *Novel, improved grading system (s) for IDH-mutant astrocytic gliomas*. *Acta neuropathologica*, 2018. **136**: p. 153-166.
65. Brat, D.J., et al., *cIMPACT-NOW update 5: recommended grading criteria and terminologies for IDH-mutant astrocytomas*. *Acta neuropathologica*, 2020. **139**: p. 603-608.
66. Dahlin, A.M., et al., *Relation between established glioma risk variants and DNA methylation in the tumor*. *PLoS One*, 2016. **11**(10): p. e0163067.
67. Stichel, D., et al., *Distribution of EGFR amplification, combined chromosome 7 gain and chromosome 10 loss, and TERT promoter mutation in brain tumors and their potential for the reclassification of IDH wt astrocytoma to glioblastoma*. *Acta neuropathologica*, 2018. **136**: p. 793-803.
68. Qaddoumi, I., et al., *Genetic alterations in uncommon low-grade neuroepithelial tumors: BRAF, FGFR1, and MYB mutations occur at high frequency and align with morphology*. *Acta neuropathologica*, 2016. **131**: p. 833-845.
69. Huse, J.T., et al., *Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young (PLNTY): an epileptogenic neoplasm with oligodendroglioma-like components*,

- aberrant CD34 expression, and genetic alterations involving the MAP kinase pathway. Acta neuropathologica, 2017. 133: p. 417-429.*
70. Ryall, S., et al., *Integrated molecular and clinical analysis of 1,000 pediatric low-grade gliomas. Cancer cell, 2020. 37(4): p. 569-583. e5.*
 71. Heurtier, V., et al., *The molecular logic of Nanog-induced self-renewal in mouse embryonic stem cells. Nature communications, 2019. 10(1): p. 1109.*
 72. Pratt, D., et al., *Circumscribed/non-diffuse histology confers a better prognosis in H3K27M-mutant gliomas. Acta neuropathologica, 2018. 135: p. 299-301.*
 73. Sturm, D., et al., *Hotspot mutations in H3F3A and IDH1 define distinct epigenetic and biological subgroups of glioblastoma. Cancer cell, 2012. 22(4): p. 425-437.*
 74. Haque, F., et al., *Evaluation of a novel antibody to define histone 3.3 G34R mutant brain tumours. Acta Neuropathologica Communications, 2017. 5(1): p. 1-9.*
 75. Mackay, A., et al., *Integrated molecular meta-analysis of 1,000 pediatric high-grade and diffuse intrinsic pontine glioma. Cancer cell, 2017. 32(4): p. 520-537. e5.*
 76. Stucklin, A.S.G., et al., *Alterations in ALK/ROSI/NTRK/MET drive a group of infantile hemispheric gliomas. Nature communications, 2019. 10.*
 77. Rodriguez, F.J., et al., *Anaplasia in pilocytic astrocytoma predicts aggressive behavior. The American journal of surgical pathology, 2010. 34(2): p. 147-160.*
 78. Jeon, Y.-K., et al., *Clinicopathological features and global genomic copy number alterations of pilomyxoid astrocytoma in the hypothalamus/optic pathway: comparative analysis with pilocytic astrocytoma using array-based comparative genomic hybridization. Modern Pathology, 2008. 21(11): p. 1345-1356.*
 79. Reinhardt, A., et al., *Anaplastic astrocytoma with piloid features, a novel molecular class of IDH wildtype glioma with recurrent MAPK pathway, CDKN2A/B and ATRX alterations. Acta neuropathologica, 2018. 136: p. 273-291.*
 80. Hirose, T., et al., *Astroblastoma: a distinct tumor entity characterized by alterations of the X chromosome and MNI rearrangement. Brain Pathology, 2018. 28(5): p. 684-694.*
 81. Yazol, M. and A.Y. Öner, *Beyin Gliomlarında Manyetik Rezonans Görüntüleme. Türk Radyoloji Derneği, 2016: p. 20-36.*
 82. Barajas, R., et al., *Super-resolution track density imaging of glioblastoma: histopathologic correlation. American Journal of Neuroradiology, 2013. 34(7): p. 1319-1325.*
 83. Fouke, S.J., et al., *The role of imaging in the management of adults with diffuse low grade glioma: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. Journal of neuro-oncology, 2015. 125: p. 457-479.*
 84. Sadeghi, N., *Neuroimaging of Adult Gliomas: An Update. Journal of the Belgian Society of Radiology, 2017. 101(Suppl 1).*
 85. Herminghaus, S., et al., *Determination of histopathological tumor grade in neuroepithelial brain tumors by using spectral pattern analysis of in vivo spectroscopic data. Journal of neurosurgery, 2003. 98(1): p. 74-81.*
 86. Herminghaus, S., et al., *Increased choline levels coincide with enhanced proliferative activity of human neuroepithelial brain tumors. NMR in*

- Biomedicine: An International Journal Devoted to the Development and Application of Magnetic Resonance In Vivo, 2002. **15**(6): p. 385-392.
87. Law, M., et al., *Gliomas: predicting time to progression or survival with cerebral blood volume measurements at dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging*. Radiology, 2008. **247**(2): p. 490-498.
 88. Håberg, A., et al., *Preoperative blood oxygen level-dependent functional magnetic resonance imaging in patients with primary brain tumors: clinical application and outcome*. Neurosurgery, 2004. **54**(4): p. 902-915.
 89. DAYANIR, Y.Ö., *Ersen ERTEKİN*. *Turkiye Klinikleri J Radiol-Special Topics*, 2017. **10**(2): p. 129-39.
 90. Sehgal, V., et al., *Clinical applications of neuroimaging with susceptibility-weighted imaging*. Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 2005. **22**(4): p. 439-450.
 91. Xie, Y., et al., *Omics-based integrated analysis identified ATRX as a biomarker associated with glioma diagnosis and prognosis*. Cancer Biology & Medicine, 2019. **16**(4): p. 784.
 92. Ikemura, M., et al., *Utility of ATRX immunohistochemistry in diagnosis of adult diffuse gliomas*. Histopathology, 2016. **69**(2): p. 260-267.
 93. Abedalthagafi, M., et al., *The alternative lengthening of telomere phenotype is significantly associated with loss of ATRX expression in high-grade pediatric and adult astrocytomas: a multi-institutional study of 214 astrocytomas*. Modern Pathology, 2013. **26**(11): p. 1425-1432.
 94. Kannan, K., et al., *Whole exome sequencing identifies ATRX mutation as a key molecular determinant in lower-grade glioma*. Oncotarget, 2012. **3**(10): p. 1194.
 95. Leeper, H.E., et al., *IDH mutation, 1p19q codeletion and ATRX loss in WHO grade II gliomas*. Oncotarget, 2015. **6**(30): p. 30295.
 96. Wiestler, B., et al., *ATRX loss refines the classification of anaplastic gliomas and identifies a subgroup of IDH mutant astrocytic tumors with better prognosis*. Acta neuropathologica, 2013. **126**: p. 443-451.
 97. Liu, N., et al., *Immunostaining of IDH-1 R132H and ATRX proteins in the classification of adult glioblastomas*. Int J Clin Exp Pathol, 2016. **9**(12): p. 12849-54.
 98. Cai, J., et al., *Loss of ATRX, associated with DNA methylation pattern of chromosome end, impacted biological behaviors of astrocytic tumors*. Oncotarget, 2015. **6**(20): p. 18105.
 99. Vasari, M., *Visual Feature Guide. The Cancer Imaging Archive (TCIA) Web site*. 2013.
 100. Cai, J., et al., *Detection of ATRX and IDH1-R132H immunohistochemistry in the progression of 211 paired gliomas*. Oncotarget, 2016. **7**(13): p. 16384.
 101. Olar, A. and E.P. Sulman. *Molecular markers in low-grade glioma—toward tumor reclassification*. in *Seminars in radiation oncology*. 2015. Elsevier.
 102. Koschmann, C., et al., *ATRX loss promotes tumor growth and impairs nonhomologous end joining DNA repair in glioma*. Science translational medicine, 2016. **8**(328): p. 328ra28-328ra28.
 103. Network, C.G.A.R., *Comprehensive, integrative genomic analysis of diffuse lower-grade gliomas*. New England Journal of Medicine, 2015. **372**(26): p. 2481-2498.

104. Jiao, Y., et al., *Frequent ATRX, CIC, FUBP1 and IDH1 mutations refine the classification of malignant gliomas*. *Oncotarget*, 2012. **3**(7): p. 709.
105. Shen, G., et al., *The MRI features and prognosis of gliomas associated with IDH1 mutation: a single center study in Southwest China*. *Frontiers in Oncology*, 2020. **10**: p. 852.
106. Qi, S., et al., *Isocitrate dehydrogenase mutation is associated with tumor location and magnetic resonance imaging characteristics in astrocytic neoplasms*. *Oncology letters*, 2014. **7**(6): p. 1895-1902.
107. Wu, C.-C., et al., *Predicting genotype and survival in glioma using standard clinical MR imaging apparent diffusion coefficient images: a pilot study from the cancer genome atlas*. *American Journal of Neuroradiology*, 2018. **39**(10): p. 1814-1820.
108. Hyare, H., et al., *Modelling MR and clinical features in grade II/III astrocytomas to predict IDH mutation status*. *European journal of radiology*, 2019. **114**: p. 120-127.
109. Min, T.L., et al., *MRI Imaging Characteristics of Glioblastoma with Concurrent Gain of Chromosomes 19 and 20*. *Tomography*, 2021. **7**(2): p. 228-237.