



Derleme

Diffüz Glioma

Diffuse Glioma

Serhat PUSAT¹, Abidin Murat GEYİK²¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sultan Abdulhamid Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye²Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

Yazışma adresi: Serhat PUSAT ✉ pusatserhat@yahoo.com

ÖZ

Gliomalar primer santral sinir sistemi tümörlerinin %30 unu oluşturmaktadır. Yetişkinlerde insidansı 26/100.000 oranındadır. Sıklıkla 2. ve 3. dekatta görülmektedir. Genelde baş ağrısı nedeni ile saptanabildikleri gibi insidental olarak da saptanabilirler. Gliomalar konnektomları invaze ederek beyaz cevher fibrilleri boyunca ilerler. Gliomalarda temel amaç elde edilebilir maksimum doku rezeksiyonu, fokal defisitlerin ve epilepsinin kontrolü, ortalama yaşam süresinin uzatılmasıdır. Bu amaçla yapılan çalışmalarda tümörün genomik yapısı ortaya konulmuştur. En çok kullanılan IDH (IsositratDehidrojenaz) ve 1p19q delesyonudur. Bu genetik farklılığa uygun olarak da tedavi planlanması oluşturulmuştur.

Diffüz gliomalar için IDH mutant ve 1p19q delesyonu iyi prognoz göstergesidir. Bu genomik dizilimin varlığı ortalama yaşam süresinde oldukça etkilidir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Glioma, Cerrahi, Genom

ABSTRACT

Gliomas constitute 30% of primary central nervous system tumors. The incidence in adults is 26/100,000. They are often seen in the second and third decades. This neoplasm is most often diagnosed because of seizures, even though incidental discovery is becoming increasingly frequent. Gliomas progresses continuously and invade the connectome by migrating along the white matter fibres. The main targets in glioma treatment are maximum tissue resection, focal deficit and epilepsy control, and to extend the survival. In relevant studies, the genomic structure of the tumor has been revealed. The IDH (IsocitrateDehydrogenase) mutation and 1p19q deletion genetic diversities are most commonly used for treatment planning.

IDH mutation and 1p19q deletion are indicative of a good prognosis for diffuse gliomas. The presence of this genomic sequence has a major effect on the survival.

KEYWORDS: Glioma, Surgery, Genome

KISALTMALAR: **IDH:** Isositrat dehidrojenaz, **ATRX:** Alfa talasemi mental retardasyon X geçişli geni, **TERT:** Telomeraz reverse transcriptaz, **RTOG:** Radyasyon terapi onkoloji grubu, **RT:** Radyoterapi, **EORTC:** Avrupa kanser radyoterapi tedavi, **PCV:** Procarbazine /CCNU (Lomistin) /Vincristin, **GTR:** Gross total rezeksiyon, **TMZ:** Temozolamid

■ GİRİŞ

Gliomalar primer santral sinir sistemi tümörlerinin %30'unu oluşturmaktadır. Yetişkinlerde insidansı 26/100.000 oranındadır (18). Klinik, hastanın yaşı, tümörün büyüklüğü, frontal bölgede yerleşmesine göre değişebilmektedir. Geçmiş yıllarda Gliomalar için yapılan sınıflandırmada hücreler ışık mikroskopunda hemotoksilen ile eozine olan reaksiyonları ve hücrelerin yapısal özelliklerine göre sınıflandırılmıştır. Gelişen teknoloji, hücrelerin yayılım paternlerinin öğrenilmesi, genetiğinin ortaya konulması, yaş ve cinsiyet ile olan ilişkisi ile yeni bir sınıflandırma 2016 yılında yayınlanmıştır (10). Yeni sınıflandırma ile diffüz gliomaların daha net ayrımının yapılması imkanı da sağlanmıştır. Sınıflandırmanın temelini yeni tanımlanan üç genetik yapı oluşturmuştur. Bunlardan ilki bir Krebs siklus ara metabolizma ürünü olan IDH (Isositrat Dehidrogenaz 1-2) genidir. Bu gen DNA metilasyonunu etkileyerek Glioma oluşumuna yol açmaktadır (10,11,17). Ayrıca bu gen erken yaşta görülen gliomalarda daha sık izole edilmektedir. IDH mutant gliomaların %80'ini Düşük Dereceli Gliomalar (WHO Grade 2), %60'ını anaplastik gliomalar (WHO Grade 3), %5-10'unu da Glioblastomalar oluşturmaktadır (4,7). IDH gen mutasyonu Gliomalar haricinde akut myeloid lösemi, intrahepatik kolanjiokarsinoma ve kondrosarkomada da izole edilmiştir (15). İkinci genetik önemli yapı olan 1p/19q kodelasyonu (4), özellikle oligodendrogliomalar için patognomoniktir. Üçüncü önemli gen ATRX (Alfa Talasemi Mental Retardasyonu) ise özellikle astrositomalarda önemlidir.

Devam eden moleküler çalışmalar sonucu pek çok yeni gen dizilimleri de ortaya konulmuştur. Bunlar arasında yer alan p53 geni hücre çoğalma siklusunun düzenlenmesinde çok önemlidir. Benzer şekilde TERT (Telomeraz Reverse Transcriptaz) mutasyonu da önemli belirteçlerdendir. TERT mutasyonu hem astrositomlarda hem de oligodendrogliomalarda bulunabilmektedir (16,17).

■ GEREÇ ve YÖNTEMLER

Gliomalarda temel amaç elde edilebilir maksimum doku rezeksiyonu, fokal defisitlerin ve epilepsinin kontrolü, ortalama yaşam süresinin uzatılmasıdır. Başlangıcı 1994 yılına dayanan Radyasyon Terapi Onkoloji Grubu (RTOG) adındaki oluşum tarafından Diffüz gliomaların genetik çeşitliliğe göre tedavilerin nasıl şekilleneceğini anlamak için 9402 çalışmada postoperatif Kemoterapi ve Radyoterapi (RT) tedavileri karşılaştırılmıştır (17). Avrupa Kanser Araştırmaları ve Tedavisi Grubu da aynı amaç için (EORTC) 26951 çalışmayı incelemiştir (11,16). Her iki grup Gliomalar için bir tedavi algoritması oluşturulmuş ve faz III çalışmaları halen devam etmektedir.

1. IDH MUTANT WHO GRADE 2 GLİOMA

IDH mutant grade 2 gliomalar (Astrositom, Oligodendroglioma gibi) genelde yavaş büyüyen tümörlerdir. Düşük gradeli olarak rapor edilen bu grup tümörler tedavi edilmezse yıllık büyüme 4-6 mm arasında gerçekleşmektedir (20). IDH mutant glioma olarak rapor edilen hastalar 40 yaşını geçmemiş, küçük ve cerrahi sonrası çok az ya da hiç rezidüel dokusu yok ve tümör orta hattı geçmemiş ise düşük risk grubunda değerlendirilmekte ve bu grup için sadece total cerrahi

rezeksiyonun yeterli olduğu savunulmaktadır (14,17). Diğer taraftan günümüzde bazı klinikler grade 2 gliomalarda RT nin yan etkileri nedeni ile bekle ve gör prensibini benimsemiştir.

RTOG grubunun sonuçlarına göre Yüksek riskli grupta (> 40 yaş ve rezeksiyon oranının %50'den az olması) ise sadece cerrahi tedavinin yeterli olmadığı, cerrahi + RT ve Procarbazine-CCNU nun (Lomistin)-Vincristin (PCV) daha etkili olduğu görülmektedir (3,13,14,17). IDH mutant Grade 2 gliomalarda düşük doz RT (54 Gy) kullanılmakta, RT erken ya da geç yapılabilir. Postoperatif erken yapılan RT progresyonsuz süreyi uzatmasına rağmen ortalama yaşam süresine olan etkinlikte erken ya da geç RT arasında fark olmadığı görülmüştür (19,20). Son zamanlarda PCV yerine Temozolamid de kullanılmaktadır. IDH mutant grade 2 gliomalarda 1p/19q kodelesyonunun da eşlik ettiği olgularda tedavi stratejisi konusunda Temozolamid grubunun geniş bir çalışması yayınlanmamış ancak bazı yayınlarda 1p/19q kodelesyonunun varlığının tedaviye daha iyi cevap verdiği gösterilmiştir (1,5,17). Bu konuya ilişkin olarak EORTC grubunun yaptığı in vitro bir deneyden bahsetmek de gerekmektedir. EORTC grubunun klinik gözlemler ve in vitro yaptıkları çalışmalar sonucu vardıkları hipotezde IDH mutant gliomaların RT ye daha hassas olduğu savunulmaktadır (7,9).

2. IDH WILD TİP DİFFÜZ DÜŞÜK DERECELİ GLİOMA

RTOG grubunun Faz 3 çalışmaları henüz yayımlanmadığından, standart bir cerrahi rezeksiyon sonrası RT, standart tedavi olarak devam etmektedir (7).

3. IDH MUTANT ve 1p19q KODELESYON + WHO GRADE 3 ANAPLASTİK GLİOMA

Anaplastik oligodendrogliomalar bu grupta sınıflandırılmaktadır. İleri yaşta görülme sıklığı en fazla olan bu yüksek gradeli tümörlerde IDH geni ve 1p19q kodelasyonu olması tedaviye en uygun grubu oluşturmaktadırlar. Yapılan çalışmalar Gross Total Rezeksiyonun (GTR) en fazla yararlı olduğu grup olduğunu göstermiştir (1). 1p19q kodelasyonunun olması durumunda PCV kemoterapisine daha hassas olduğu da bildirilmiştir (14-16). Bir seride 1p/19q+ olgularda hastalık progresyonu %34,5 oranında görülmesine karşılık, 1p/19 q – olgularda progresyon %70 oranında görülmüştür (8). Yine RTOG grubunun yaptığı retrospektif bir araştırmaya göre anaplastik oligodendrogliyal ve mikst oligoastrotitik tümörlerde IDH mutasyonunun olması RT ve PCV kemoterapisinin daha etkin olduğu ve ortalama yaşam sürelerinin IDH mutant olmayanlardan daha uzun olduğunu ortaya çıkarmıştır (6,7). Bu grupta da standart cerrahi rezeksiyon sonrası RT ve PCV kemoterapisi uygulanması önerilmektedir.

4. IDH MUTANT ve 1p/19q KODELESYON-WHO GRADE 3 ANAPLASTİK GLİOMA

Anaplastik astrositomalar bu grupta sınıflandırılmaktadır. Ortalama sağkalım 3,5 yıl civarındadır. Grade 4 tümörlerde geniş rezeksiyon sağkalımı önemli ölçüde etkilediği belirtilmiş olup grade 3 tümörlerde bu konuda henüz yazılmış geniş serili yayın bulunmamaktadır (9,21). Kemoterapi ve RT nin daha az etkin olduğu bu tümörler mevcut genomik durumları nedeni ile malign transformasyonun (sekonder glioblastoma) en çok olduğu gruptur. Kawaguchi ve ark.nın yaptığı bir çalışmada

1p/19q + olan hastalarda GTR ile subtotal rezeksiyonu ortalama yaşamda anlamlı fark oluşturmasına rağmen, 1p/19q kodelasyonunun negatif olduğu olgularda GTR olan grupta ortalama yaşam daha uzundur (8). CATNON çalışmasında Grade 3 anaplastik gliomalarda postoperatif tedaviyi 4 farklı grupta incelenmiştir. Birinci Grupta sadece RT, ikinci grupta RT ve eşzamanlı 75 mg/m² dozunda Temozolamid (TMZ) kemoterapisi, üçüncü grupta adjuvant TMZ (1 ve 5. Gün 150-200 mg/m² dozunda) Kemoterapisinden sonra RT 12 siklus boyunca ve devamında TMZ 28 günde bir tekrarlanarak uygulanmış, dördüncü grupta ise Adjuvan TMZ kemoterapisinden sonra RT eşzamanlı TMZ kemoterapisi ile verilmiştir. Adjuvan TMZ kemoterapisi alan grupta ortalama sağkalım süresinin daha uzun olduğu saptanmıştır. Uzun dönem sonuçları ise halen beklenmektedir (12). Günümüzde de geçerli olan tedavi adjuvan TMZ kemoterapisinin ortalama sağkalıma etkisinin daha iyi olduğu yönünde ortak görüş bulunmaktadır.

5. IDH WILD TIP WHO GRADE 4 GLİOBLASTOMA

Glioblastomaların en büyük grubunu oluşturmaktadır. Bütün diffüz gliomalar içerisinde en agresif olan gruptur. Rezeksiyon oranının büyüklüğü ortalama sağkalım için oldukça önemlidir. Günümüzde kabul edilen tedavi maksimum rezeksiyon sonrası fraksiyonel RT ve TMZ kemoterapisinin başlanması

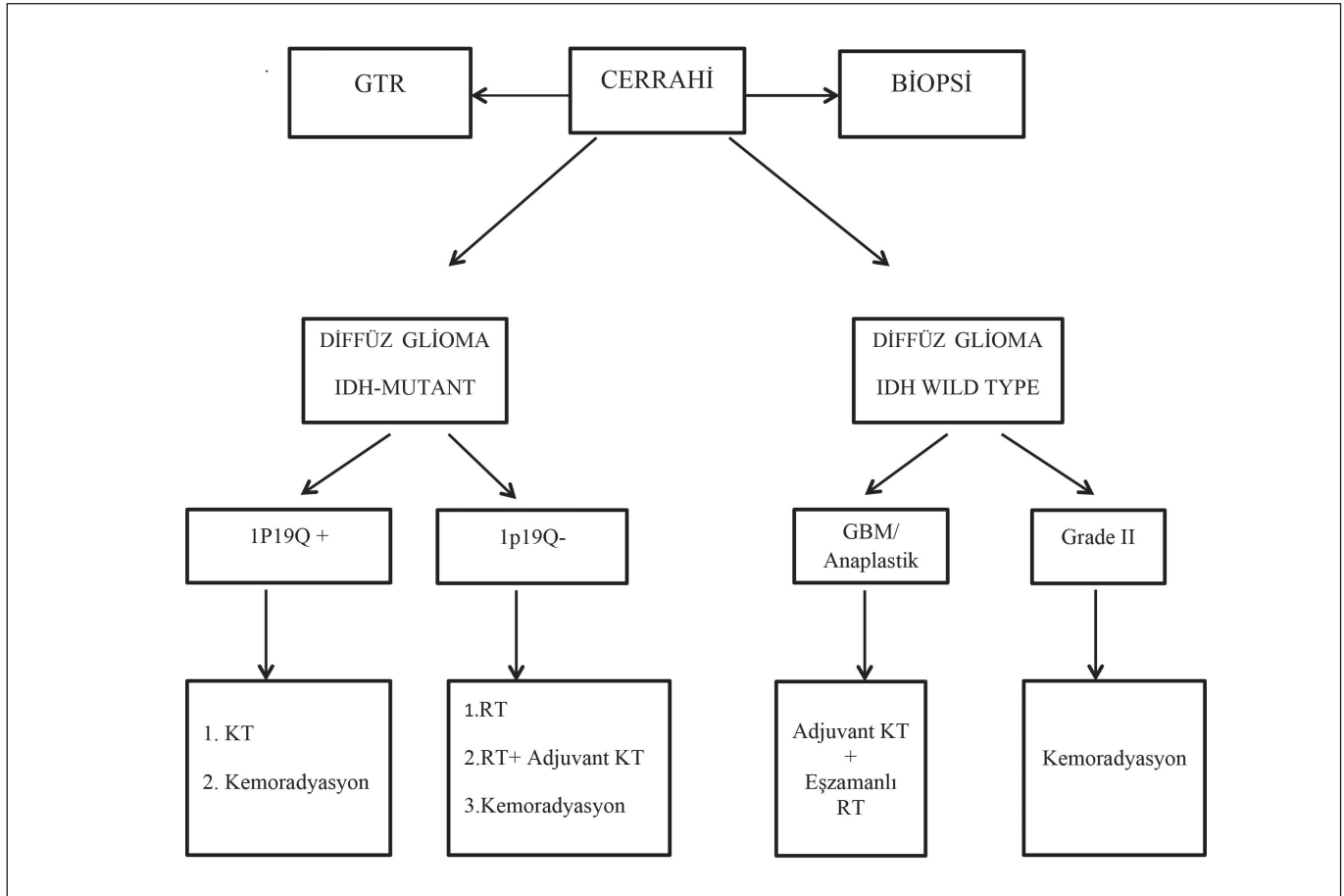
ve periyodik TMZ tedavisinin devam etmesidir. RT rezeksiyon sonrası erken postoperatif dönemde başlanmalı ve sonrasında kemoterapi de eklenmelidir.

■ TARTIŞMA

Gliomaların tedavi algoritmaları belirlenirken öncelikle yerleşim yerine göre rezeksiyon miktarı tespit edilmektedir. Rezeksiyon miktarı etkileyen en önemli durumlar, lezyonun önemli alanlara komşuluğu ve hastanın Karnofsky performans derecesidir. Çünkü hastanın postoperatif dönemde mevcut tedavileri tolere edebilmesi önemlidir. Cerrahi sonrası incelemelerde hastalığın derecesi belirlendikten sonra IDH mutasyonu ve en son 1p19q kodelasyonu tespit edilmesi tedavi stratejisini ortaya çıkarmaktadır (18). Hastalığın genetik kodlarının daha iyi bilinmesi bize daha etkin bir tedavi şeması oluşturmuştur (Şekil 1).

■ SONUÇ

Gliomalarda temel amaç maksimum doku rezeksiyonu olmakla beraber WHO 2016 sınıflaması göstermiştir ki tümörlerin genomik dizilimi prognozda oldukça önemli rol oynamaktadır. 1p/19q kodelasyonu ve IDH 1 mutasyonunun varlığı daha uzun ortalama yaşam süreleri üzerinde etkindir.



Şekil 1: Diffüz Glioma Tedavi Şeması

■ KAYNAKLAR

1. Bucker JC, Show EG: Radiation plus procarbazine, CCNU and vincristin in low-grade glioma. *N Eng J Med* 374(14):1344-1355, 2016
2. Cairncross G, Jenkins R: Gliomas with 1p/19q codelation: a.k.a. oligodendroglioma. *Cancer J* 14(6):352-357, 2008
3. Cairncross JG, Wang M, Jenkins RB, Shaw EG, Giannini C, Brachman DG, Buckner JC, Fink KL, Souhami L, Laperriere NJ, Huse JT, Mehta MP, Curran WJ Jr: Benefit from procarbazine, lomustine, and vincristine in oligodendroglial tumors is associated with mutation of IDH. *J Clin Oncol* 32:783-790, 2014
4. Hartmann C, Meyer J, Balss J, Capper D, Mueller W, Christians A, Felsberg J, Wolter M, Mawrin C, Wick W, Weller M, Herold-Mende C, Unterberg A, Jeuken JW, Wesseling P, Reifenberger G, von Deimling A: Type and frequency of IDH1 and IDH2 mutations are related to astrocytic and oligodendroglial differentiation and age: A study of 1,010 diffuse gliomas. *Acta Neuropathol* 118(4):469-474, 2009
5. Hu X, Martinez-Ledesma E, Zheng S, Kim H, Barthel F, Jiang T, Hess KR, Verhaak RGW: Multigene signature for predicting prognosis of patients with 1p19q co-deletion diffuse glioma. *Neuro Oncol* 19(6):786-795, 2017
6. Jenkins RB, Blair H, Ballman KV, Giannini C, Arusell RM, Law M, Flynn H, Passe S, Felten S, Brown PD, Shaw EG, Buckner JC: A t(1;19)(q10;p10) mediates the combined deletions of 1p and 19q and predicts a better prognosis of patients with oligodendroglioma. *Cancer Res* 66:9852-9861, 2006
7. Juratli TA, Cahill DP, McCutcheon IE: Determining optimal treatment strategy for diffuse glioma: the emerging role of IDH mutations. *Expert Rev Anticancer Ther* 15(6):603-606, 2015
8. Kawaguchi T, Sonoda Y, Shibahara I, Saito R, Kanamori M, Kumabe T, Tominaga T: Impact of gross total resection in patients with WHO grade III glioma harboring the IDH 1/2 mutation without the 1p/19q co-deletion. *J Neurooncol* 129(3):505-514, 2016
9. Li S, Chou AP, Chen W, Chen R, Deng Y, Phillips HS, Selfridge J, Zurayk M, Lou JJ, Everson RG, Wu KC, Faull KF, Cloughesy T, Liao LM, Lai A: Overexpression of isocitrate dehydrogenase mutant proteins renders glioma cells more sensitive to radiation. *Neuro Oncol* 15(1):57-68, 2013
10. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW: The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: A summary. *Acta Neuropathol* 131(6):803-820, 2016
11. Lu C, Words PS, Kapoor GS, Rabl D, Turcan S, Abdel-Wahab O, Edwards CR, Khanin R, Figueroe ME, Melnick A, Weblen KE, O'Rourke DM, Berger SL, Chan TA, Levine RL, Thompson CB: IDH mutation impairs histone demethylation and result in a block to cell differentiation. *Nature* 483(7390):474-478, 2012
12. Miller JJ, Wick W: What's new in grade II and grade III gliomas? *Semin Neurol* 38(1):41-49, 2018
13. Pal'a A, Coburger J, Scherer M, Ahmeti H, Roder C, Gessler F, Jungk C, Scheuerle A, Senft C, Tatagiba M, Synowitz M, Wirtz CR, Schmitz B, Unterberg AW: To treat or not to treat? A retrospective multicenter assessment of survival in patients with IDH-mutant low-grade glioma based on adjuvant treatment. *J Neurosurg* 19:1-8, 2019
14. Patel SH, Bansal AG, Young EB, Batchala PP, Patrie JT, Lopes MB, Jain R, Fadul CE, Schiff D: Extent of surgical resection in lower-grade gliomas: Differential impact based on molecular subtype. *AJNR Am J Neuroradiol* 40(7):1149-1155, 2019
15. Reis GF, Pekmezci M, Hansen HM, Rice T, Marshall RE, Molinaro AM, Phillips JJ, Vogel H, Wiencke JK, Wrensch MR, Walsh KM, Perry A: CDKN2A loss is associated with shortened overall survival in lower-grade (World Health Organization Grades II-III) astrocytomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 74(5):442-452, 2015
16. Ruff MW, Uhm J: Anaplastic glioma: Treatment approaches in the era of molecular diagnostics. *Curr Treat Options Oncol* 19(12):61-67, 2018
17. Santosh V, Sravya P, Gupta T, Muzumdar D, Chacko G, Suri V, Epari S, Balasubramaniam A, Radotra BD, Chatterjee S, Sarkar C, Jalali R: ISNO consensus guidelines for practical adaptation of the WHO 2016 classification of adult diffuse gliomas. *Neurol India* 67(1):173-182, 2019
18. Taylor JW, Chi AS, Cahill DP: Tailored therapy in diffuse gliomas: Using molecular classifiers to optimize clinical management. *Oncology (Williston Park)* 27(6):504-514, 2013
19. Van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, Ben Hassel M, Schraub S, Hoang-Xuan K, Malmström PO, Collette L, Piérart M, Mirimanoff R, Karim AB; EORTC Radiotherapy and Brain Tumor Groups and the UK Medical Research Council: Long term results of EORTC study 22845: A randomized trial on the efficacy of early versus delayed radiation therapy of low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in the adult. *Lancet* 366:985-990, 2005
20. Van den Bent MJ, Chang SM: Grade II and III oligodendroglioma and astrocytoma. *Neurol Clin* 36(3):467-484, 2018
21. Wick W, Hartmann C, Engel C, Stoffeles M, Felsberg J, Stockhammer F: NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. *J Clin Oncol* 27(35):5874-5880, 2009