



## Derleme

# Düşük Dereceli Gliomlar

## Low-grade Gliomas

Mustafa Emre SARAÇ<sup>1</sup>, Derviş Mansuri YILMAZ<sup>2</sup><sup>1</sup>Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirürji Kliniği, Adana, Türkiye<sup>2</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Yazışma adresi: Mustafa Emre SARAÇ ✉ emre\_sarac@hotmail.com

## ÖZ

Düşük dereceli gliomlar yavaş klinik seyir gösteren intraaksiyal yerleşimli infiltratif tümörlerdir. Benzer patolojik görünüme rağmen farklı anatomik tutulum ve klinik davranış gösterir. Ayrıca tedaviye yanıt açısından da farklılıklar görülür. Dünya Sağlık Örgütü 2016 santral sinir sistemi tümörleri sınıflamasıyla birlikte düşük dereceli gliomlar; diffüz astrositomlar ve oligodendrogliomlar olarak sınıflandırılır. Bu sınıflamayla birlikte düşük gradeli gliomlarda moleküler ve genetik parametreler ön plana çıkmıştır. Derlemenin amacı yeni tümör sınıflamasıyla birlikte ortaya çıkan moleküler ve genetik parametrelerin düşük dereceli gliomların davranışı ve prognozu üzerine etkilerini incelemek, yeni çalışmalar ışığında yeni tedavi algoritmalarının ortaya çıkmasına katkıda bulunmaktır. Diffüz astrositom ve oligodendrogliomlar derece II tümörlerdir. Diffüz astrositomlar izositrat dehidrogenaz (IDH) mutasyonuna göre IDH mutant, IDH wild tip ve tanımsız olarak üç grupta incelenir. Oligodendrogliomlarda ise izositrat dehidrogenaz enzim mutasyonu ile birlikte 1p-19q kodelesyonu birlikte görülür. Oligodendrogliomlar IDH mutant, 1p-19q kodelesyonlu ve tanımsız olarak iki gruba ayrılır. Tümör genetiğindeki farklılıklar farklı davranış paternlerinden sorumludur. IDH mutasyonu ve 1p-19q kodelesyonu olan tümörler daha kolay tedavi edilip daha iyi prognoza sahiptir. Bu durum tümör genetiğine göre farklı tedavi algoritmalarına ihtiyacı ortaya çıkarmıştır.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Astrositom, Düşük dereceli gliom, IDH mutasyonu, Oligodendrogliom, 1p-19q kodelesyonu

## ABSTRACT

Low grade gliomas are intraaxial infiltrative tumors with a slow clinical course. They display different anatomical localizations and clinical behaviour despite similar pathological appearance. Further, differences are also observed in response to treatment modalities. Low grade gliomas are classified as diffuse astrocytomas and oligodendrogliomas according to the World Health Organization 2016 central nervous system tumors classification. Molecular and genetic parameters have become more important in low grade gliomas with this classification. The aim of this review is to investigate the effects of molecular and genetic parameters associated with the new tumor classification on the behaviour and prognosis of low grade gliomas and to contribute to the development of new therapeutic modalities according to new studies. Diffuse astrocytomas and oligodendrogliomas are grade II tumors according to this classification. According to the isocitrate dehydrogenase (IDH) mutation, diffuse astrocytomas are classified as IDH-mutant, IDH-wild type and not otherwise specified. In oligodendrogliomas, the 1p-19q codeletion is identified with the IDH mutation. Oligodendrogliomas are divided into two groups, IDH mutant with 1p-19q codeleted and undefined. Differences in tumor genetics are responsible for different behaviour patterns. IDH mutant and 1p-19q codeleted tumors have a better prognosis. This has led to various treatment algorithms according to tumor genetics.

**KEYWORDS:** Astrocytoma, Low grade glioma, IDH mutation, Oligodendroglioma, 1p-19q codeletion

## ■ TANIM

**G**liomlar; santral sinir sisteminin destek hücreleri olan astrosit, oligodendrosit ve ependimal hücrelerden köken alan primer tümörlerdir. Mikroskop altındaki büyüme paternlerine göre gliomlar yüksek ve düşük dereceli olarak tanımlanırken, daha hızlı büyüme paterni gösterenler yüksek dereceli olarak tanımlanır. Gliomlar ilk kez 1926 yılında Bailey ve Cushing tarafından sınıflandırılmıştır. Modern sınıflamanın temeli ise 1979 yılında yapılan Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Santral Sinir Sistemi (SSS) Tümörleri Sınıflamasıdır. O zamandan beri dört kez revize edilen bu sınıflama en son 2016 yılında güncellenmiştir (2,15,16). DSÖ 2016 SSS Tümörleri Sınıflamasının daha önceki sınıflamalardan temel farkı sadece ışık ve elektron mikroskobu görüntüsüne göre değil, aynı zamanda moleküler parametrelere göre yapılmış olmasıdır. Yeni sınıflamayla birlikte diffüz astrositik ve oligodendroglial tümörler grubunda yer alan tümörlerde izositrat dehidrogenaz (IDH) enzim mutasyonuna göre alt gruplar belirlenmiştir. Bu gruptaki düşük dereceli glial tümörler olan diffüz astrositom ve oligodendroglial gliomlar da IDH mutasyonuna göre alt gruplara ayrılmış, ek olarak oligodendroglial gliomlarda 1p-19q kodelasyonu alt grupların belirlenmesinde rol oynamıştır (9). Yeni gelişen moleküler parametreler, patolojik ve klinik özelliklere göre pilositik astrositomlar, glionöronal tümörler (gangliogliom, gangliositom, desmoplastik nöroepitelyal tümör-DNET), subependimom, mikropapiller ependimom, santral nörositom, anjiyosentrik gliom gibi ekspansil büyüyen ve belirgin invazyon göstermeyen DSÖ derece I tümörler düşük dereceli glial tümörler sınıflamasından ayrılarak ayrı gruplara dahil edilmiştir. Ayrıca DSÖ derece II tümörler olan pleomorfik ksantoastrositom-PXA, ependimom gibi tümörler de bu sınıflamanın dışına çıkarılmıştır (18). Bu derlemede bugünkü anlayışla düşük dereceli gliomlar sınıflamada yer alan diffüz astrositomlar ve oligodendroglial gliomlar ele alınacaktır.

Düşük dereceli gliomlar yavaş klinik seyir gösteren intraaksiyal yerleşimli infiltratif tümörlerdir. Benzer patolojik görünüme rağmen farklı anatomik tutulum ve klinik davranış gösterir. Ayrıca tedaviye yanıt açısından da farklılıklar görülür. Bu sınıflama içinde yer alan diffüz astrositomlar en sık görülen düşük dereceli gliomlar olup genellikle otuzlu yaşların sonlarında teşhis edilir. IDH mutasyonuna göre IDH mutant, IDH wild tip ve tanımsız olarak üç grupta incelenir. Oligodendroglial gliomlar ise IDH mutasyonu ile birlikte 1p-19q kodelasyonu ve TERT düzenleyici mutasyonların birlikte görüldüğü genetik yapısıyla diğer düşük dereceli gliomlardan ayrılır (18). Bu durumda oligodendroglial gliomlar IDH mutant, 1p-19q kodelasyonu ve tanımsız olarak iki grupta incelenir. Diffüz astrositom ve oligodendroglial gliomlar DSÖ derece II tümörlerdir (15,16). Pediatrik yaş grubundaki düşük dereceli gliomlar moleküler bazda erişkinlerdekinden oldukça farklıdır. Çocuklardaki düşük dereceli gliomlarda IDH mutasyonları nadir görülür. Ayrıca pediatrik hastalarda oligodendroglial histolojisine sahip tümörlerde 1p-19q kodelasyonuna oldukça az rastlanır. Çocukluk çağı diffüz astrositomlarında BRAF<sup>V600E</sup> mutasyonları, MBL1 transkripsiyon faktörünün parsiyel duplikasyonu ve çeşitli kromozom sayı değişiklikleri sık rastlanan genetik özelliklerdir (3,6,19,22).

## ■ EPİDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Farklı tipte beyin tümörlerinin görülme sıklığı yaşa göre değişim gösterir. Adölesan ve genç erişkinlerde primer beyin tümörlerinin görülme sıklığı metastatik tümörlere göre daha fazladır. Bu hastalarda primer beyin tümörlerinden düşük dereceli gliomlar daha sık görülür. Dördüncü dekattan sonra metastatik beyin tümörleri daha fazla görülmeye başlar. Bu yaş grubundaki hastalarda görülen tüm beyin tümörlerinin yarısından fazlasını metastatik tümörler oluşturur. İleri yaşlarda ise primer beyin tümörlerinden yüksek dereceli gliomların görülme sıklığı daha fazladır (36).

Primer beyin tümörlerinin birçoğu sporadiktir. Düşük dereceli gliomların risk faktörleri çok iyi bilinmemekle beraber bilinen en iyi çevresel risk faktörü geçmişte iyonize radyasyona maruz kalınmasıdır. İlginç bir şekilde alerji ve astım gibi hastalıklar genel olarak gliomlara karşı bir miktar koruyucudur. Bu da immün sistemle gliom gelişimi arasında bir bağlantı olabileceğini akla getirmektedir. Nörofibromatozis tip 1, Li-Fraumeni Sendromu, Ollier Hastalığı, Mafucci Sendromu ve melanoma-nöral sistem tümör sendromu gibi ailesel tümör yatkınlığı oluşturduğu bilinen hastalıklar gliom olgularının küçük bir kısmından sorumludur. Ancak gliomlu hastaların %5 ile %10'unda gliom için pozitif aile öyküsü olması ve yapılan çalışmalarda birinci derece akrabalarında gliom görülenlerde gliom görülme riskinin iki katına çıktığının gösterilmesi daha başka genetik faktörlerin varlığını işaret etmektedir (27). Son yıllarda yapılan genom temelli çalışmalarda düşük dereceli gliomlar da dahil gliom gelişme riskini artıran birkaç gen varyantı tanımlanmıştır. Özellikle 8. kromozomun üzerindeki CCDC26'nın "g" allelinin oligodendroglial gliom veya IDH mutant gliom gelişimini altı kat artırdığı gösterilse de bu gen varyantının fonksiyonu halen bilinmemektedir (25).

## ■ KLİNİK ÖZELLİKLER

Düşük dereceli gliomlar, anaplastik gliom veya glioblastom gibi yüksek dereceli gliomlara göre daha genç yaşta hastalarda görülür. Hastalar 20'li yaşların sonları ile 40'lı yaşların ortaları arasında değişir. Olguların büyük bir kısmı nöbet ile belirti verir, ancak görüntüleme tekniklerinin gelişimiyle insidental olarak saptanan hastalarda artış görülmüştür. Hastalarda daha çok tanımlanamayan, birkaç ay veya daha fazla süre devam eden parsiyel nöbet hikayesi vardır. Bazen generalize tonik-klonik nöbet de görülebilir. Nöbetler özellikle oligodendroglial tümörlerde korteksi invaze etme eğilimlerinden dolayı daha yaygındır. Düşük dereceli gliomlar beyin parankimine hasar ve baskı yapmak yerine infiltrasyon yaptıklarından afazi veya hemiparezi gibi fokal defisitler nadir görülür. Beyin ödemi ve obstrüktif hidrosefaliye bağlı baş ağrısı, bulantı kusma ve mental durum bozuklukları görülebilir (27).

## ■ RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME

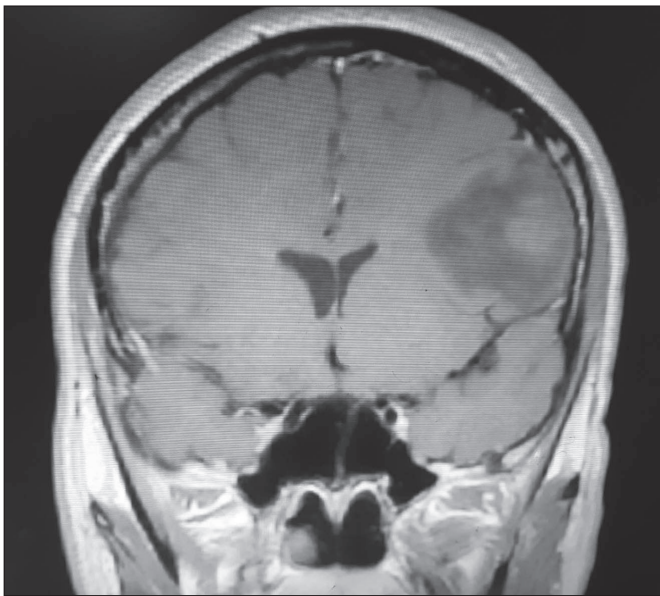
Düşük dereceli gliomlar radyolojik görüntüleme yöntemlerinin gelişimiyle daha iyi tanımlanmıştır. Bu tümörlerin %95'ten fazlası supratentoryal yerleşimli olup çoğunlukla eşit oranlarda frontal ve temporal lobları tutar. Çok az bir kısmı ise oksipital yerleşimlidir (28). Özellikle oligodendroglial gliomlar olmak üzere

%20'sinde beyin BT'de kalsifikasyon görülür ve yaklaşık %25'inde yama tarzında kontrastlanma olur. Düşük dereceli gliomlar genelde beyaz cevheri tutsa da bu grup içindeki oligodendrogliomlar korteksi infiltrate etme eğilimindedir. Beyin MR görüntüleri T1'de hipointens, T2 FLAIR'da hiperintensir. Kontrastlanma MR görüntülerinde daha net ve belirgindir. Küçük miktarlardaki kontrast tutulumları bile MR'da fark edilebilir (Şekil 1-3). Oligodendrogliomlarda astrositomlardan daha fazla oranda görülen kalsifikasyon ve kanama SWI (Susceptibility-Weighted Imaging) MR sekanslarıyla görülebilir. PET-CT, difüzyon ve perfüzyon MR ile MR spektroskopisi, düşük gradeli gliomları non-neoplastik lezyonlardan ve yüksek gradeli gliomlardan ayırt etmede yararlı olsalar da rutinde kullanılan yöntemler değildir (12). IDH mutant düşük dereceli gliomlarda artan bir metabolit olan 2-hidroksiglutaratın MR spektroskopisi ile tespit edilmesi amacıyla yapılan çalışmalar bu tümörlerdeki büyüme ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde faydalı olabilir (10).

### ■ TEDAVİ ve PROGNOZ

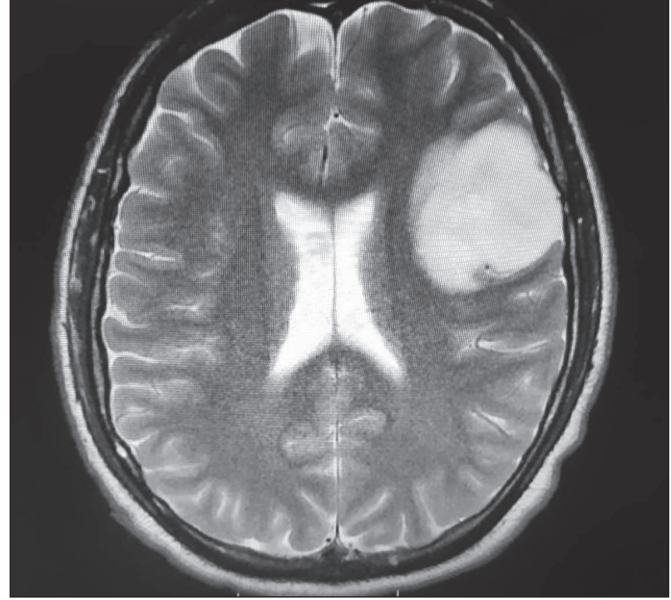
Düşük dereceli gliomlarda amaç, semptomları kontrol altına almak ve tümöre yönelik tedavi uygulamaktır. Tümöre yönelik tedavide; cerrahi rezeksiyon, radyoterapi ve kemoterapi ayrı ayrı veya kombine olarak kullanılan yöntemlerdir. Tedavinin zamanlaması tartışmalı olup tümöre yönelik tedavinin yararları ile tedavi ilişkili komplikasyonlar birlikte değerlendirilerek karar verilmelidir.

Düşük dereceli gliomlarda nöbetlerle birlikte serebral ödem ve obstrüktif hidrosefaliye bağlı semptomlar görülür. Bu tümörlerle ilişkili nöbetlerin tedavisi epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçlarla yapılır. Düşük dereceli gliomlarda nöbetlerin kontrolü zaman zaman zor olabilir. Medikal tedavinin nöbet kontrolünü sağlayamadığı, inatçı nöbetlerin görüldüğü durumlarda tümör rezeksiyonu önerilir. Cerrahi planlanan hastalarda tümör kay-

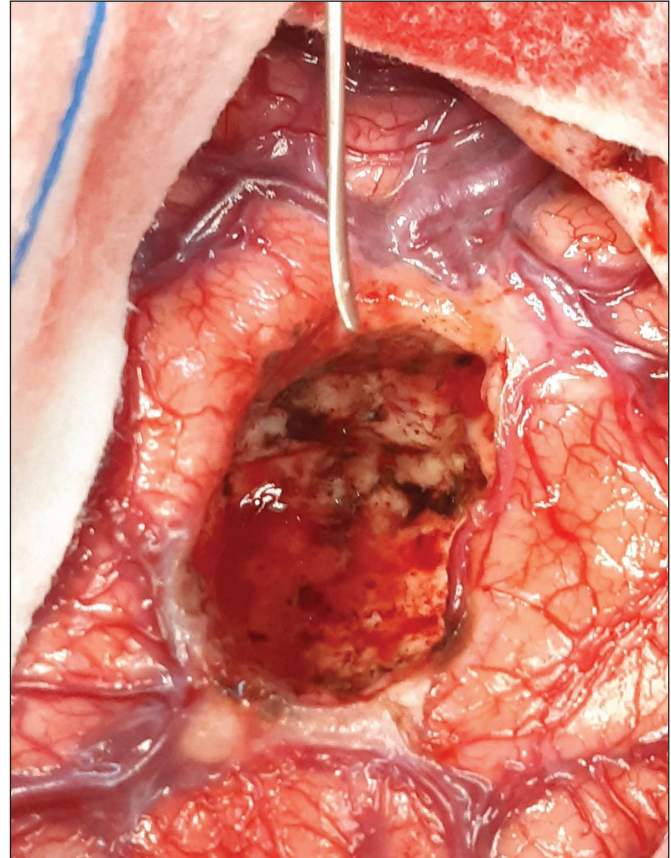


Şekil 1: Frontal yerleşimli düşük dereceli gliomun ameliyat öncesinde koronal kesitteki T1 kontrastlı serebral MR görüntüsü.

naklı ödemi azaltmak amacıyla deksametazon kullanılır. Ayrıca deksametazon kullanımı tümör rekürrensini olduğu geç dönemde serebral ödemin kontrol altına alınmasında da fay-



Şekil 2: Aynı hastanın aksiyal kesitteki T2 ağırlıklı serebral MR görüntüsü.



Şekil 3: Aynı hastada peroperatif tümör rezeksiyonu sonrası.

dalıdır. Ancak uzun süre yüksek doz deksametazon tedavisinin steroide bağlı yan etkileri ortaya çıkaracağı unutulmamalıdır. Bu yüzden ödeme bağlı semptomların kontrolünün sağlandığı en düşük dozdan deksametazon verilerek uzun dönem komplikasyonların önüne geçilebilir. Obstrüktif hidrosefaliye bağlı semptomlar ise ventriküloperitoneal şant veya endoskopik 3. ventrikülostomi gibi cerrahi girişimler aracılığıyla engellenir.

Cerrahi tedavinin amacı mümkün olduğunca fazla miktarda tümörü beyin dokusuna zarar vermeden güvenli bir şekilde çıkarmaktır. Tümör yükünün ve kitle etkisinin azaltılması, tümörün histopatolojik ve moleküler yapısının belirlenmesi cerrahi tedavinin başlıca faydaları arasındadır. Büyük kitle etkisi ve yaygın nörolojik semptomları olan hastalarda genellikle acil cerrahi gerekir. Küçük tümörü ve minimal semptomları olan hastalarda erken cerrahi uygulaması tartışmalıdır ancak düşük dereceli gliomdan şüphelenilen tüm hastalarda tümör teşhis edilir edilmez maksimum güvenli rezeksiyon yapılması genel anlamda kabul gören yaklaşımdır (13,21). Küçük tümörü olan, asemptomatik veya sadece nöbetlerin görüldüğü hastalar daha konservatif olan alternatif bir yaklaşımla takip edilebilir. Bu hastalarda tümör büyümesinin veya malign transformasyonun radyolojik olarak gösterilmesi, inatçı nöbetlerin ve ilerleyici nörolojik bozuklukların ortaya çıkmasıyla cerrahi ve diğer tedaviler uygulanır. Takip edilen bir grup hastada progresyon sonrası cerrahi için geç kalınabileceği akılda tutulmalıdır (23,24,34). Cerrahi planlanan hastalarda parsiyel rezeksiyon ve biyopsiden çok güvenli geniş rezeksiyon önerilir. Bu konuda randomize çalışmalar olmasa da gözlemsel çalışmalar geniş rezeksiyonun toplam sağ kalım üzerine olumlu etkileri olduğunu göstermektedir (1,14,17). Geniş tümör rezeksiyonunun sağ kalım üzerine olumlu etkisi IDH mutant düşük dereceli astrositomlarda daha belirgindir (35).

Düşük dereceli glial tümörlerin infiltratif yapılarından dolayı bu tümörlerde normal beyin dokusu ile tümör dokusu arasında net bir sınır bulunmaz. İnfiltratif tümörün cerrahi rezeksiyonu sırasında normal beyin dokusunun rezeksiyonu ve bir miktar tümör hücrelerinin geride bırakılması söz konusudur. Geride kalan bu tümör hücreleri sıklıkla rekürrens ve malign transformasyonun kaynağını oluşturur. Rekürrens veya malign transformasyon durumunda uygulanan tedaviler cerrahi rezeksiyon ile birlikte radyoterapi ve/veya kemoterapidir. Rekürrens düşünülen hastalarda tümörün malign transformasyona uğramış olma ihtimalini de göz önünde bulundurmak gerekir.

Düşük dereceli gliomların yönetimi nöroonkolojinin en tartışmalı konularından biridir. Radyoterapi ve kemoterapi, cerrahi rezeksiyon sonrası dönemde, tümöre yönelik ayrı ayrı veya birlikte uygulanan tedavi seçenekleridir. Bu tedavilerin zamanlaması konusundaki fikir ayrılıkları devam etmektedir. Cerrahi sonrası izlem progresyon ve malign transformasyon için düşük risk faktörleri taşıyan hastalarda bir seçenek iken, hastaların onkolojik olarak uzun dönem izlenmesi, yeni MR görüntülerinin erken cerrahi sonrası MR görüntüleri ile karşılaştırılması gerekir. Düşük dereceli gliomların gross total rezeksiyonu sonrası izlendiği 40 yaş altındaki hastalarda yapılan prospektif bir çalışmada olguların %50'den biraz fazlasının cerrahiden sonraki 5 yıl içinde rekürrens gösterdiği bulunmuştur (29). Düşük dereceli gliomlarda cerrahi sonrası

erken dönemde radyoterapi uygulanması progresyonsuz sağ kalım süresini uzatırken toplam sağ kalım süresini etkilemez (26,32). Bu durumda radyoterapinin progresyonu yavaşlattığı ancak düşük dereceli gliomların yüksek dereceli gliomlara transformasyonunu engellemediği söylenebilir. Büyük tümör boyutu (çapı 5 cm.den büyük tümörler), 40 yaş üzeri hasta, inkomplet rezeksiyon, astrositik histoloji, tümörde belirgin kontrast tutulumu, frontal ve paryetal loblar dışında tümör yerleşimi, fonksiyonel durum bozukluğu, epilepsi dışında fokal defisit ve artmış kafa içi basınç ile prezentasyon, 1p-19q kodelesyonu ve IDH mutasyonu yokluğu gibi durumlar düşük dereceli gliomlarda prognozu olumsuz etkileyen yüksek risk faktörleridir (20). Hızlı progresyona neden olabilecek yüksek risk faktörleri taşıyan veya tümörle alakalı semptomları devam eden hastaların cerrahi sonrası erken dönemde uygulanan radyoterapiden fayda görme ihtimali yüksektir. Ayrıca cerrahi sonrası radyoterapi alan hastalarda daha iyi nöbet kontrolünün sağlandığı gözlenmiştir (32). Tam ya da tama yakın tümör rezeksiyonu yapılmış, 40 yaşın altında, IDH mutant, düşük risk faktörleri taşıyan düşük dereceli gliomlarda cerrahi sonrası erken dönemde uygulanan radyoterapinin toplam yaşam süresi üzerine etkisinin olmadığını gösterilmesi bazı yazarlar tarafından tümör progresse olana kadar hastaya radyoterapi verilmemesi için gerekçe olarak kabul edilir ve hastalar izlem altına alınır. Böylece radyoterapi ile ilgili komplikasyonların önüne geçilmiş olur. IDH wild tip düşük dereceli astrositomlarda glioblastomlarda olduğu gibi rezeksiyon derecesinden ve diğer prognostik faktörlerden bağımsız olarak cerrahi sonrası erken dönemde ek tedavi uygulanması gerekir (31). Düşük dereceli gliomların tedavisinde genel kanı, cerrahinin tek başına yeterli olmadığı, eninde sonunda tekrarlayan veya progresse olan bu tümörlerde kemoterapi ve radyoterapi gibi ek tedavilerin gerekli olduğu yönündedir. Yapılan son çalışmalarda ek tedavi verilmesi durumunda radyoterapi ve kemoterapinin birlikte verilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır ancak 1p-19q kodelesyonu olan oligodendrogliomlarda daha kemosensitif olmalarından dolayı ek tedavi olarak tek başına kemoterapi verilebilir.

PCV (prokarbazin, lomustin ve vinkristin) ve temozolomid, kemoterapide kullanılan iki önemli tedavi protokolüdür. PCV protokolü ilk başlarda radyoterapi sonrası rekürrens veya progresyonu olan oligodendrogliomlu hastalar için kullanılsa da kombine kemoradyoterapinin bir parçası olarak da etkili olduğu görülmüştür (5,7). Uzun süreli takibe dayanan bir çalışmada postop erken dönemde ek tedavi gereken bir kısım hastaya radyoterapi ile eş zamanlı 6 kür PCV rejimi verilmiş, bu hastalardaki toplam yaşam süresinin tek başına radyoterapi verilenlere oranla belirgin olarak arttığı görülmüştür (30). Başka bir çalışmada ise radyoterapi ile eş zamanlı uygulanan PCV rejiminin düşük dereceli gliomların yaşam süresine olumlu etkisinin özellikle oligodendrogliomlarda daha belirgin olduğu bulunmuştur (8). Temozolomidin PCV ile eşit etkide olup olmadığı tartışmalıdır ve bu hasta popülasyonunda her iki rejimin etkisinin karşılaştırıldığı bir çalışma henüz yoktur. Ancak temozolomidin de oldukça etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Grade III 1p-19q kodelesyonu olmayan anaplastik gliomlarla yapılan bir çalışmanın geçici analizinde radyoterapi ile kombine 12 kür temozolomid tedavisinin tek

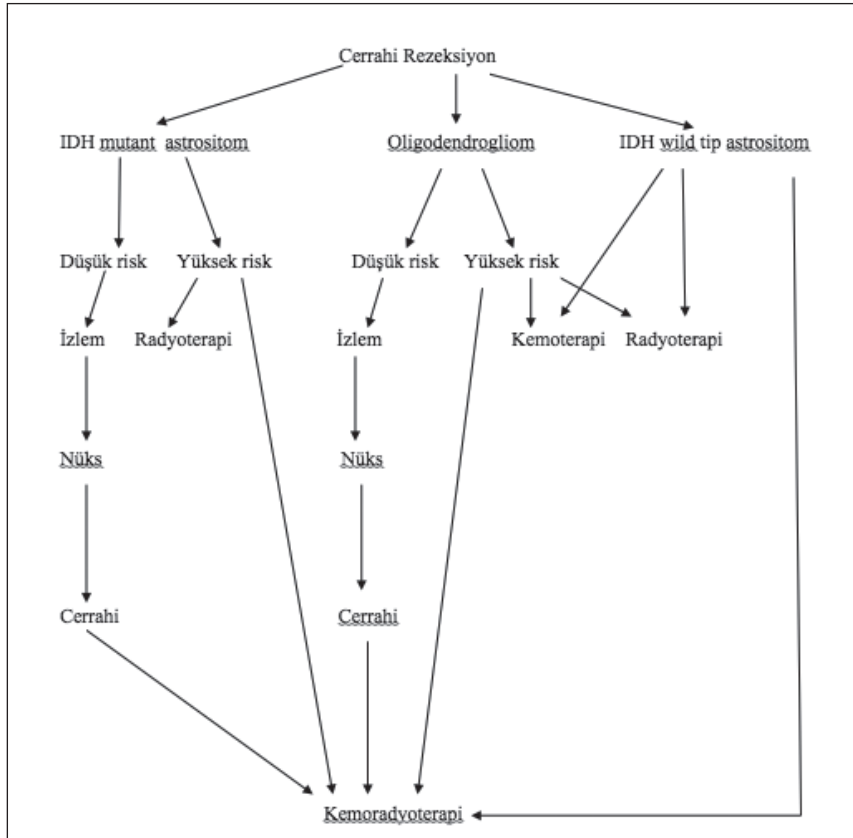
başına radyoterapiden daha fazla yaşam süresini artırdığı saptanmıştır (33). Bu durumda radyoterapi ile kombine verilen temozolomidin 1p-19q kodelesyonu olan düşük dereceli gliom hastaları üzerinde de olumlu etkilerinin olabileceği düşünülebilir. Ek olarak üç veya daha fazla yüksek risk faktörü içeren düşük dereceli gliomlarla yapılan çok merkezli bir çalışmada cerrahi sonrası erken dönemde temozolomid ile eş zamanlı radyoterapi uygulanmış, progresyonsuz ve toplam sağ kalım üzerine olumlu sonuçlar elde edilmiştir (11). Yüksek risk faktörleri içeren düşük dereceli gliomlarda ek tedavi sürecinde tek başına temozolomid kullanımının tek başına radyoterapi ile karşılaştırıldığı bir başka çalışmada IDH mutant, 1p-19q kodelesyonu olmayan hastalarda (IDH mutant diffüz astrositom) progresyonsuz yaşam süresinin tek başına radyoterapi görenlerde arttığı, aksine 1p-19q kodelesyonlu tümörlerde (diffüz oligodendrogliom) ve IDH wild tip tümörlerde (IDH wild tip diffüz astrositom) progresyonsuz yaşam sürelerinin tek başına radyoterapi alanlar ve tek başına temozolomid alanlarda eşit olduğu bulunmuştur (4). Bu durumda cerrahi sonrası tekli tedavi modalitesi uygulanması planlanıyorsa IDH mutant diffüz astrositomlarda radyoterapi, diffüz oligodendrogliom ve IDH wild tip diffüz astrositomlarda ise radyoterapinin yan etkilerinden korunmak için temozolomid tedavisinin tercih edilmesi uygun olacaktır (Şekil 4). Kemoterapide her iki rejim etkili olsa da temozolomid kolay uygulanabilir, kolay ulaşılabilir ve iyi tolere edilebilir olmasından dolayı daha çok tercih edilmektedir.

## ■ SONUÇ

SSS tümörlerinin son sınıflamasıyla birlikte gliomlarda moleküler ve genetik özellikler ön plana çıkmış olup bunların tümör davranışı ile yakından ilişkili olduğu görülmüştür. Tümör genetiğindeki farklılıkların özellikle düşük dereceli gliomlardaki farklı davranış paternlerinden sorumlu olduğunun anlaşılmasıyla bu tümörler için farklı tedavi protokolleri geliştirilmeye çalışılmıştır. Düşük dereceli gliomların moleküler ve genetik özellikleri derinlemesine araştırıldıkça patolojik tanı elde edilmesinden itibaren kişiye özel tedavilerin geliştirilmesi kaçınılmaz olacaktır.

## ■ KAYNAKLAR

1. Aghi MK, Nahed BV, Sloan AE, Ryken TC, Kalkanis SN, Olson JJ: The role of surgery in the management of patients with diffuse low grade glioma: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 125(3):503-530, 2015
2. Bailey P, Cushing H: A classification of the tumors of the glioma group on a histogenetic basis with a correlated study of prognosis. Philadelphia: JB Lippincott, 1926
3. Bandopadhyay P, Bergthold G, London WB, Goumnerova LC, Morales La Madrid A, Marcus KJ, Guo D, Ullrich NJ, Robison NJ, Chi SN, Beroukhim R, Kieran MW, Manley PE: Long-term outcome of 4,040 children diagnosed with pediatric low-grade gliomas: An analysis of the surveillance epidemiology and end results (SEER) database. *Pediatr Blood Cancer* 61:1173-1179, 2014



Şekil 4: Düşük dereceli gliomlarda cerrahi sonrası tedavi algoritması.

4. Baumert BG, Hegi ME, van den Bent MJ, von Deimling A, Gorlia T, Hoang-Xuan K, Brandes AA, Kantor G, Taphoorn MJB, Hassel MB, Hartmann C, Ryan G, Capper D, Kros JM, Kurscheid S, Wick W, Enting R, Reni M, Thiessen B, Dhermain F, Bromberg JE, Feuvret L, Reijneveld JC, Chinot O, Gijtenbeek JMM, Rossiter JP, Dif N, Balana C, Bravo-Marques J, Clement PM, Marosi C, Tzuk-Shina T, Nordal RA, Rees J, Lacombe D, Mason WP, Stupp R: Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): A randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol* 17(11):1521-1532, 2016
5. Brandes AA, Tosoni A, Vastola F, Pasetto LM, Coria B, Danieli D, Iuzzolino P, Gardiman M, Talacchi A, Ermani M: Efficacy and feasibility of standard procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in anaplastic oligodendroglioma and oligoastrocytoma recurrent after radiotherapy. A Phase II study. *Cancer* 101(9):2079-2085, 2004
6. Brastianos PK, Taylor-Weiner A, Manley PE, Jones RT, DiasSantagata D, Thorner AR, Lawrence MS, Rodriguez FJ, Bernardo LA, Schubert L, Sunkavalli A, Shillingford N, Calicchio ML, Lidov HG, Taha H, Martinez-Lage M, Santi M, Storm PB, Lee JY, Palmer JN, Adappa ND, Scott RM, Dunn IF, Laws ER Jr, Stewart C, Ligon KL, Hoang MP, Van Hummelen P, Hahn WC, Louis DN, Resnick AC, Kieran MW, Getz G, Santagata S: Exome sequencing identifies BRAF mutations in papillary craniopharyngiomas. *Nat Genet* 46:161-165, 2014
7. Buckner JC, Gesme D Jr, O'Fallon JR, Hammack JE, Stafford S, Brown PD, Hawkins R, Scheithauer BW, Erickson BJ, Levitt R, Shaw EG, Jenkins R: Phase II trial of procarbazine, lomustine, and vincristine as initial therapy for patients with low-grade oligodendroglioma or oligoastrocytoma: Efficacy and associations with chromosomal abnormalities. *J Clin Oncol* 21(2):251-255, 2003
8. Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, Chakravarti A, Gilbert MR, Barger GR, Coons S, Ricci P, Bullard D, Brown PD, Stelzer K, Brachman D, Suh JH, Schultz CJ, Bahary JP, Fisher BJ, Kim H, Murtha AD, Bell EH, Won M, Mehta MP, Curran Jr WJ: Radiation plus procarbazine, CCNU, and vincristine in low-grade glioma. *N Engl J Med* 374:1344-1355, 2016
9. Capper D, Jones DTW, Sill M, Hovestadt V, Schrimpf D, Sturm D, Koelsche C, Sahm F, Chavez L, Reuss DE, Kratz A, Wefers AK, Huang K, Pajtler KW, Schweizer L, Stichel D, Olar A, Engel NW, Lindenberg K, Harter PN, Braczynski AK, Plate KH, Dohmen H, Garvalov BK, Coras R, Hölsken A, Hewer E, Bewerunge-Hudler M, Schick M, Fischer R, Beschoner R, Schittenhelm J, Staszewski O, Wani K, Varlet P, Pages M, Temming P, Lohmann D, Selt F, Witt H, Milde T, Witt O, Aronica E, Giangaspero F, Rushing E, Scheurlen W, Geisenberger C, Rodriguez FJ, Becker A, Preusser M, Haberler C, Bjerkvig R, Cryan J, Farrell M, Deckert M, Hench J, Frank S, Serrano J, Kannan K, Tsirogas A, Brück W, Hofer S, Brehmer S, Seiz-Rosenhagen M, Hänggi D, Hans V, Rozsnoki S, Hansford JR, Kohlhof P, Kristensen BW, Lechner M, Lopes B, Mawrin C, Ketter R, Kulozik A, Khatib Z, Heppner F, Koch A, Jouvett A, Keohane C, Mühleisen H, Mueller W, Pohl U, Prinz M, Benner A, Zapatka M, Gottardo NG, Driever PH, Kramm CM, Müller HL, Rutkowski S, von Hoff K, Frühwald MC, Gnekow A, Fleischhack G, Tippelt S, Calaminus G, Monoranu CM, Perry A, Jones C, Jacques TS, Radlwimmer B, Gessi M, Pietsch T, Schramm J, Schackert G, Westphal M, Reifenberger G, Wesseling P, Weller M, Collins VP, Blümcke I, Bendszus M, Debus J, Huang A, Jabado N, Northcott PA, Paulus W, Gajjar A, Robinson GW, Taylor MD, Jaunmuktane Z, Ryzhova M, Platten M, Unterberg A, Wick W, Karajannis MA, Mittelbronn M, Acker T, Hartmann C, Aldape K, Schüller U, Buslei R, Lichter P, Kool M, Herold-Mende C, Ellison DW, Hasselblatt M, Snuderl M, Brandner S, Korshunov A, von Deimling A, Pfister SM: DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. *Nature* 555(7697):469-474, 2018
10. Choi C, Raisanen JM, Ganji SK, Zhang S, McNeil SS, An Z, Madan A, Hatanpaa KJ, Vemireddy V, Sheppard CA, Oliver D, Hulseley KM, Tiwari V, Mashimo T, Battiste J, Barnett S, Madden CJ, Patel TR, Pan E, Malloy CR, Mickey BE, Bachoo RM, Maher EA: Prospective longitudinal analysis of 2-hydroxyglutarate magnetic resonance spectroscopy identifies broad clinical utility for the management of patients with IDH-mutant glioma. *J Clin Oncol* 34(33):4030-4039, 2016
11. Fisher BJ, Hu C, Macdonald DR, Lesser GJ, Coons SW, Brachman DG, Ryu S, Werner-Wasik M, Bahary JP, Liu J, Chakravarti A, Mehta M: Phase 2 study of temozolomide-based chemoradiation therapy for high-risk low-grade gliomas: Preliminary results of radiation therapy oncology group 0424. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 91(3):497-504, 2015
12. Fouke SJ, Benzinger T, Gibson D: The role of imaging in the management of adults with diffuse low grade glioma: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 125(3):457-479, 2015
13. Jakola AS, Skjulsvik AJ, Myrnes KS, Sjøvik K, Unsgård G, Torp SH, Aaberg K, Berg T, Dai HY, Johnsen K, Kloster R, Solheim O: Surgical resection versus watchful waiting in low-grade gliomas. *Ann Oncol* 28(8):1942-1948, 2017
14. Keles GE, Lamborn KR, Berger MS: Low-grade hemispheric gliomas in adults: A critical review of extent of resection as a factor influencing outcome. *J Neurosurg* 95(5):735-745, 2001
15. 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
16. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (eds). WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System, 4<sup>th</sup> ed, IARC: Lyon, 2016
17. McGirt MJ, Chaichana KL, Attenello FJ, Weingart JD, Than K, Burger PC, Olivi A, Brem H, Quinones-Hinojosa A: Extent of surgical resection is independently associated with survival in patients with hemispheric infiltrating low-grade gliomas. *Neurosurgery* 63(4):700-708, 2008
18. Özduman K, Pamir MN: Düşük gradeli gliomların moleküler biyolojisi. *Türk Nöroşir Derg* 27(2):150-161, 2017
19. Paugh BS, Broniscer A, Qu C, Miller CP, Zhang J, Tatevossian RG, Olson JM, Geyer JR, Chi SN, da Silva NS, Onar-Thomas A, Baker JN, Gajjar A, Ellison DW, Baker SJ: Genome-wide analyses identify recurrent amplifications of receptor tyrosine kinases and cell-cycle regulatory genes in diffuse intrinsic pontine glioma. *J Clin Oncol* 29:3999-4006, 2011

20. Pignatti F, van den Bent M, Curran D, Debruyne C, Sylvester R, Therasse P, Afra D, Cornu P, Bolla M, Vecht C, Karim AB; European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Cooperative Group; European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy Cooperative Group: Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol* 20(8):2076-284, 2002
21. Pouration N, Schiff D: Management of low-grade glioma. *Curr Neurol Neurosci Rep* 10(3):224-231, 2010
22. Ramkissoon LA, Horowitz PM, Craig JM, Ramkissoon SH, Rich BE, Schumacher SE, McKenna A, Lawrence MS, Berghold G, Brastianos PK, Tabak B, Ducar MD, Van Hummelen P, MacConaill LE, Pouissant-Young T, Cho YJ, Taha H, Mahmoud M, Bowers DC, Margraf L, Tabori U, Hawkins C, Packer RJ, Hill DA, Pomeroy SL, Eberhart CG, Dunn IF, Goumnerova L, Getz G, Chan JA, Santagata S, Hahn WC, Stiles CD, Ligon AH, Kieran MW, Beroukhim R, Ligon KL: Genomic analysis of diffuse pediatric low-grade gliomas identifies recurrent oncogenic truncating rearrangements in the transcription factor MYBL1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110: 8188-8193, 2013
23. Recht LD, Lew R, Smith TW: Suspected low-grade glioma: Is deferring treatment safe? *Ann Neurol* 31(4):431-436, 1992
24. Recht LD, van den Bent MJ, Shih HA: Treatment and prognosis of diffuse (grade II) and anaplastic (grade III) astrocytomas in adults. UpToDate 2019 <https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-diffuse-grade-ii-and-anaplastic-grade-iii-astrocytomas-in-adults?csi=7cab8ca-1220-4d41-9657-47d7e626785b&source=contentShare>
25. Rice T, Lachance DH, Molinaro AM, Eckel-Passow JE, Walsh KM, Barnholtz-Sloan J, Ostrom QT, Francis SS, Wiemels J, Jenkins RB, Wiencke JK, Wrensch MR: Understanding inherited genetic risk of adult glioma: A review. *Neurooncol Pract* 3(1):10-16, 2016
26. Ryken TC, Parney I, Buatti J, Kalkanis SN, Olson JJ: The role of radiotherapy in the management of patients with diffuse low grade glioma: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 125(3):551-583, 2015
27. Schiff, D. (2017). Low-grade gliomas. *Continuum (Minneapolis)* 21(2 Neuro-oncology):345-354, 2015
28. Schomas DA, Laack NN, Rao RD, Meyer FB, Shaw EG, O'Neill BP, Giannini C, Brown PD: Intracranial low-grade gliomas in adults: 30-year experience with long-term follow-up at Mayo Clinic. *Neuro Oncol* 11(4):437-445, 2009
29. Shaw EG, Berkey B, Coons SW, Bullard D, Brachman D, Buckner JC, Stelzer KJ, Barger GR, Brown PD, Gilbert MR, Mehta M: Recurrence following neurosurgeon-determined gross-total resection of adult supratentorial low-grade glioma: Results of a prospective clinical trial. *J Neurosurg* 109(5):835-841, 2008
30. Shaw EG, Wang M, Coons SW, Brachman DG, Buckner JC, Stelzer KJ, Barger GR, Brown PD, Gilbert MR, Mehta MP: Randomized trial of radiation therapy plus procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy for supratentorial adult low-grade glioma: Initial results of RTOG 9802. *J Clin Oncol* 30(25):3065-3070, 2012
31. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352(10):987-996, 2005
32. 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 efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: The EORTC 22845 randomised trial. *Lancet* 366(9490):985-990, 2005
33. van den Bent MJ, Baumert B, Erridge SC, Vogelbaum MA, Nowak AP, Sanson M, Brandes AA, Clement PM, Baurain JF, Mason WP, Wheeler H, Chinot OL, Gill S, Griffin M, Brachman DG, Taal W, Rudà R, Weller M, McBain C, Reijneveld J, Enting RH, Weber DC, Lesimple T, Clenton S, Gijtenbeek A, Pascoe S, Herrlinger U, Hau P, Dhermain F, van Heuvel I, Stupp R, Aldape K, Jenkins RB, Dubbink HJ, Dinjens WNM, Wesseling P, Nuyens S, Golfopoulos V, Gorlia T, Wick W, Kros JM: Interim results from the CATNON trial (EORTC study 26053-22054) of treatment with concurrent and adjuvant temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma: A phase 3, randomised, open-label intergroup study. *Lancet* 390(10103):1645-1653, 2017
34. Whittle IR: What is the place of conservative management for adult supratentorial low-grade glioma? *Adv Tech Stand Neurosurg* 35:65-79, 2010
35. Wijnenga MMJ, French PJ, Dubbink HJ, Dinjens WNM, Atmodimedjo PN, Kros JM, Smits M, Gahrman R, Rutten GJ, Verheul JB, Fleischeuer R, Dirven CMF, Vincent AJPE, van den Bent MJ: The impact of surgery in molecularly defined low-grade glioma: An integrated clinical, radiological, and molecular analysis. *Neuro Oncol* 20(1):103-112, 2018
36. Wong ET, Wu JK: Overview of the clinical features and diagnosis of brain tumors in adults. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-clinical-features-and-diagnosis-of-brain-tumors-in-adults?csi=50c09caa-3165-4cec-9f56-3b637be7c7d5&source=contentShare>