

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

BEYİN TÜMÖRLERİNDE İZOSİTRAT DEHİDROGENAZ-1 GENİNDEKİ
MUTASYON İLE KONVANSİYONEL MRG VE MR SPEKTROSKOPİ
BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Ersen TURHAN

UZMANLIK TEZİ

KONYA – 2023

T.C
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

BEYİN TÜMÖRLERİNDE İZOSİTRAT DEHİDROGENAZ-1 GENİNDEKİ
MUTASYON İLE KONVANSİYONEL MRG VE MR SPEKTROSKOPİ
BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Ersen TURHAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Demet AYDOĞDU

KONYA - 2023

TEŞEKKÜR

Radyoloji eğitimim boyunca bana her konuda desteğini esirgemedi bilgii ve tecrübelerinden faydalanmamı sağlayan tez danışmanım Dr. Demet Aydoğdu'ya,

Radyoloji eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşarak eğitimime katkıda bulunan hepsi birbirinden değerli Meram Tıp Fakóltesi Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan zevk aldığım tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, teknisyen ve hemşire ekibine,

İstatistik analizinde yaptığı katkılardan dolayı değerli arkadaşlarım Uzm. Dr. Zeki İlhan ve Uzm.Dr. Selçuk Hatipoğluna,

Ayrıca, bana her zaman destek olan aileme gösterdikleri anlayış, destek ve sevgi için teşekkür ederim.

Ağustos 2023

Dr. Ersen Turhan

ÖZET

BEYİN TÜMÖRLERİNDE İZOSİTRAT DEHİDROGENAZ-1 GENİNDEKİ MUTASYON İLE KONVANSİYONEL MRG VE MR SPEKTROSKOPİ BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Ersen Turhan

UZMANLIK TEZİ

KONYA-2023

Amaç: Bu çalışmada IDH1-mutant ve IDH1-wild tip olgularda Konvansiyonel MR bulguları ve MR Spektroskopi metabolitlerinden Cho/Cr ve Cho/NAA oranları arasında anlamlı farklılık olup olmadığı araştırılacaktır. Aynı zamanda IDH1-mutant ve IDH1-wild tip olguların Konvansiyonel MRG ve MR Spektroskopi bulguları arasındaki korelasyonun varlığı ortaya konabilirse tedavi protokolünün belirlenmesinde yardımcı bir yöntem olarak kullanılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Araştırmamıza Ocak 2020 – Aralık 2022 tarihleri arasında primer beyin tümörü tanısı ve IDH1 mutasyon durumu histopatolojik olarak kesinleşmiş ve pre-postoperatif olarak MR Spectroskopi tetkik edilen 24 olgu dahil edilmiştir. IDH1 mutant ve wild tip olguların Konvansiyonel MRG bulguları ile Cho/Cr ve Cho/NAA metabolitleri arasında anlamlı farklılık olup olmadığı araştırılmıştır.

Bulgular: Araştırmaya alınan 24 katılımcının 13'ü (%54,2) erkek, 11'i (%45,8) kadın idi. 17 hastanın histopatolojik inceleme sonucu glioblastom (%70,8), 6 hastanın

astrocitom (%25), 1 hastanın medullablastom (%4.2) idi. Hastaların IDH1 immunogenetik inceleme sonucunun 6 sı IDH1 pozitif (%25), 18 i IDH1 wild tip (%75) olduğu görüldü.

Tümörün histopatolojik inceleme sonucu WHO Grade 1 ve 2 olanlar düşük grade , WHO Grade 3 ve 4 olanlar yüksek grade olarak kabul edildi (Çalışma grubumuzda WHO grade 1 olgumuz yoktu). Tümörün tek lobda yer alması unilateral, birden çok lobda veya karşı hemisferde de yer alması bilateral kabul edildi. Tümöre ait solid dokunun total volümünün kontrastlanmasının %50 ve daha az olması yok veya ılımlı kontrastlanma, %50 üzerinde kontrastlanmasının ise belirgin kontrastlanmış olduğu kabul edildi. Tümör dokusunun çevre yapılara bası yaparak orta hatta en az 5 mm lik shift oluşturduğu zaman kitle etkisinin şiddetli olduğu, çevre yapılara herhangi bir bası etkisi olmadığı veya orta hatta 5 mm den daha az shift oluşturması durumu ise kitle etkisinin yok veya ılımlı olduğu kabul edildi. Tümöre ait periferik vazojenik ödemin tümörün lokalize olduğu lob ile sınırlı olması veya hiç olmaması durumu ödemin yok veya ılımlı olduğu, birden çok lobda veya karşı hemisferde yer alması durumunda ise ödemin belirgin olduğu kabul edildi. MRG de tümörün görüntüleme özelliklerine göre malign olduğu düşünülenler yüksek grade, benign olduğu düşünülen olgular ise düşük grade olarak kabul edildi.

24 olgunun MR Spektroskopi incelemesinde Cho/Cr ve Cho/NAA metabolitlerinin oranları ile tümörün histopatolojik grade i, büyüme paterni, tümör sınırları, sinyal intensitesi, kontrastlanması, kitle etkisi, tümöre ait periferik vazojenik ödem, konvansiyonel görünüm (benign veya malign) özelliklerine göre karşılaştırma yapıldı. Yapılan karşılaştırmalı analizde Cho/Cr ve Cho/NAA oranları ile tümöre ait belirtilen özellikler arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

6 IDH1 mutant ve 18 IDH1 wild tip olgunun histopatolojik grade i, büyüme paterni, tümör sınırları, sinyal intensitesi, kontrastlanması, kitle etkisi, tümöre ait periferik vazojenik ödem, konvansiyonel görünüm (benign veya malign), Cho/Cr ve Cho/NAA metabolitlerinin oranlarına göre karşılaştırma yapıldı. IDH1 mutant ve IDH1 wild tip olgular arasında Cho/NAA metabolit oranları arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmıştır ($p<0,05$). İki olgu grubu arasında diğer MRG bulguları açısından anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

IDH1 wild tip olguların Cho/NAA oranları IDH1 mutant olgulara göre anlamlı olarak yüksekti. IDH1 wild tip olgular ve IDH1 mutant olgular arasındaki Cho/NAA oranlarını ayırt etmek için belirlenen optimal cut-off değeri 1.15 olarak saptanmıştır.

Sonuç: Araştırmamız IDH1 wild tip olguların Cho/NAA oranlarının IDH1 mutant olgulara göre anlamlı bir şekilde yüksek olduğunu göstermiştir. Böylelikle MR Spectroskopi incelemede Cho/NAA oranının, IDH1 wild tip gliomaların invazif olmayan bir şekilde IDH1 mutant glioma ayırımına izin verdiği sonucuna vardık.

Anahtar kelimeler: İzositrat dehidrogenaz, manyetik rezonans spektroskopi, beyin tümörü

ABSTRACT

COMPARISON OF MUTATION IN ISOCITRATE DEHYDROGENASE-1 GENE WITH CONVENTIONAL MRI AND MR SPECTROSCOPY FINDINGS IN BRAIN TUMORS

Dr. Ersen TURHAN

MASTER'S THESIS

KONYA - 2023

Purpose: In this study, it will be investigated whether there is a significant difference between Conventional MR findings and MR Spectroscopy metabolites Cho/Cr and Cho/NAA ratios in IDH1-mutant and IDH1-wild type cases. At the same time, if the correlation between Conventional MRI and MR Spectroscopy findings of IDH1-mutant and IDH1-wild type cases can be demonstrated, it is aimed to be used as an auxiliary method in determining the treatment protocol.

Materials and Methods: Our study included 24 cases with histopathologically confirmed diagnosis of primary brain tumor and IDH1 mutation status between January 2020 and December 2022 and pre-postoperatively MR Spectroscopy. It was investigated whether there was a significant difference between conventional MRI findings of IDH1 mutant and wild type cases and Cho/Cr and Cho/NAA metabolites.

Results: Thirteen (54.2%) of the 24 participants included in the study were male and 11 (45.8%) were female. Histopathological examination results of 17 patients were glioblastoma (70.8%), 6 patients had astrocytoma (25%), 1 patient had It was a

medullablastoma (4.2%). It was seen that 6 of the patients were IDH1 positive (25%) and 18 of them were IDH1 wild type (75%).

As a result of histopathological examination of the tumor, WHO Grade 1 and 2 were considered low grade, WHO Grade 3 and 4 were considered high grade (We did not have WHO grade 1 cases in our study group). The presence of the tumor in a single lobe was considered unilateral, and the presence of the tumor in more than one lobe or in the opposite hemisphere was considered bilateral. Contrast enhancement of the total volume of solid tissue belonging to the tumor of 50% or less was accepted as no or moderate enhancement, and enhancement of more than 50% was considered to be significantly enhanced. When the tumor tissue compresses the surrounding structures and creates a shift of at least 5 mm in the midline, the mass effect is considered to be severe, and when there is no compression effect on the surrounding structures or if it creates less than 5 mm shift in the midline, the mass effect is considered absent or moderate. It was accepted that the peripheral vasogenic edema of the tumor was limited to the lobe where the tumor was localized or was absent, and the edema was absent or moderate, and if it was located in more than one lobe or in the opposite hemisphere, the edema was considered significant. According to the imaging features of the tumor on MRI, those considered to be malignant were considered high grade, and those considered benign were considered low grade.

In the MR spectroscopy examination of 24 cases, the ratios of Cho/Cr and Cho/NAA metabolites were compared according to the histopathological grade of the tumor, growth pattern, tumor margins, signal intensity, contrast enhancement, mass effect, peripheral vasogenic edema of the tumor, conventional appearance (benign or malignant) characteristics. In the comparative analysis, no statistically significant difference was found between the Cho/Cr and Cho/NAA ratios and the characteristics of the tumor ($p>0.05$).

The histopathological grade, growth pattern, tumor margins, signal intensity, contrast enhancement, mass effect, tumor-related peripheral vasogenic edema, conventional appearance (benign or malignant), Cho/Cr and Cho/NAA metabolites ratios of 6 IDH1 mutant and 18 IDH1 wild-type cases comparison was made. There was no statistically significant difference between the two case groups in terms of other MRI findings ($p>0.05$).

Cho/NAA ratios of IDH1 wild type cases were significantly higher than IDH1 mutant cases. The optimal cut-off value determined to distinguish the Cho/NAA ratios between IDH1 wild-type cases and IDH1 mutant cases was determined as 1.15.

Conclusions: Our study showed that Cho/NAA ratios of IDH1 wild-type cases were significantly higher than IDH1 mutant cases. Thus, we concluded that Cho/NAA ratio in MR Spectroscopy allows noninvasive differentiation of IDH1 wild-type gliomas from IDH1 mutant gliomas.

Keywords: Isocitrate dehydrogenase, magnetic resonance spectroscopy, brain tumor

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	viii
İÇİNDEKİLER.....	xi
TABLolar DİZİNİ.....	xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiv
KISALTMA VE SİMGELER.....	xv
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Santral Sinir Sistemi Embriyolojisi.....	2
2.2 Santral Sinir Sistemi Histolojisi.....	3
2.3 Santral Sinir Sistemi Anatomisi.....	4
2.4 Santral Sinir Sistemi Tümörleri.....	6
2.4.1 Epidemiyoloji.....	6
2.4.2 Klinik Semptomlar.....	7
2.4.3 Santral Sinir Sistemi Tümörlerinin Sınıflandırılması.....	7
2.4.4 Diffüz Astrositik ve Oligodendrogial Tümörler.....	14
2.4.5 Diffüz Astrositom.....	15
2.4.6 Anaplastik astrositom.....	16
2.4.7 Oligodendrogliom.....	17
2.4.8 Glioblastom, IDH mutant.....	18
2.4.9 Glioblastom, IDH wild tip.....	19
2.4.10 Medulloblastom.....	20
2.5 Santral Sinir Sistemi Tümörlerinin Görüntülenmesi.....	22

2.5.1 Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme ve Difüzyon Tensör Görüntüleme.....	22
2.5.2 Perfüzyon Ağırlıklı Görüntüleme.....	24
2.5.3 MR Spektroskopi Görüntüleme.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA.....	50
6. SONUÇ.....	54
7. KAYNAKLAR.....	55

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Merkezi Sinir Sistemi Tümörlerinin 2021 DSÖ Sınıflandırması	8
Tablo 2. Beyin tümörlerinin değerlendirilmesinde yaygın olarak bulunan metabolitlerin özeti	29
Tablo 3 :Cinsiyete göre hasta sayıları.....	32
Tablo 4 :Histopatolojik inceleme sonucuna göre hasta sayıları.....	33
Tablo 5 :IDH1 mutasyonu varlığına göre hasta sayıları.....	33
Tablo 6: Cho/Cr ve Cho/NAA oranlarına göre tümörün histopatolojik grade karşılaştırılması.....	34
Tablo 7: Cho/Cr ve Cho/NAA oranlarına göre tümörün büyüme paternlerinin karşılaştırılması.....	34
Tablo 8: Cho/Cr ve Cho/NAA oranlarına göre tümör sınırlarının karşılaştırılması.....	35
Tablo 9: Cho/Cr ve Cho/NAA oranlarına göre tümör sinyal intensitesinin karşılaştırılması.....	36
Tablo 10: Cho/Cr ve Cho/NAA oranlarına göre tümör kontrastlanma paterninin karşılaştırılması.....	36
Tablo 11: Cho/Cr ve Cho/NAA oranlarına göre tümör kitle etkisinin karşılaştırılması.....	37
Tablo 12:Cho/Cr ve Cho/NAA oranlarına göre tümöre ait periferik vazojenik ödemin karşılaştırılması.....	38
Tablo 13:Cho/Cr ve Cho/NAA oranlarına göre tümörün konvansiyonel görünümünün karşılaştırılması.....	38
Tablo 14 : IDH1 mutant ve IDH1 wild tip olgular ve tümörün histopatolojik inceleme sonucu arasındaki ki-kare analizi.....	39
Tablo 15 : IDH1 mutant ve IDH1 wild tip olgular ve tümörün büyüme paterni arasındaki ki-kare analizi.....	40
Tablo 16 : IDH1 mutant ve IDH1 wild tip olgular ve tümörün sınırları arasındaki karşılaştırma	41
Tablo 17 : IDH1 mutant ve IDH1 wild tip olgular ve tümörün sinyal intensitesi arasındaki karşılaştırma	41
Tablo 18 : IDH1 mutant ve IDH1 wild tip olgular ve tümörün kontrastlanma paterni arasındaki ki-kare analizi	42
Tablo 19 : IDH1 mutant ve IDH1 wild tip olgular ve tümörün kitle etkisi arasındaki ki-kare analizi	43
Tablo 20 : IDH1 mutant ve IDH1 wild tip olgular ve tümörün ödem etkisi arasındaki ki-kare analizi.....	44
Tablo 21 : IDH1 mutant ve IDH1 wild tip olgular ve görüntüleme bulguları arasındaki ki-kare analizi.....	45
Tablo 22 : IDH1 mutant ve IDH1 wild tip olguların MR Spectroskopi metabolitlerine göre karşılaştırılması.....	46

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Nöral tüpün oluşumu ve kapanması.....	2
Şekil 2. Beyin hücrelerinin mikroskop altındaki görüntüsü.....	4
Şekil 3. Diffuz astrositom olgu örneği.....	15
Şekil 4. Anaplastik astrositom olgu örneği.....	16
Şekil 5. Oligodendrogliom olgu örneği.....	17
Şekil 6. Glioblastom, IDH-mutant MRG görüntüsü.....	18
Şekil 7. Glioblastom, IDH wild tip MRG görüntüsü.....	20
Şekil 8. Medulloblastom MRG görüntüsü.....	21
Şekil 9. Düşük dereceli astrositomu olan hastada MRG görüntüleme.....	23
Şekil 10. Histolojik olarak farklı Merkezi Sinir Sistemi tümörleri için perfüzyon haritalarının örnekleri.....	25
Şekil 11. Normal Beyin MR spektroskopisi.....	29
Şekil 12: IDH1 mutant ve wild tip olguların Cho/NAA oranlarına göre ROC Eğrisi.....	47
Şekil 13: IDH-1 mutant glioblastom olgusu.....	48
Şekil 14: IDH-1 wild tip glioblastom olgusu.....	49

KISALTMALAR VE SİMGELER

ADC:	Görünür difüzyon katsayısı
ASL:	Arteriyel spin işaretleme
AT:	Atipik teratoid
ATRX:	Alphatalasemi / zihinsel retardasyon sendromu X bağlantılı
BT:	Bilgisayarlı tomografi
c MRI:	Kontrast maddeli konvansiyonel MR
CE:	Kontrastlanma
Cho:	Kolin
Cr	Kreatin
DCE-MRG:	Dinamik kontrastlı perfüzyon ağırlıklı mr
DSC-MRG:	Dinamik susceptibilite kontrastlı perfüzyon ağırlıklı görüntüleme
DSÖ:	Dünya sağlık örgütü
DWI:	difüzyon MR
EGFR:	Epidermal growth faktör reseptörü
f DM:	Fonksiyonel difüzyon haritalaması
Gd:	Godolinyum
GFAP:	Glial fibriler asidik protein
HGG:	Yüksek gradeli tümör
IDH:	İzositrat dehidrogenaz
KBB:	Kan beyin bariyeri
Lac:	Laktat
LGG:	Düşük gradeli tümör
Lip:	Lipid
MGMT:	Metil guanin metil transferaz
mIns:	Myo-inositol
MPNST:	Malign periferik sinir kılıfı tümörü
MR:	Manyetik rezonans
MRG:	Manyetik rezonans görüntüleme
MRS:	MR spektroskopi
NAA:	N-asetilaspargat
NAAG:	N-asetilasglutamat
PWI:	Perfüzyon MR
RT:	Rabdoid tümör
SSS:	Santral sinir sistemi

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Gliomalar, yıllık 6/100.000 insidansı ile erişkinlerde en sık görülen primer malign beyin tümörleridir. Gliomalar, tüm malign beyin tümörlerinin %80'ini oluşturur ve beyin tümörüne bağlı ölümlerin çoğundan sorumludur. 2007 DSÖ Merkezi Sinir Sistemi Tümörleri Sınıflandırması, gliomaları histolojiye göre derece I ila IV olarak sınıflandırmıştır; ana sınıflandırmalar astrositomlar, oligodendrogliomalar ve ependimomlardır. 2016 yılında, WHO Sınıflandırması önceki sınıflandırmalara moleküler parametreler ekleyerek prognoz tahmininin doğruluğunu iyileştirdi ve bireyselleştirilmiş tedaviyi önerdi. 2016 güncellemesine dayanarak 2021'de yayınlanan DSÖ Merkezi Sinir Sistemi Tümörleri Sınıflandırmasının beşinci baskısı, merkezi sinir sistemi (MSS) tümör taksonomisi için moleküler ve pratik yöntemler sağladı. Beşinci baskı, MSS tümör sınıflandırmasında moleküler teşhisin rolünde önemli değişiklikler getirmiştir. Bunlar arasında izositrat dehidrogenaz (IDH) en çok çalışılanlardan biri olmuştur (Li, Y ve ark 2022).

Serebral glioma olduğundan şüphelenilen bir hastada, beyin tümörünün noninvaziv preoperatif değerlendirilmesi, tedavi planlaması ve prognoz tahmini için önemlidir. Konvansiyonel MRG, beyin tümörü derecelendirmesinde yerleşik ve yararlı bir araç olarak kabul edilir, ancak MRG'ye dayalı tümör derecelendirmesi, bazı durumlarda düşük dereceli veya yüksek dereceli yanlış sınıflandırmaya yol açabilir. Anatomik görüntülemeyi tamamlayıcı bilgiler sağlayan invaziv olmayan fonksiyonel bir görüntüleme yöntemi olan MR spektroskopisi, serebral gliomanın derecelendirilmesi için öncelikli bir yöntem olarak önerilmiştir (Zeng, Q ve ark 2011).

Mutant IDH daha uzun sağkalıma yol açabilir ve nispeten bağımsız bir prognostik faktördür. IDH durumunun tedavi öncesi tespiti, tümör hastaları için daha ileri klinik kararlara, erken müdahaleye ve daha iyi yönetime yol açabilir. Günümüzde glioma tedavisi cerrahi rezeksiyon, kemoterapi ve radyasyondan oluşmaktadır. İmmünohistokimya veya tümör dokusunun gen dizilimi, mutant genleri tanımlamak için standart yaklaşımdır. Tümör dokusu cerrahi veya doku biyopsisi ile elde edilebilir. MRG görüntüleme gibi invaziv olmayan modellerin, tanısal süreçlere, terapötik yanıtlara ve takibe fayda sağlayabilen potansiyel araçlar olduğu gösterilmiştir (Li, Y ve ark 2022).

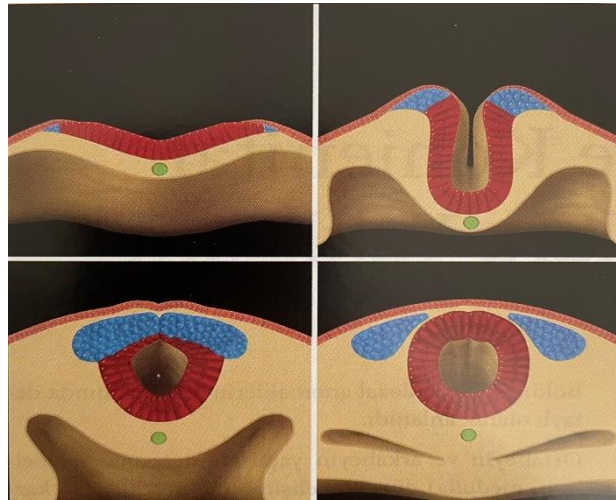
Bu çalışmanın amacı IDH1-mutant ve IDH1-wild tip olguların Konvansiyonel MRG ve MR Spektroskopi bulguları arasındaki korelasyonun varlığını karşılaştırmak ve primer beyin tümörlerinde IDH1 mutasyon varlığını erken ve non-invaziv bir şekilde saptayıp tedavi stratejisi geliştirmektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Santral Sinir Sistemi Embriyolojisi

Beyin gelişimde en erken basamak üçüncü fetal haftada ortaya çıkan trilaminer germinal disk olduğu kabul edilir. Nöral plak embriyonun kranial ucunda, orta hattın her iki tarafında ektodermin kalınlaşması ile oluşur.

Dördüncü fetal haftada nöral plak laterale girinti yapıp kalınlaşarak nöral katlantıları oluşturur. Nöral katlantılar yükselerek orta hatta birbirine yaklaşır ve daha sonra nöral tüpü oluşturmak üzere kaynaşırlar (Şekil 1). Primitif notokord nöral tüpün ventralindedir. Nöral krest hücreleri laterale ekstrude olup göç ederler. Nöral tüp beyin beyin ve spinal kordu, nöral krest ise periferik sinirleri, kökleri ve otonom sinir sistemini ganglionlarını oluşturur (Osborn Anne G. 2015).

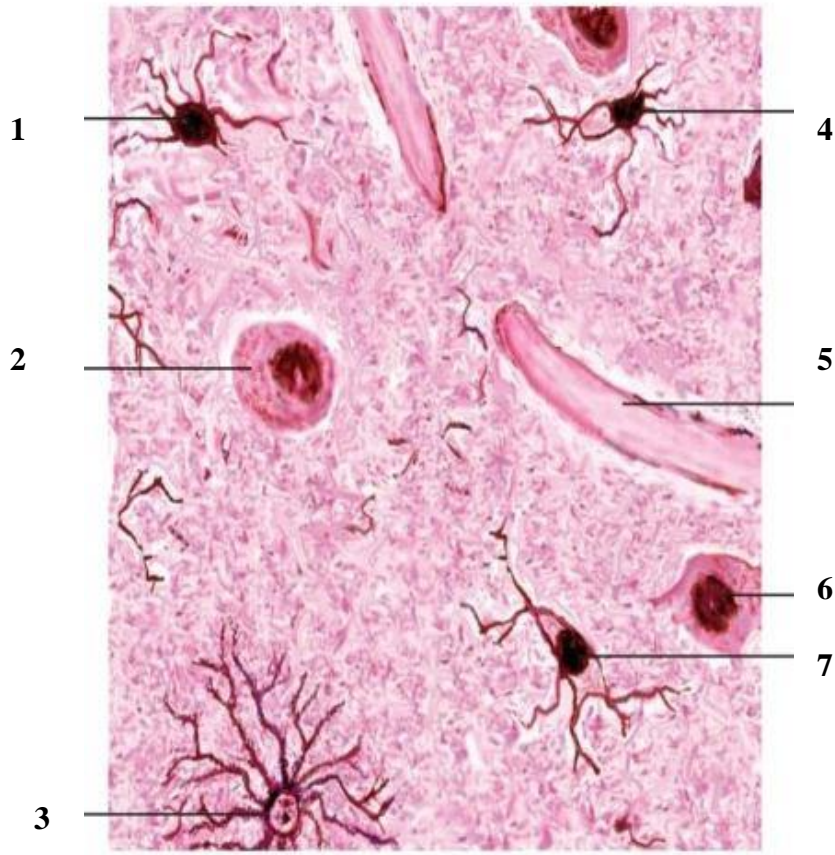


Şekil 1. Nöral tüpün oluşumu ve kapanması.Nöral plak(kırmızı), notokord(yeşil), nöral krest(mavi) (Osborn Anne G. 2015).

2.2 Santral Sinir Sistemi Histolojisi

Sinir dokusu 2 temel hücre tipinden oluşur: nöronlar ve destekleyici hücreler. Nöron, sinir sisteminin hücre işlemleri yoluyla sinir sisteminin diğer bölümlerine ve onlardan elektrik sinyallerini alan, işleyen ve ileten yapısal ve işlevsel / elektriksel olarak uyarılabilir birimdir. Anatomik yapılarına ve işlevlerine göre duyuşal nöronlar, motor nöronlar ve ara nöronlar olarak sınıflandırılan çok sayıda nöron türü vardır. Bir nöronun işlevsel bileşenleri arasında dendritler (sinyalleri almak için), bir hücre gövdesi (hücresel aktiviteleri yürütmek için), bir akson (impulsları hedef hücrelere iletmek için) ve sinaptik bağlantılar (nöronlar arasında impulsların iletilmesini kolaylaştıran özel bağlantılar) bulunur. Nöronlar; ayrıca kas ve bez hücreleri gibi aksonlar ve efektör/hedef hücreler arasında da bulunurlar). Destekleyici hücrelere nöroglial hücreler denir ve nöronların yakınında bulunurlar; ancak bu hücreler elektrik sinyallerini iletmezler. MSS, her biri farklı bir işleve sahip olan 4 tip glial hücreden oluşur: oligodendrositler, astrositler, mikroglia ve ependimal hücreler. PSS'de destekleyici hücreler periferik nöroglia olarak adlandırılır ve Schwann hücrelerini, uydu hücrelerini ve belirli yapı ve işlevlere sahip diğer çeşitli hücreleri içerir. Schwann hücreleri, sinir hücrelerinin süreçlerini çevreler ve lipid bakımından zengin bir miyelin kılıfı oluşturarak sinir uyarılarının hızlı iletimini sağlayarak onları bitişik hücrelerden ve hücre dışı matristen izole eder. Uydu hücreler, Schwann hücrelerine benzer, ancak sinir hücresi gövdelerini çevrelerler.

MSS'de, oligodendrositler miyelin kılıfını üretir ve korur. Bir sinir, sinir liflerinin demetlerinden (veya fasiküllerinden) oluşur. MSS içinde beyin ve omurilik dokusu, doku bileşimine bağlı olarak gri veya beyaz madde olarak sınıflandırılabilir. Beyaz madde en belirgin şekilde miyelinli sinir liflerinden oluşurken, gri madde nöronal hücre gövdelerinden oluşur.



Şekil 2. Beyin hücrelerinin mikroskop altındaki görüntüsü 1.4.7 Oligodentrosit , 2,6 Nöron, 3 Atrosit, 5 Kapiller Damar.

2.3 Santral Sinir Sistemi Anatomisi

Beyin ve omurilik üç zar tabakası ile çevrilidir. Kalın dura mater dıştan, dura'nın iç yüzeyini kaplayan araknoid ve en içte ince pia mater bulunur. Dura mater ayrıca pakimeninks olarak adlandırılırken, araknoid ve benzer bir yapıya sahip olan pia mater, pia-araknoid veya leptomeninks olarak adlandırılır. Araknoid ile pia mater arasındaki boşluk, subaraknoid boşluk, beyin omurilik sıvısı (BOS) ile doldurulur. Beyin zarlarının ana destekleyici ve koruyucu işlevleri, beyin ile sert kafatası arasında bir yastık görevi gören dura mater ve BOS'dan gelir.

BOS, beynin ventriküllerini ve subaraknoid boşlukları dolduran berrak, renksiz bir sıvıdır. BOS'un yaklaşık %70'i, lateral ventriküllerin duvarlarında, üçüncü ve dördüncü

ventriküllerin çatısında bulunan koroid pleksusta salgılanarak üretilir. BOS'un geri kalan %30'u beynin kılcal yatağından ve metabolik su üretiminden elde edilir.

Serebral hemisferler, kıvrık bir gri korteks, altta yatan önemli büyüklükte bir beyaz madde ve bazal ganglionlar olarak bilinen derin yerleşimli nöronal dokudan oluşur. Serebral hemisferler uzunlamasına fissür ile birbirinden ayrılır. Bu fissür falx cerebri'yi içerir.

Anatomik açıdan serebrum loblar, lobüller ve giruslardan oluşmaktadır. Her hemisferde 5 tane lob mevcut olup : bu loblar frontal, parietal, temporal, oksipital ve insular lob olarak isimlendirilir. Altıncı ve tek lob olan limbik lob beyin sapının rostral kısmını ve interhemisferik komissürü çevreleyen, hemisferin medial yüzündeki büyük kortikal konvolüsyonlardan oluşur.

Serebral hemisferlerin beyaz maddesi, kortikal kıvrımların medüller çekirdeğini oluşturur ve temel olarak üç tip lif içerir. Beyaz cevher içindeki lifler, impulsları korteksten uzak alanlara veya uzak bölgelerden kortekse ileten projeksiyon lifleri, aynı hemisferin çeşitli kortikal bölgelerini birbirine bağlayan bağlantı lifleri ve karşılık gelen kortikal bölgeleri birbirine bağlayan komissural lifler olarak sınıflandırılır. Her iki hemisferde beyaz cevher, korteksten bazal ganglionlara ve ventriküler sisteme kadar uzanır.

Bazal gangliyonlar telensefalondan köken alan nöronal yapılardır. Bazal ganglionları oluşturan yapılar kaudat nükleus, putamen, globus pallidusdur. Kaudat çekirdek ve putamen striatumu oluşturur. Lentiform çekirdek (lentiküler çekirdek) terimi, putamen ve globus pallidusun oluşturduğu yapı anlamına gelir.

Serebral hemisferlerin ependim kaplı boşlukları lateral ventrikülleri oluşturur. Lateral ventriküller, beyin omurilik sıvısı içerir. Lateral ventriküller beş bölüme ayrılır: anterior (frontal) boynuz, ventriküler gövde, atriyum), inferior (temporal) boynuz ve arka (oksipital) boynuz. Üçüncü ventrikül talamus ve hipotalamus arasında lokalizedir. Dördüncü ventrikül ise serebellum ve beyin sapı arasında yer alır. Lateral ventriküller, üçüncü ve dördüncü ventrikül birlikte ventriküler sistemi oluşturur. Lateral ventriküller foramen Monro ile üçüncü ventriküle, üçüncü ventrikül aquaduktus sylvius ile dördüncü ventriküle açılır. Dördüncü ventrikül posteriorde foramen Magendi, laterallerde ise foramen Luschka ile subaraknoid mesafeye açılır.

Serebellum, pons ve medullanın arka tarafında yer alır ve posterior fossanın büyük bölümünü doldurur. Serebellum, orta hatta yer alan vermis ve iki hemisferden oluşur (Truex, R. C., 1964).

Beyin sapı, talamus ve medulla spinalis arasında iletişimi kuran nöronal yapıdır. Posterior fossadan tentoryal boşluğa kadar uzanım göstermektedir. Beyin sapı üç bölüme ayrılmaktadır. Medulla oblongata, pons ve mezensefalon (Sanelli, P. ve ark. 2015).

2.4 Santral Sinir Sistemi Tümörleri

2.4.1 Epidemiyoloji

Beyin tümörleri tüm kanserlerin sadece %2'sini oluşturmasına rağmen, bu neoplazmalar bütün kanserlere oranla morbidite ve mortalitede büyük bir paya sahiptir. MSS tümörleri için yıllık yaşa göre ayarlanmış ölüm oranı, 100.000 kişi başına yıllık 4,25 dir. Tüm yaşlar ve tüm ırklar dahil edildiğinde, tüm malign beyin tümörleri için yaklaşık 5 yıllık sağkalım oranı %33'tür. En sık görülen histolojik alt tipler olan anaplastik astrositom ve glioblastoma için 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %30 ve %3'tür (Butowski, N. A. ve ark. 2015).

Gliomalar, teşhis edilen tüm beyin ve merkezi sinir sistemi (MSS) tümörlerinin %31'ini ve malign beyin ve MSS tümörlerinin %81'ini temsil eder. Bu tümörler, Dünya Sağlık Örgütü (WHI) derece kriterleri kullanılarak sınıflandırılır. En sık görülen glioma türleri şunlardır: astrositom (WHO derece I–IV), oligodendroglioma (WHO derece II–III) ve oligoastroitomlar (WHO derece II–II) (Ostrom, Q. T., ve ark. 2018).

Gliomalar beynin dört lobunda meydana gelse de: frontal (%23.6), temporal (%17.4), parietal (%10.6) ve oksipital (%2.8), beyin sapı, beyincik ve omurilikte de görülebilir. Genel olarak kötü huylu beyin tümörleri erkeklerde daha sık görülürken, meningiomlar ve diğer kötü huylu olmayan tümörler kadınlarda daha sık görülür. Primer tümörler beyazlarda diğer ırklara göre daha sık görülür. Tüm beyin ve MSS tümörleri için ortalama tanı yaşı 59'dur. Gliomaların insidans oranları histolojiye göre değişir, pilositik astrositomlar daha çok çocuklarda ve ergenlerde görülür, düşük dereceli oligodendrogliomalar 30 ila 40 yaşlarında zirve yapar ve glioblastom 60'lı ve 70'li yaşlarda daha sık görülür (Davis, M. E. 2018).

2.4.2 Klinik Bulgular

Primer beyin tümörlü hastalarda ortaya çıkan belirti ve semptomlar genel veya fokal olabilir. Hastalığın ilk aşamalarında (düşük dereceli tümörler), semptomların çoğu fokaldir. Genel semptomlar artan tümör boyutu ile ortaya çıkar. Yaygın jeneralize semptomlar arasında baş ağrısı, mide bulantısı, kusma, nöbetler ve değişen zihinsel işlevler (örn., kişilik değişiklikleri) yer alır (Chandana, S. R. ve ark 2008).

Primer beyin tümörü olan hastalarda yapılan bir çalışmada, hastaların yüzde 77'sinin majör semptomunun baş ağrısı olduğu saptanmış (Forsyth, P. A. ve ark. 1993). Yüksek dereceli gliomaları olan hastalarda yapılan iki büyük çalışmada baş ağrısının en yaygın ilk başvuru semptomu olduğunu gösterilmiş (Frankel, S. A. ve ark 1958), (Roth, J. G. ve ark 1960).

Hastaların yaklaşık yüzde 50'sinde baş ağrısı kalıcıdır ve altı aydan fazla sürebilir. Baş ağrısı genellikle nöbetler (hastaların yüzde 50'si), görme bozuklukları (yüzde 40) ve mide bulantısı ve kusma (yüzde 38) dahil olmak üzere diğer semptomlarla ilişkilidir. Uzun süreli mide bulantısı, kusma, nöbetlerle birlikte kronik, inatçı baş ağrısı olan herhangi bir hasta , baş ağrısı paternindeki değişiklik, nörolojik semptomlar veya pozisyonel kötüleşme beyin tümörü açısından değerlendirilmelidir.

2.4.3 Santral Sinir Sistemi Tümörlerinin Sınıflandırılması

2016'dan önce gliomalar yalnızca histolojiye göre sınıflandırılıyordu. Mayıs 2016'da Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırma sistemini revize etti. Moleküler genetikteki ilerlemeler ve epigenetik profillerin gelişimi üzerine inşa edilen gözden geçirilmiş kılavuzlar, artık onkoloji klinisyenlerinin daha doğru teşhis koyabilmeleri, tedavilerin etkinliğini tahmin edebilmeleri ve hastalar için bireyselleştirilmiş terapötik planları geliştirebilmeleri umuduyla moleküler kriterleri histolojik kriterlerle birlikte içermektedir (Davis, M. E. 2018).

DSÖ sınıflandırmasının 2021'de revize edilmiş beşinci baskısı, MSS tümör kategorizasyonu için moleküler değişiklikleri daha fazla entegre ederek bu tümörlerin patofizyolojisine ilişkin mevcut sınıflandırmayı güncellemektedir. En yaygın primer yetişkin tümörleri gliomalar (astroitomlar, oligodendrogliomalar ve ependimomlar dahil) ve menenjiyomlar için yeni temel genomik değişiklikleri vurgulamaktadır (Tablo 1).

Güncellenmiş 2021 DSÖ sınıflandırması, pediatrik MSS tümörlerinin sınıflandırılmasındaki moleküler değişiklikleri daha fazla entegre etmektedir (Gritsch, S ve ark. 2022).

Tablo 1. Merkezi Sinir Sistemi Tümörlerinin 2021 DSÖ Sınıflandırması (Louis, D. N. ve ark 2021).

Gliomalar, glionöronal tümörler ve nöronal tümörler
Yetişkin tipi diffüz gliomalar
Astrofitom, IDH-mutant
Oligodendroglioma, IDH mutanı ve 1p/19q kodelesyonu
Glioblastoma, IDH-vahşi tip
Pediatrik tip diffüz düşük dereceli gliomalar
Diffüz astrofitom, MYB- veya MYBL1-değiştirilmiş
Anjiyosentrik glioma
Gençlerin polimorf düşük dereceli nöroepitelyal tümörü
Diffüz düşük dereceli glioma, MAPK pathway-altered
Pediatrik tip diffüz yüksek dereceli gliomalar
Diffüz orta hat gliomu, H3 K27-altered
Diffüz hemisferik glioma, H3 G34-mutant
Diffüz pediatrik tip yüksek dereceli glioma, H3-wild tip ve IDH-wild tip
İnfant tipi hemisferik glioma
Sınırlı astrofitik gliomalar

Pilositik astrositom

Piloid özelliklere sahip yüksek dereceli astrositom

Pleomorfik ksantoastrositom

Subependimal dev hücreli astrositom

Kordoid glioma

Astroblastoma, MN1-altered

Glionöronal ve nöronal tümörler

Ganglioglioma

Desmoplastik infantil ganglioglioma / desmoplastik infantil astrositom

Disembriyoplastik nöroepitelyal tümör

Oligodendroglioma benzeri özelliklere ve nükleer kümelere sahip yaygın glionöronal tümör

Papiller glionöronal tümör

Rozet oluşturan glionöronal tümör

Miksoid glionöronal tümör

Diffüz leptomeningeal glionöronal tümör

Gangliositoma

Multinodüler ve vakuolizan nöronal tümör

Displastik serebellar gangliositoma (Lhermitte-Duclos hastalığı)

Santral nörositom

Ekstraventriküler nörositom

Serebellar liponörositoma

Ependimal tümörler

Supratentoryal ependimom

Supratentoryal ependimom, ZFTA füzyon pozitif

Supratentoryal ependimom, YAP1 füzyon pozitif

Posterior fossa ependimoma

Posterior fossa ependimoma, grup PFA

Posterior fossa ependimoma, grup PFB

Spinal ependimom

Spinal ependimom, MYCN-amplifiye

Miksopapiller ependimom subependimom

Koroid pleksus tümörleri

Koroid pleksus papillomu

Atipik koroid pleksus papillomu

Koroid pleksus karsinomu

Embriyonal tümörler

Medulloblastom

Medulloblastomlar, moleküler olarak tanımlanmış

Medulloblastoma, WNT-aktive

Medulloblastoma, SHH-aktive ve TP53-wild tip

Medulloblastoma, SHH-aktive ve TP53-mutant

Medulloblastoma, Non-WNT /Non- SHH

Medulloblastomlar, histolojik olarak tanımlanmış

Diğer MSS embriyonal tümörleri

Atipik teratoid/rabdoid tümör

Kribriform nöroepitelyal tümör

Çok katmanlı rozetli embriyonal tümör

MSS nöroblastomu, FOXR2-aktive

BCOR internal tandem duplikasyonu olan CNS tümörü

MSS embriyonal tümörü

Pineal tümörler

Pineositoma

Intermediate diferansiyasyon gösteren pineal parankimal tümör

Pineoblastom

Pineal bölge papiller tümörü

Pineal bölge desmoplastik miksoid tümörü, SMARCB1-mutant

Kranial ve paraspinal sinir tümörleri

Schwannoma

Nörofibrom

Perinöroma

Hibrit sinir kılıfı tümörü

Malign melanotik sinir kılıfı tümörü

Malign periferik sinir kılıfı tümörü

Paraganglioma

Menenjiomlar

Mezenkimal, meningotelyal olmayan tümörler

Yumuşak doku tümörleri

Fibroblastik ve miyofibroblastik tümörler

Soliter fibröz tümör

Vasküler tümörler

Hemanjiyomlar ve vasküler malformasyonlar

Hemanjiyoblastom

İskelet kası tümörleri

Rabdomiyosarkom

Diferansiyasyonu belirsiz tümörler

Kafa içi mezenkimal tümör, FET-CREB füzyon pozitif

CIC-yeniden düzenlenmiş sarkom

Primer kafa içi sarkom, DICER1-mutant

Ewing sarkomu

Kondro-osseöz tümörler

Kondrojenik tümörler

Mezenkimal kondrosarkom

Kondrosarkom

Notokordal tümörler

Kordoma (zayıf diferansiye kordoma dahil)

Melanositik tümörler

Diffüz meningeal melanositik neoplazmlar

Meningeal melanositoz ve meningeal melanomatoz

Sınırlı meningeal melanositik neoplazmalar

Meningeal melanositom ve meningeal melanom

Hematolenfoid tümörler

Lenfomalar

MSS lenfomaları

MSS'nin birincil diffüz büyük B hücreli lenfoması

İmmün yetmezlik ile ilişkili MSS lenfoması

Lenfomatoid granülomatozis

İntravasküler büyük B hücreli lenfoma

MSS'de çeşitli nadir lenfomalar

Duranın MALT lenfoması

MSS'nin diğer düşük dereceli B hücreli lenfomaları

Anaplastik büyük hücreli lenfoma (ALK+/ALK-)

T-hücreli ve NK/T-hücreli lenfomalar

Histiositik tümörler

Erdheim-Chester hastalığı

Rosai-Dorfman hastalığı

Jüvenil ksantogranüloma

Langerhans hücreli histiyositoz

Histiositik sarkom

Germ hücreli tümörler

- Matür teratom
- İmmatür teratom
- Somatik tip maligniteli teratom
- Germinom
- Embriyonal karsinom
- Yolk sac tümörü
- Koriokarsinom
- Mixt germ hücreli tümör

Sellar bölge tümörleri

- Adamantinomatöz kraniofarenjiyom
- Papiller kraniofarenjiyom
- Pituisitom, sellar bölgenin granüler hücreli tümörü ve iğsi hücreli onkositom
- Hipofiz adenomu/PitNET
- Hipofiz blastomu

2.4.4 Diffüz Astrositik ve Oligodendrogliyal Tümörler

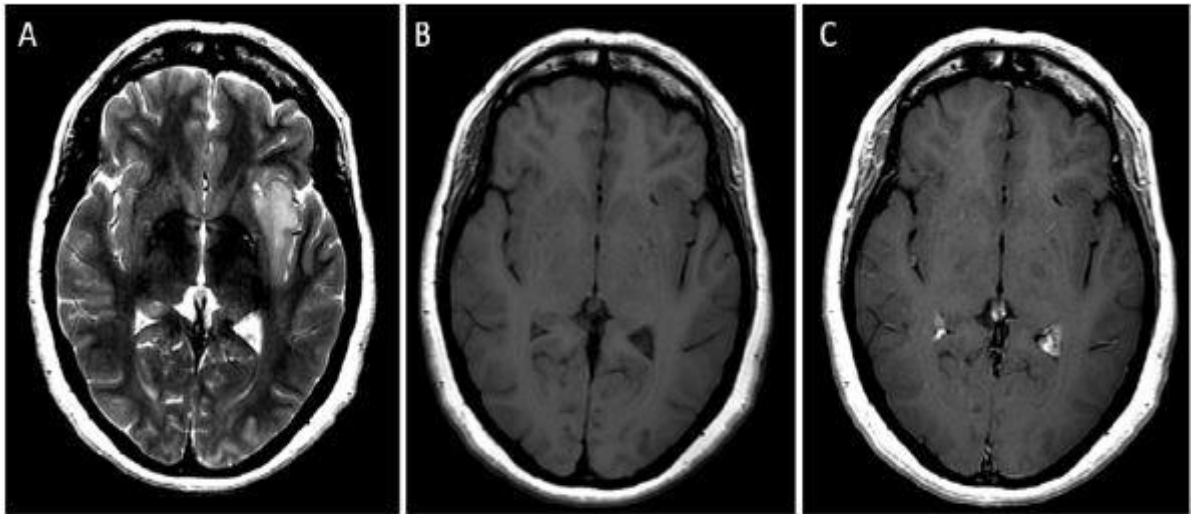
Geleneksel olarak diffüz infiltrasyon gösteren glioma tipleri altta yatan histolojik özelliklerine göre birbirinden ayrı sınıflandırılırdı. Bu nedenle diffüz astrositomlar, oligodendrogliomalar ve oligoastrositomlardan ayrı olarak gruplandırıldı. Yakın zamanda güncellenen Dünya Sağlık Örgütü (WHO) merkezi sinir sistemi (CNS) tümörleri sınıflandırması, ortak biyolojik ve genetik özellikleri kabul ederek, diffüz astrositik ve oligodendrogliyal gliomaları tek bir grup olarak sınıflandırdı (Bienkowski, M. ve ark 2018).

Genel olarak, bu tümörler erkeklerde daha yaygındır (erkek: kadın oranı 1.29:1) ve her yaşta ortaya çıkabilir. Diffüz gliomalar herhangi bir MSS bölgesinde ortaya çıkabilir, ancak en sık olarak frontal (%25,9) ve temporal lobda (%19,8) ortaya çıkar. Klinik semptomlar genel olarak tüm diffüz gliomalar tarafından benzerdir ve nöbetleri, baş ağrılarını ve artmış kafa içi basıncın diğer belirtilerini, fokal nörolojik bozuklukların yanı sıra davranışsal/psikolojik değişiklikleri içerir. Bununla birlikte, gelişimleri ve sıklıkları tümörün derecesine ve konumuna bağlıdır (Ostrom, Q. T. ve ark 2015).

2.4.5 Diffüz Astrositom

Diffüz astrositomlar, beyin tümörlerinin %2.3'ünü ve diffüz gliomaların %10'unu oluşturur. Bu tümörler genellikle yaşamın üçüncü ve dördüncü on yılında, erkeklerde biraz daha sık görülür. Diğer diffüz gliomalara benzer şekilde, tipik yerleşimleri supratentoryaldır, özellikle frontal lobdadır. Nöbetler genellikle erken belirtidir (Ostrom, Q. T. ve ark 2015).

Diğer gliomalar gibi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bu tümörler tipik olarak T1-hipointens, T2-hiperintens bir kitle olarak görünürler ve bazen hiç veya minimal kontrastlanma gösterirler. Kalsifikasyon veya kistik komponentler gözlemlenebilir. Makroskopik olarak, bu tümörler iyi sınırlı değildir ve anatomik sınırları bulanık görünür. Diffüz astrositomlar, normal beyine kıyasla orta derecede artmış hücresellığe sahip, iyi farklılaşmış fibriler astrositlerden oluşur (Bienkowski, M. ve ark 2018).

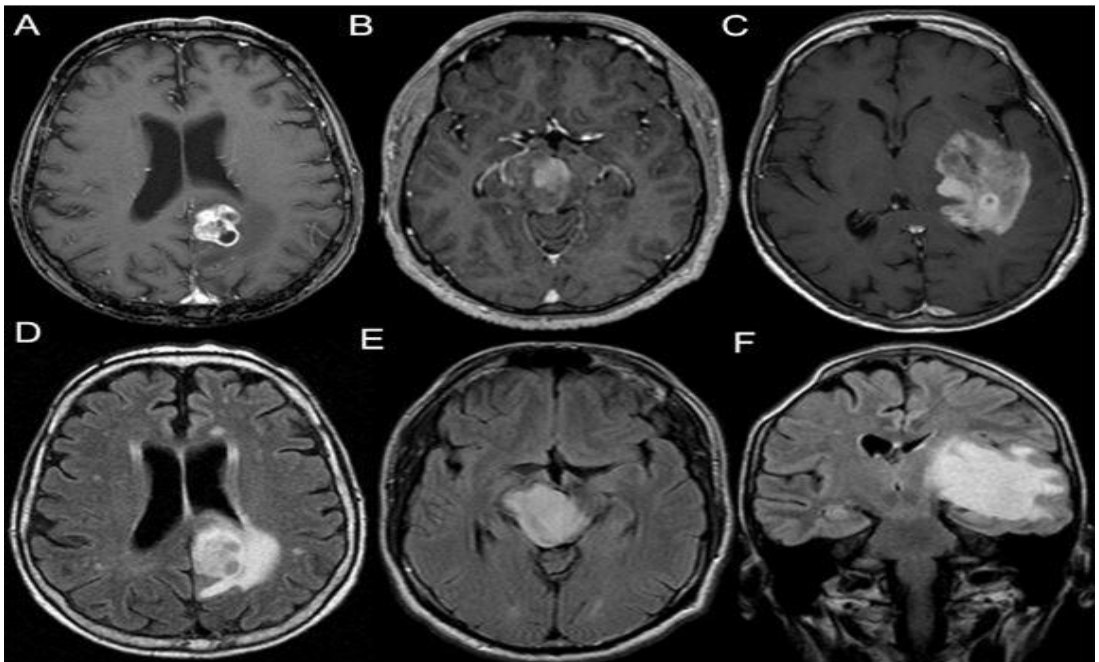


Şekil 3. 54 yaşında kadın hasta.Başvuru şikayeti baş ağrısı.Klinik muayenesi normal.Sol insuler yerleşimli T2 hiperintens, kontrastlanmayan lezyon izleniyor.Hastaya stereotaktik biyopsi uygulandı.Histopatolojik sonuç diffuz astrositom (WHO Grade 2) şeklinde raporlandı (Ajlan, A. ve ark. 2014).

2.4.6 Anaplastik astrositom

Anaplastik astrositomlar diffüz gliomaların %7'sini oluşturur, de novo veya progresyon ile gelişebilir. Genel olarak, bu tümörler, semptomların biraz daha hızlı gelişmesi ve kafa içi basınç artışı belirtilerinin daha yüksek sıklığı ile düşük dereceli tümörlerin klinik özelliklerini paylaşır. Radyolojik görüntü de benzerdir, ancak genellikle fokal kontrast tutulumu gözlenir; hızla büyüyen tümörler, peritümöral ödem ve kitle etkisine neden olabilir (Wick, W. ve ark. 2009).

Diffüz astrositomlara paralel olarak, bu tümörler IDH durumuna göre kategorize edilir. Anaplastik astrositomlar, düşük dereceli tümörlerin tüm özelliklerine ek olarak daha yaygın olarak 9p ve 19q kayıpları gösterir (Louis ve ark. 2016). Anaplastik astrositomların prognozu daha kötüdür, 5 yıllık genel sağkalım oranı %27.9'dur (Wick, W. ve ark. 2009).Öte yandan, 683 IDH mutasyonlu astrositomun yakın tarihli bir analizi, diffüz ve anaplastik astrositomlar arasında genel hayatta kalma açısından hiçbir fark olmadığını gösterdi (medyan hayatta kalma süresi 10.9 yıl) (Reuss, D. E. ve ark. 2015).

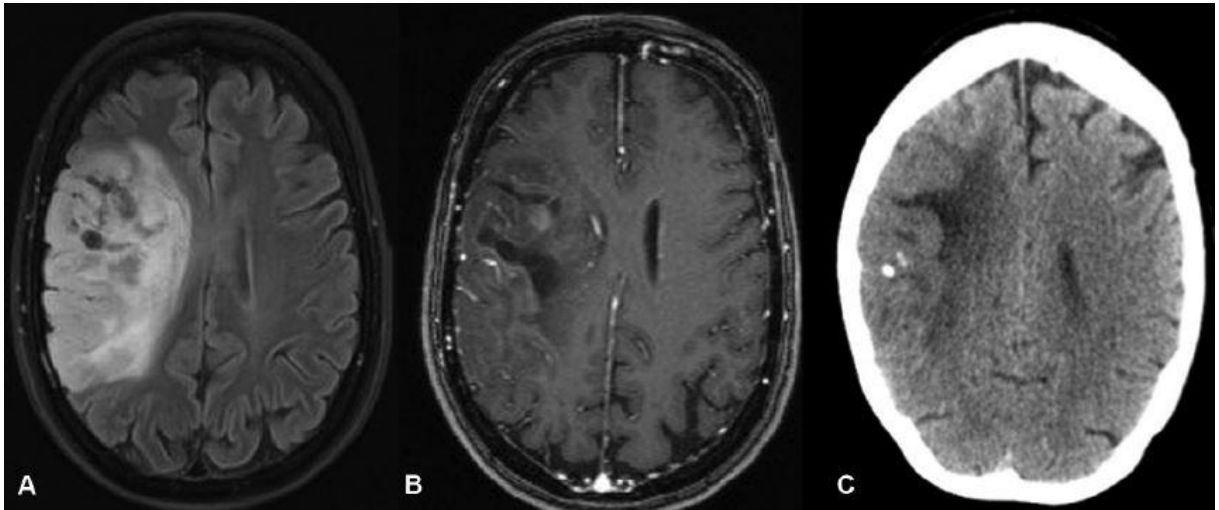


Şekil 4. Anaplastik astrositom. A,B,C kontrastlı T1A, C,D,E aksiyel ve koronal Flair sekansları gösteriyor. Sol lateral ventrülük posterior hornu düzeyinde (A-D), pons seviyesinde (B-E), talamus, insula ve temporal lob düzeyinde (C-F) tutulum gösteren anaplastik astrositom örnekleri (Fiechter, M. ve ark 2016).

2.4.7 Oligodendrogliom

Oligodendrogliomalar, primer olarak oligodendroglial farklılaşma gösteren, yavaş büyüyen diffüz gliomalardır. Bu tümörler tüm beyin tümörlerinin ve diffüz gliomaların sırasıyla %1.1 ve %4.6'sını oluşturur. Oligodendrogliomalar genellikle yetişkinleri etkiler; Vakaların çoğu dördüncü ve beşinci dekatta bildirilir ve bu tümör tipi erkeklerde biraz daha sık görülür. Tümör yerleşimi serebral hemisferler, genellikle frontal lobdadır (Ostrom, Q. T. ve ark 2015).

Benzer şekilde, görüntüleme, oligodendrogliomalar, T1-hipointens ve T2-hiperintens olup, çok az peritümöral ödem ve değişken kontrast tutulumu ile birlikte (Bienkowski, M. ve ark 2018).



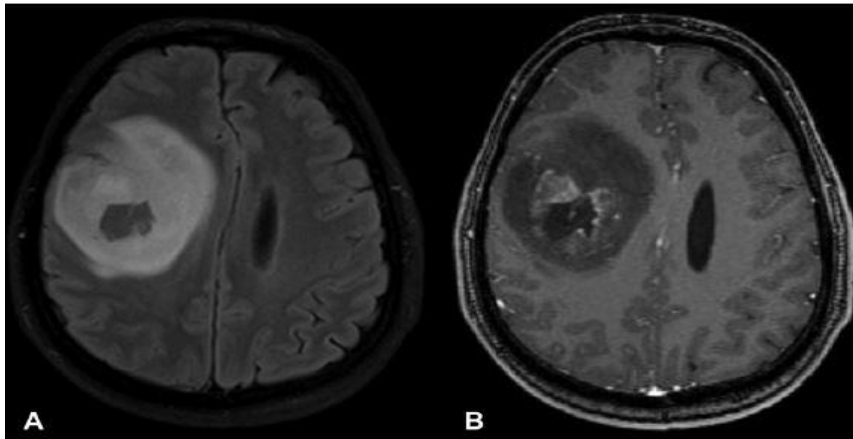
Şekil 5. T2 ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) oligodendroglioma (A), T1 ağırlıklı kontrast sonrası MRG (B) ve bilgisayarlı tomografi görüntüsü (C), kistik alanlar,

kalsifikasyonlar ve zayıf kontrast tutulumu olan bir T2 hiperintens kortikal/subkortikal yerleşimli kitle ile kendini gösterir (Bienkowski, M. ve ark 2018).

2.4.8 Glioblastom, IDH mutant

Sekonder glioblastomlar olarak da adlandırılan IDH mutasyonlu glioblastomlar, düşük dereceli tümörlerin ilerlemesinin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Bu tümörler, tüm glioblastomların yaklaşık %9'unu oluşturur. Sekonder glioblastomlar, dengeli bir cinsiyet dağılımıyla primer glioblastoma göre daha genç hastaları etkiler (çoğunluk dördüncü ve altıncı dekatlar arasındadır). IDH mutasyona uğramış glioblastomlar tipik olarak serebral hemisferlerde, özellikle frontal lobda (düşük dereceli gliomaların konumlarına karşılık gelir) bulunur ve bu nedenle en yaygın olarak zihinsel değişikliklerle kendini gösterir, ardından nörolojik eksiklikler ve artmış kafa içi basınç belirtileri gelir (Ostrom ve ark. 2015).

Görüntüleme, sekonder glioblastomlar daha az peritümöral ödem ve nispeten büyük oranda kontrastlanmayan alanlar içeren tümörler olarak ortaya çıkar. IDH-mutant glioblastomun histolojik tablosu, IDH-wild tipininkiyle iki küçük farkla ayrılır: fokal oligodendroglioma benzeri bileşenler daha yaygın olarak gözlenirken (ikincil glioblastomanın çoğunda), iskemik veya palizatlı nekroz daha az sıklıkta görülür. Sekonder glioblastomanın immünofenotipi ve moleküler belirteçleri, düşük dereceli astrositomlarınkilerle oldukça uyumludur (Louis ve ark. 2016). IDH ile mutasyona uğramış glioblastomaların prognozu her zaman daha iyidir; bununla birlikte, adjuvan tedavi alan hastaların genel hayatta kalma süreleri, birincil glioblastomalardakinden iki kat daha uzundur (Nobusawa ve ark. 2009; Yan H. ve ark. 2009).



Şekil 6. Glioblastom, IDH-mutant, T2 ağırlıklı (A) ve T1 ağırlıklı kontrast sonrası (B) manyetik rezonans görüntülemesinde merkezi nekrozlu kontrastlanan tümör oranına kıyasla nispeten daha büyük hiperintens, kontrast tutmayan tümör oranı gösteriyor (Bienkowski, M. ve ark 2018).

2.4.9 Glioblastom, IDH wild tip

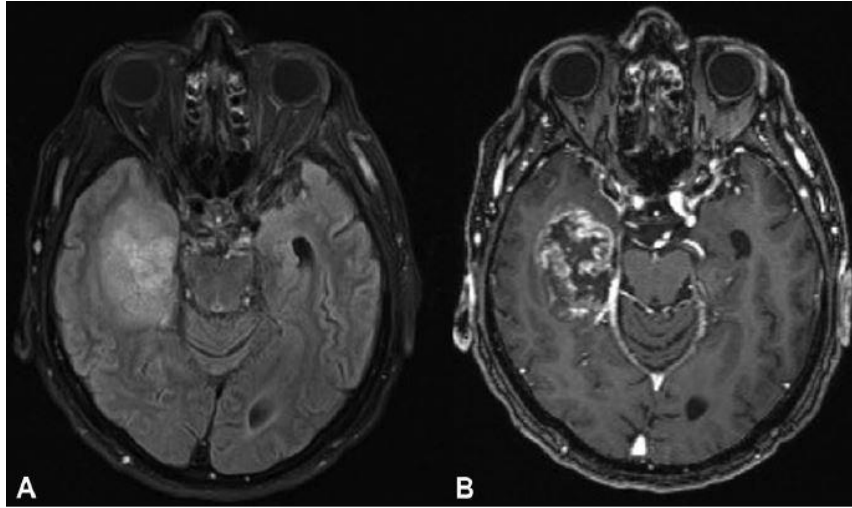
Primer glioblastom olarak da adlandırılan IDH mutasyonu olmayan glioblastom, daha önce düşük dereceli gliom öyküsü olmayan ve tamamen farklı bir moleküler geçmişe sahip bir tümördür. Erişkinlerde en sık görülen malign beyin tümörüdür ve tüm malign beyin tümörlerinin %45-50'sini oluşturur. Glioblastomlar her yaştaki hastayı etkileyebilir, ancak en sık beşinci ve sekizinci dekad arasındaki erişkinlerde görülür (Ostrom ve ark. 2015). Bu tümörler erkeklerde daha sık görülür; ancak, kadınlar genellikle daha genç yaşta etkilenir. Primer glioblastomlar tipik olarak serebral hemisferlerin beyaz cevherinde ve daha derin gri cevherinde, en sık olarak temporal lobda ve ardından parietal lobda bulunur. Primer glioblastomaların klinik semptomları, diğer diffüz gliomalarinkine benzer (fokal nörolojik defisit, mental değişiklikler, kafa içi basınç artışı belirtileri ve nöbetler), ancak gelişimi çok daha hızlıdır (Bienkowski, M. ve ark 2018).

Görüntülemelerde, bu tümörler, merkezi bir nekroz ve halka şeklinde kontrast tutan bölge ile düzensiz bir şekle sahiptir (Louis ve ark. 2016).

Glioblastomlar, çok sayıda genetik değişikliklerle karakterize edilir. Sitogenetik düzeyde, 7. kromozomun kazanılması ve 9, 10 ve 13'ün kaybı en sık bildirilenlerdir (Ohgaki, H. & Kleihues, P. 2005, 2007). Hemen hemen tüm primer glioblastomlar, pozitif regülatörlerin amplifikasyonu veya aktive edici mutasyonu ve negatif regülatörlerin delesyonları veya inaktive edici mutasyonları yoluyla üç ana moleküler yolun işlev bozukluğuna sahiptir (McLendon ve ark. 2008). Reseptör tirozin kinaz yolu, EGFR (ve daha az sıklıkla diğer reseptörler) ve BRAF (epitelioid glioblastomada), PTEN ve NF1 mutasyonlarının amplifikasyonu yoluyla aktive edilir. TP53 mutasyonları, sekonder glioblastomalardan daha az yaygındır, ancak sırayla diğer düzenleyiciler (MDM2, p14ARF) sıklıkla etkilenir (Biernat ve ark. 1997; Nakamura ve ark 2001). CDKN2A/B'nin homozigot delesyonu, retinoblastoma yolunun en yaygın değişikliğidir, ancak CDK4 amplifikasyonları ve RB1 mutasyonları da

mümkündür. ATRX kaybı olan sekonder glioblastomaların aksine, telomer uzunluğu genellikle TERT promotör mutasyonları yoluyla düzenlenir (Nishikawa ve ark 1995).

Glioblastoma, 2 yıllık genel sağkalım oranı %15.2 olan, oldukça kötü huylu, çoğunlukla ölümcül bir tümördür. Klinik özellikler arasında genç yaş ve total rezeksiyon daha uzun sağkalım ile ilişkilidir. Diğer histolojik özellikler hakkındaki veriler tutarsızken, geniş nekroz alanları daha kötü prognoz ile ilişkilidir. Moleküler belirteçler arasında, MGMT promotör metilasyonu, alkile edici kemoterapiye yanıtın güçlü bir göstergesidir. Çok sayıda klinik deney, yeni terapötik yaklaşımları araştırmaktadır, ancak bugüne kadarki başarı oranları sınırlıdır (Louis ve ark. 2016).



Şekil 7. Glioblastom, IDH wild tip, T2 ağırlıklı (A) ve T1 ağırlıklı kontrast sonrası (B) manyetik rezonans görüntüleme, karakteristik düzensiz periferik kontrast tutan santrali nekrotik kitle (Bienkowski, M. ve ark 2018).

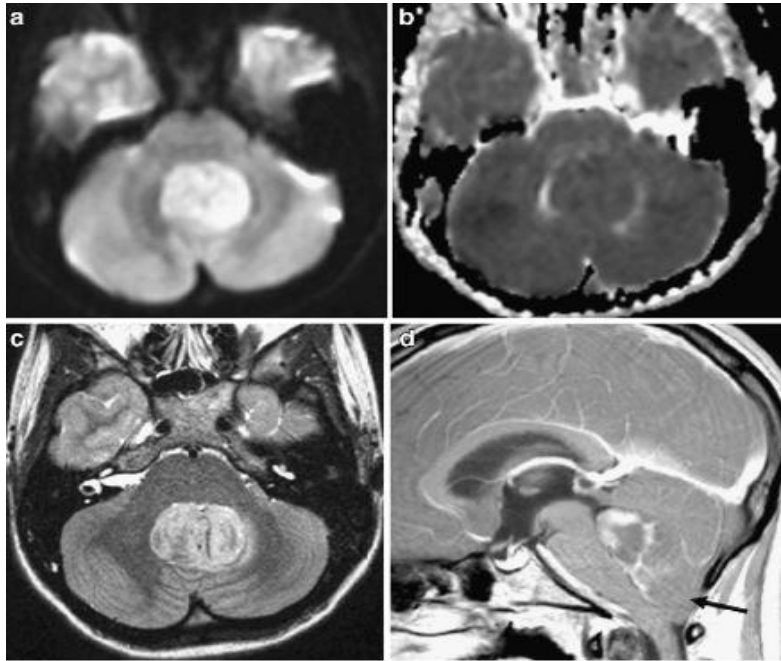
2.4.10 Medulloblastom

Medulloblastom, en yaygın embriyonal MSS tümörüdür ve pediatrik beyin tümörlerinin yaklaşık %9.3'ünü oluşturur. Esas olarak çocukları ve ergenleri etkiler (medyan yaş 9'dur. (Ostrom ve ark. 2015). Medulloblastomlar tipik olarak dördüncü ventrikül ve serebellar parankim içinde yerleşir ve beyin omurilik sıvısı yollarının tıkanması semptomları ve dolayısıyla kafa içi basınç artışı, bazen serebellar ataksi belirtileri ile kendini gösterir.

MRG, tümörün yüksek selülaritesine bağlı olarak orta derecede difüzyon kısıtlaması olan solid, kontrast tutan bir kitle gösterir.

Klasik medulloblastom en yaygın varyanttır (%72) ve her yaştaki hastaları etkileyebilir, ancak çocuklarda baskındır. Histolojik görüntü, sık mitotik figürler ve apoptotik cisimler ile farklılaşmamış tümör hücrelerinin yoğun, sinsityal bir düzenlemesini içerir. HomerWright rozetleri mevcut olabilir. Bazen düşük proliferasyon ve nörositik farklılaşma nodülleri gözlenebilir, ancak intratümöral desmoplazi görülmez (Bienkowski, M. ve ark 2018).

Medulloblastomların prognozu genetik ve morfolojik sınıfa bağlıdır. Genetik açıdan, WNT ile aktive olan medulloblastomlar, TP53 durumundan bağımsız olarak %92'lik 5 yıllık genel sağkalım oranları ile en uygun prognoza sahiptir (Ellison, D. W. ve ark. 2005).



Şekil 8. 14 yaşında kız hastada medulloblastom. Aksiyal difüzyon ağırlıklı (a), aksiyal ADC (b), aksiyal T2A (c) ve sagittal kontrastlı T1A (d) görüntüleri. DWI'da yüksek sinyal ve ADC haritasında düşük sinyal gösteren, genişlemiş dördüncü ventrikül içinde merkezli bir kitle. Kitle, T2A görüntüsünde heterojen sinyale sahiptir ve heterojen olarak gelişir. Tonsillar herniasyona (ok) dikkat edin (Eran, A. ve ark 2010).

2.5 Santral Sinir Sistemi Tümörlerinin Görüntülenmesi

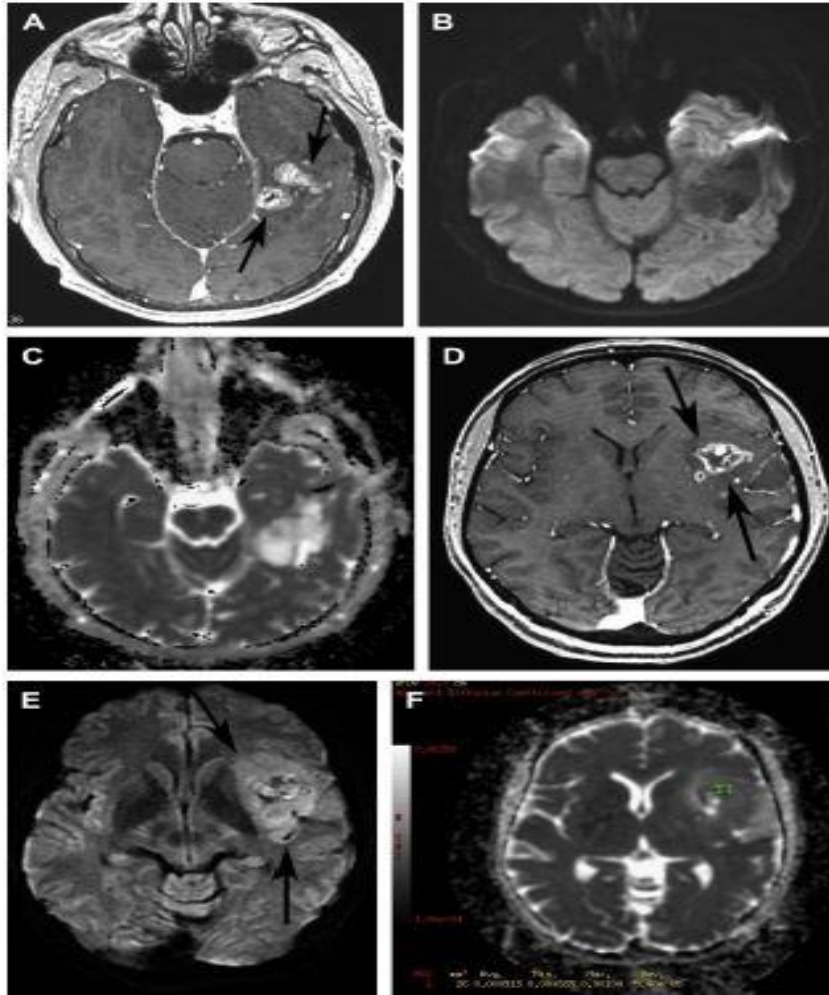
Beyin tümörlerinin teşhisi ve derecelendirilmesi Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırmasına göre yapılır. Ayrıca nörogörüntüleme, beyin tümörlerinin teşhisinde ve ameliyat öncesi planlamada kritik bir rol oynar. Beynin kontrastsız bilgisayarlı tomografisi (BT), akut semptomlarla başvuran beyin tümörü şüphesi olan hastalarda ilk görüntüleme yöntemi olarak kabul edilir. Kontrastlı BT, kan-beyin bariyerinin (KBB) bozulduğu bölgeleri tespit etmede ve kontrastlanan tümör sınırını belirlemede yardımcı olabilir. Bununla birlikte, intravenöz kontrast madde kullanılan çok dedektörlü BT bile yumuşak doku çözünürlüğü açısından manyetik rezonans görüntülemeden (MRG) daha düşüktür. Yine de, bir tümöre bitişik bir kitle ve kemiğin yeniden şekillenmesinde kalsifikasyonların varlığı ve dağılımı, BT'de MRG'den daha iyi gösterilir (Chourmouzi, D. ve ark 2014).

MRG, beyin tümörü olan hastalar için en çok tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Klinik uygulamada, beyin tümörlerini görüntülemek için çok sayıda farklı MRG protokolü mevcuttur. Konvansiyonel MRG peritümöral ödem/kitle etkisi, kistik/nekrotik değişiklikler, kanama varlığı ve uzak tümör odakları hakkında bilgi sağlar. Bu bulgular sıklıkla agresif tümörlerle ilişkilidir. Bununla birlikte, yüksek dereceli tümörlerde bazen peritümöral ödemin olmaması veya minimal olması, nekrotik veya hemorajik odakların olmaması, kitle etkisinin olmaması ve kontrast tutulumunun olmaması gözlenir. Bu nedenle, beyin tümörü olan hastalara yeni fonksiyonel görüntüleme teknikleri giderek daha fazla uygulanmaktadır (Chourmouzi, D. ve ark 2014).

2.5.1 Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme ve Difüzyon Tensör Görüntüleme

Difüzyon ağırlıklı MRI, beyin dokusu içindeki su moleküllerinin difüzyonundaki farklılıkları yansıtan benzersiz bir kontrast mekanizmasına dayanır. Görünen difüzyon katsayısı (ADC), öncelikle hücre dışı boşlukta su hareketliliğini yansıtan, dokunun fiziksel bir özelliğidir. ADC değeri, hücre dışı boşluğun boyutuna göre düzenlenir; bu nedenle hiperselülarite, ADC değerinde önemli bir azalmaya yol açabilir. Kısıtlanmamış su difüzyonu olan dokularda, MR sinyali bastırılır (difüzyon ağırlıklı görüntülemeye [DWI] düşük yoğunluklu veya koyu, yüksek ADC değerleri). Buna karşılık, kısıtlanmış su difüzyonu, DWI'da sinyal yoğunluğunu artırır (yani, DWI'da parlak, ADC de düşük değerler)

Bazı yönlerde moleküler hareketi sınırlayabilen engellerin varlığı nedeniyle dokulardaki moleküler hareketlilik her yönde aynı olmayabilir (difüzyon anizotropisi). DWI dizileri, difüzyon tensör görüntüleme (DTI) gerçekleştirmek için uyarlanmıştır. DTI, DWI'daki üç yönün aksine, 6 veya daha fazla eğim yönünden elde edilen verilere dayalı olarak su hareketliliğini ölçer. Difüzyon tensör tabanlı fiber izleme, beyaz cevherin ana fiber demetlerini yeniden yapılandırmak için kullanılabilir yeni bir yöntemdir. Teknik, su hareketliliğinin uzun eksenlerine dik yerine liflerin yönü boyunca dayanmaktadır (Chourmouzi, D. ve ark 2014).



Şekil 9. Düşük dereceli astrositomu (pilositik astrositom) olan hastada kontrast sonrası T1WI (A), DWI'da düşük sinyal yoğunluğu (B) ve yüksek ADC değerleri (C) ile homojen olmayan kontrastlı sol temporal kitle (oklar).Aksine, sol insüler glioblastomalı bir hastada kontrast sonrası T1WI'da (oklar) (D) homojen olmayan kontrastlanma ile sınırlı difüzyon paterni;

burada hiperselüler kısım, DWI'de (oklar) yüksek sinyal yoğunluğu (E), düşük ADC değerleri gösterir (F) (Chourmouzi, D. ve ark 2014).

2.5.2 Perfüzyon Ağırlıklı Görüntüleme

Perfüzyon MRG, beyin lezyonlarının hemodinamik özelliklerini tahmin etmek için kullanılmıştır. Üç ana MR perfüzyon tekniği kullanılır: dinamik duyarlılık kontrastlı MRG, dinamik kontrastlı MRG (her ikisi de intravenöz kontrast bolus uygulaması sırasında elde edilir) ve kontrastsız bir teknik olan arteriyel spin etiketleme.

Dinamik duyarlılık kontrastı (DSC) perfüzyon ağırlıklı görüntüleme, paramanyetik kontrast uygulaması sırasında beyindeki T2/T2* sinyal yoğunluğundaki değişiklikleri ölçer. Bu, nispeten kısa görüntüleme süresi ve son işleme yazılımının mevcudiyeti göz önüne alındığında, standart protokollerde en sık kullanılan gelişmiş görüntüleme tekniğidir. DSC-MRG sırasında elde edilen veriler, ölçülebilen ve karşılaştırılabilen birkaç parametre verir; en yaygın olarak relativ serebral kan hacmi (rCBV) kullanılır. Tümörlerin ilk ve tedavi sonrası değerlendirmesinde ölçülür.

Dinamik kontrastlı (DCE) perfüzyon görüntüleme, vasküler geçirgenlik farmakokinetiğini kullanarak beyin kan hacmini DSC-MRG'den daha doğru ölçer. Bu teknik, psödo-progresyonu tekrarlayan tümörden ayırt etmek için kullanılmıştır. Perfüzyon görüntülemenin tekrarlayan tümör ile radyasyon nekrozu arasındaki ayrımı sağladığı bulunurken, DCE ve DSC perfüzyon görüntüleme arasında tanısal doğruluk açısından hiçbir fark bulunamamıştır (Mullen, K. M. ve ark. 2017).

Oligodendrogliom (Grade 2)

Astrostitom (Grade 2)

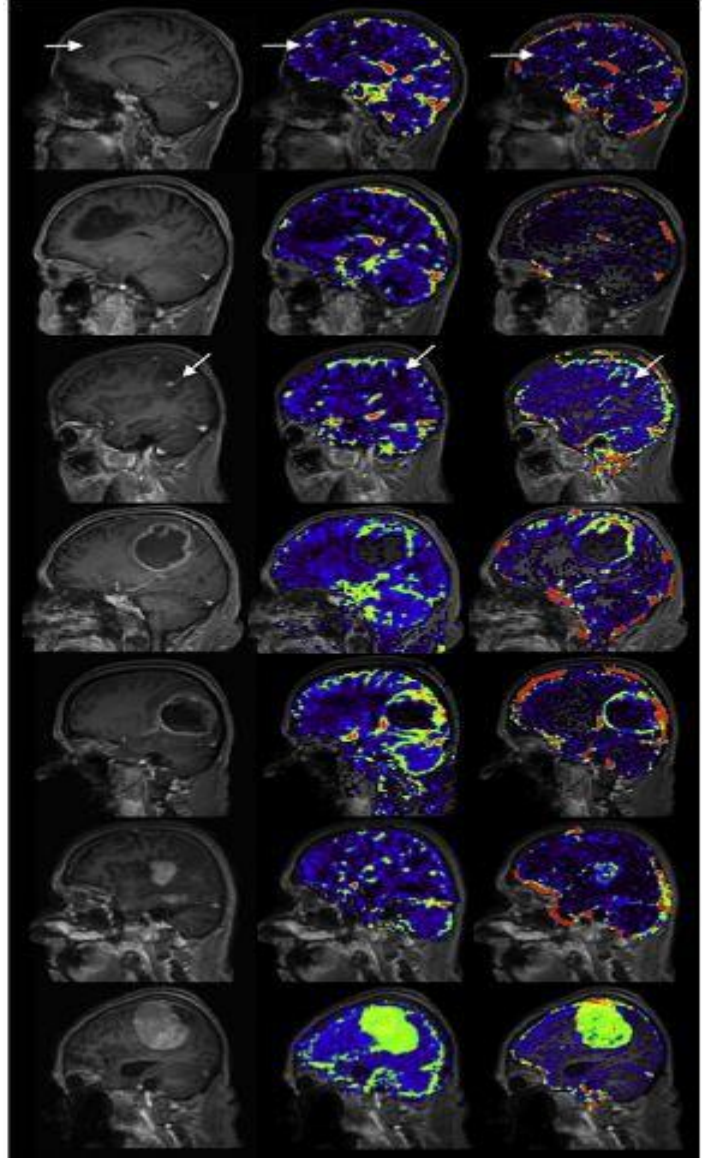
Astrostitom (Grade 3)

Glioblastom

Metastaz

Lemfoma

Menenjiom



Şekil 10. Histolojik olarak farklı Merkezi Sinir Sistemi tümörleri için perfüzyon haritalarının örnekleri. Post-kontrast T1A görüntüler (sol), DSC-MRG rCBV görüntüler (orta), DCE-MRG görüntüler (sağ) (Thompson, G. ve ark. 2010).

2.5.3 MR Spektroskopi Görüntüleme

MR spektroskopi (MRS), beyindeki metabolitleri veya neoplazmaları opere etmeden incelemeye izin veren bir tekniktir. Bu teknik, bir atom çekirdeğinin manyetik rezonans frekansının, kimyasal shift ile değiştirilmesine dayanır. Kimyasal shift, çekirdeği çevreleyen ve onu ana dış manyetik alandan koruyan dolaşımdaki elektronlar tarafından üretilen

manyetik alandan kaynaklanır. Bu kimyasal shiftin kapsamı, bitişik atomların ve moleküler yapıların sayısına ve türüne bağlıdır (Smith, J. K. ve ark. 2003).

MRS çekimi genellikle, spektrumun elde edileceği volüme of interest (VOI) seçmek için kullanılan anatomik görüntülerle başlar. Spektrum için, hem uzun hem de kısa time eko sürelerini (TE) kullanan tek voksel ve çoklu voksel görüntüleme dahil olmak üzere farklı teknikler kullanılabilir. Her tekniğin avantajları ve dezavantajları vardır. Spektroskopik görüntüleme veya kimyasal shift görüntüleme olarak da adlandırılan MR spektroskopi görüntüleme, bir multivoksel tekniğidir. MR spektroskopi görüntülemenin ana amacı, aynı anda birçok voksel ve metabolitlerin tek bir dizi içinde uzamsal dağılımını elde etmektir. Bu nedenle, MRS tekniği, RF pulslarından ve dilim seçiminin gradyanından sonra uzamsal bilgiyi kodlamak için faz kodlama gradyanlarını kullanır (Bertholdo, D. ve ark. 2013).

MR spektroskopi, düşük dereceli gliomalarda görülen IDH-1 mutant durumunun belirlenmesi için umut vaat etmektedir. En belirgin şekilde, MRS'nin beyin tümörlerinde IDH-1 mutant durumuyla ilişkili olan 2-hidroksigluratı (2-HG) saptadığı gösterilmiştir. Ek olarak, hastalık durumunun ve tedavi etkisinin izlenmesi, MRS'nin 2-hidroksiglurat pik noktalarını haritalama yeteneği kullanılarak açıklanmıştır. 2-HG'nin tümör seviyesi, tümör selülaritesi ile ilişkilendirilmiştir ve bu, tedavi sırasında tümör hücrelerinin hacmi için kantitatif bir biyobelirteç olarak önerilmiştir. Ek olarak, 2HG'nin saptanması, küçük tümör hacimlerinde çok zayıf bir duyarlılığa sahiptir (Mullen, K. M. ve Huang, R. Y. 2017).

MR-spektroskopi (MRS), N-asetil aspartat (NAA), kolin, kreatin ve laktat dahil olmak üzere beyin dokularındaki metabolitlerin konsantrasyonunu ölçer. Bu metabolitlerdeki farklılıklar, tedavi takibini ve tümörü nekrozdan ayırmaya yardımcı olabilir.

NAA, merkezi sinir sisteminde en çok bulunan amino asitlerden biridir. Lipid sentezi için bir asetil grup kaynağı, protein sentezi düzenleyicisi, asetil-CoA veya aspartatın bir depo formu veya bir ozmolit olduğu tahmin edilmektedir. NAA, nöronal mitokondride aspartat ve asetil-coA'dan sentezlenir. İmmünohistokimyasal çalışmalar, NAA'nın ağırlıklı olarak merkezi sinir sistemi içindeki nöronlar, aksonlar ve dendritlerle sınırlı olduğunu öne sürdüğünden, NAA'ya genellikle bir "nöronal marker" denir. Bununla birlikte, diğer çalışmalar, NAA'nın mast hücreleri veya izole edilmiş oligodendrosit preparatları gibi nöronal olmayan hücrelerde bulunabileceğini öne sürmüştür. Genel olarak, NAA nöronal sağlığın iyi bir belirteci gibi

görülmektedir, ancak bazen nöron hücresi yoğunluğundan veya işlevinden bağımsız olarak değişebilir (Zhu, H. ve Barker, P. B. 2011).

NAA'nın yokluğu veya azalmış konsantrasyonu, nöronal kayıp veya bozulmanın bir işaretidir. Malign neoplazmlardan ve birçok beyaz cevher hastalığından kaynaklanan nöronal yıkım, NAA konsantrasyonunun azalmasına neden olur. NAA, menenjiyomlar gibi ekstraaksiyel lezyonlarda veya metastazlar gibi beyin dışından kaynaklanan intraaksiyel lezyonlarda, normal parankimde parsiyel volüm etkisi olmadıkça gösterilmez (Bertholdo, D. ve ark. 2013).

Kreatin (Cr) spektrumunun pik noktası 3.02 ppm'dir. Bu pik, kreatin ve fosfokreatin içeren moleküllerin bir kombinasyonunu temsil eder. Cr, enerji sistemlerinin ve hücre içi metabolizmanın bir belirtecidir. Cr konsantrasyonu nispeten sabittir ve kararlı bir metabolit olarak kabul edilir. Bu nedenle diğer metabolit oranlarını hesaplamak için dahili bir referans olarak kullanılır. Bununla birlikte, Cr konsantrasyonlarında bölgesel ve bireysel değişkenlik vardır. Gliosis, glial hücrelerin artan yoğunluğuna (glial proliferasyon) bağlı olarak minimal Cr artışına neden olabilir. Kreatin ve fosfokreatin, kreatinin'e metabolize edilir, ardından kreatinin böbrekler yoluyla atılır. Sistemik hastalık (örn. böbrek hastalığı) beyindeki Cr düzeylerini de etkileyebilir (Bertholdo, D. ve ark. 2013).

Kolin, fosfokolin, gliserofosfokolin ve betain dahil olmak üzere hücre zarının çözünür bileşenlerini temsil eder. Kolin içeren bileşiklerin çoğu normalde çözünmez olduğundan malignite ve demiyelinizasyon gibi hücre zarı proliferasyonunda veya membran parçalanmasında artışlar görülebilir. Glial hücrelerde kolin seviyeleri yüksektir ve astrositlerdeki konsantrasyon nöronlarda bulunanın iki katı olabilir. Gri maddeye kıyasla beyaz cevherde biraz daha yüksek bir konsantrasyon da mevcuttur (Currie, S. ve ark. 2013).

Kolin, hücresel proliferasyonu yansıtan hücresel membran dönüşümünün (fosfolipit sentezi ve yıkımı) bir belirtecidir. Tümörlerde Cho seviyeleri, hücreliliği yansıtan malignite derecesi ile ilişkilidir. Artan Cho, enfarktüs (gliosis veya miyelin iskemik hasarından) veya inflamasyonda (glial proliferasyon) görülebilir. Bu nedenle Cho nonspesifik kabul edilir (Bertholdo, D. ve ark. 2013).

Laktat anaerobik glikolizin bir ürünüdür, bu nedenle konsantrasyonu, serebral hipoksi, iskemi, nöbetler ve metabolik bozukluklar (özellikle mitokondriyal olanlar) gibi anaerobik metabolizma altında artar. Artan laktat sinyalleri ayrıca makrofaj birikimiyle de ortaya çıkar

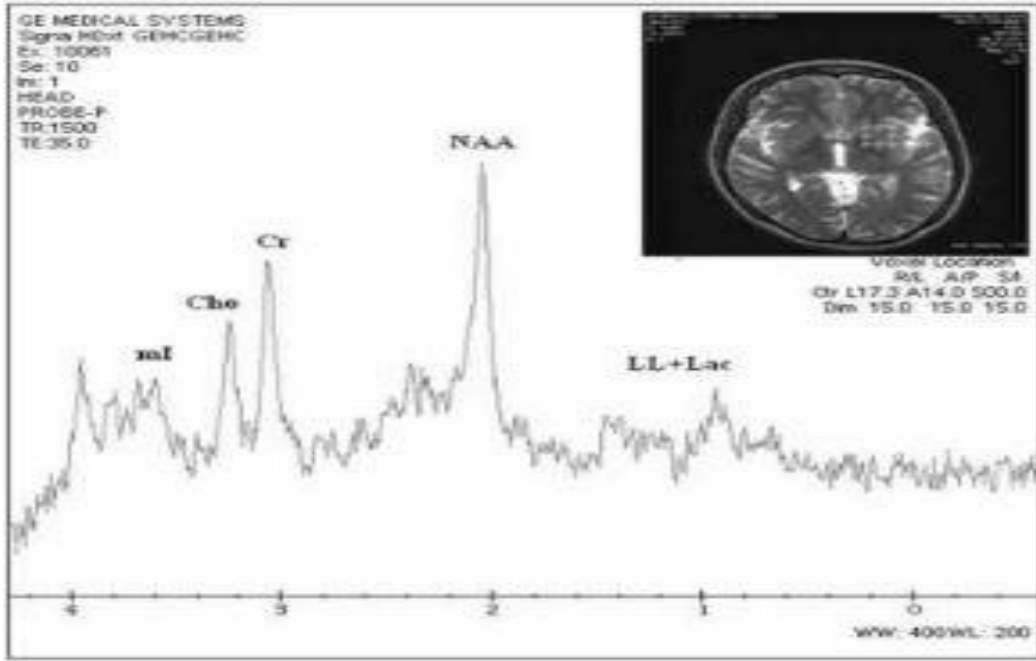
(örn. akut inflamasyon). Laktat ayrıca kistler, normal basınçlı hidrosefali, nekrotik ve kistik tümörler gibi zayıf washout olan dokularda da birikir (Bertholdo, D. ve ark. 2013).

Sağlıklı dokularda MR spektroskopisi ile saptanabilecek kadar laktat yoktur. Mitokondriyal-glikolitik metabolizma değişiklikleri, makrofajların aktivasyonu ve hipoksi ile laktat miktarı artar (Currie, S. ve ark. 2013).

Miyoinositol nöronlarda bulunmaz, öncelikle glial hücrelerde sentezlenir ve kan-beyin bariyerini geçemeyen bu basit şeker, bir glial belirteç ve önemli bir ozmolit olarak kabul edilir. Enflamasyonda meydana gelen glial proliferasyonun veya glial hücre boyutundaki artışın temsilcisi olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda miyelinin bir parçalanma ürününü de temsil edebilir (Currie, S. ve ark. 2013).

Glutamat (Glu) beyinde en çok bulunan amino asittir ve baskın nörotransmitterdir. 1,5 T MRG de , Glu ve glutamin (Gln) arasında neredeyse tam örtüşme vardır ve bunlar bileşik bir "Glx" piki olarak algılanır. Daha yüksek alanlarda (3.0 T ve üstü), Glu ve Gln daha iyi çözünür hale gelir ve uygun spektral analiz teknikleri kullanılarak iyi bir doğrulukla ayrı ayrı nicelendirilebilir. MS plaklarında Glu'nun yükseldiği bulunmuştur ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda (örneğin, hepatik ensefalopati ve Reye sendromu) yaygın olarak serebral Gln yükselmiştir (Zhu, H. ve Barker, P. B. 2011).

Sağlıklı beyinde diploik boşlukta, deri altı dokularda, kafa derisinde veya meninklerde çok az lipid sinyali bulunmalıdır. Patoloji bağlamında, yüksek dereceli beyin tümörlerinde ve nekroz veya hipoksi alanlarını yansıtan metastazlarda ve ayrıca çeşitli kalıtsal lökodistrofilere yüksek lipid seviyeleri gözlemlenmiştir (Currie, S. ve ark. 2013). Lipit metabolitleri, yüksek dereceli gliomalarda artar ve nekrozu yansıtabilir. Beyindeki lipidler çok kısa TE sürelerine sahiptir ve kısa bir TE kullanılmadıkça sıklıkla gözlenmezler. Lipit yüksekliklerinin kafa derisindeki lipitlerin voksel kontaminasyonunun bir sonucu olabileceğini de hatırlamak önemlidir (Smith, J. K. ve ark. 2003).



Şekil 11. Miyoinositol (mI), Kolin (Cho), Kreatin (Cr), N-Asetil-Aspartat (NAA), lipidler (LL) ve laktat (Lac) konsantrasyonlarını gösteren normal beyin MR Spectroskopi (Kapsalaki, E. ve ark. 2012).

Metabolit	Kimyasal Shift	Klinik Korelasyon	Tümördeki Seviyeler	Tedavi Sonrası Seviyeler
Myoinositol	3,56 ppm	Gliozis	Düşük grade Astrositomlarda yüksek	Düşük
Kolin (Cho)	3.2 ppm	Sellülarite ve Hücre Memran Dansitesi	Yüksek	Düşük
Kreatin (Cr)	3.03 ppm	Enerji depoları	Normal	Normal
N-Asetilaspartat (NAA)	2.0 ppm	Nöronal dansite ve canlılık	Düşük	Yükselir
Laktat	1.32 ppm	Hücrel hipoksi	Nekroze tümörlerde	Nekroziste yüksek

yüksek				
Lipids	0.8, 1.2, 1.5, 6.0 ppm	Normal yağ,yağ içeren tümörler yada nekrozis	Malign nekrotik tümörlerde yüksek	Nekroziste yüksek

Tablo 2. Beyin tümörlerinin değerlendirilmesinde yaygın olarak bulunan metabolitlerin özeti (Smith, J. K. ve ark. 2003).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Retrospektif yaptığımız çalışmada Ocak 2020-Aralık 2022 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne tanı ve tedavi amacıyla başvuran ve Beyin BT, Difüzyon MRG , Kraniyal MRG ve/veya MR Spectroskopi çekilip primer beyin tümörü tanısı alan 176 olgunun görüntüleri retrospektif olarak incelemeye alındı. İncelenen hastalardan preoperatif ve/veya postoperatif MR Spectroskopi tetkik edilmeyen, patoloji sonucu bulunmayan ve patolojik olarak IDH-1 mutasyonu çalışılmayan hastalar inceleme dışı kabul edildi. Bunların sonucunda histopatolojik olarak primer beyin tümörü tanısı alıp IDH-1 mutasyon varlığı çalışılmış ve preoperatif –postoperatif MR Spectroskopi ve Konvansiyonel MRG tetkik edilmiş toplam 24 hasta çalışma grubumuza dahil edildi.

Konvansiyonel MRG ve pre-postoperatif MR Spektroskopi ile histopatolojik olarak primer beyin tümörü tanısı konan ve IDH mutasyonu çalışılmış olgular incelendi. Histopatolojik olarak IDH mutant ve IDH wild tip olguların MR Spectroskopi ve konvansiyonel MRG bulguları karşılaştırılarak değerlendirildi.

Çalışmaya dahil olan hastalara Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalında bulunan Siemens MAGNETOM Aera 1.5T MR cihazı kullanılarak Konvansiyonel MRG ve MR Spectroskopi incelemeleri yapılmıştır.

MRG inceleme protokolünde kontrast öncesi 5 mm kesit kalınlığında olan aksiyel T2A, koronal flair, aksiyal ve sagittal T1A kesitler elde olunmuştur. Aksiyal T2A için TR=4560 ms, TE=103 ms, FOV=22 cm, voksel boyutu=16 cm , Aksiyal ve Sagittal T1A için TR=8200 ms, TE=107 ms, FOV=22 cm'dir. Kontrastlı inceleme için antekübital venden intravenöz olarak 0.1 mmol/kg dozunda , 2.5 ml/sn hızla gadolinyumlu kontrast enjeksiyonu uygulandıktan sonra 5 mm kalınlığında aksiyal ve koronal planda T1A seriler (TR=4250 ms, TE=111 ms, FOV=25 cm, voksel boyutu=1.4x1.4x3.5 mm) elde olunmuştur.

Konvansiyonel MRG incelemede tümöre ait büyüme paterni, tümörün sınırları, tümörün sinyal intensitesi, tümörün kontrastlanması, ödem, kitle etkisi, konvansiyonel görünüşleri incelendi. MR Spectroskopik inceleme spektral çözünürlüğün etkilenmemesi ve doğru ölçümlerin elde olunması için kontrast verilmeden önce yapılmıştır. MR Spectroskopik incelemede tümöre ait hücrelerin daha yoğun olduğu, tümör dokusunun solid kesimleri VOİ' ye dahil edilip ölçümler bu alanlardan alındı. Ölçümlerin yanlış alınmaması için tümör dokusuna ait olabilecek hemorajik, kistik-nekrotik komponentler VOİ 'ye dahil edilmedi. Ayrıca VOİ nin artefaktlardan etkilenmemesi için ventrikül, damarsal yapılar ve kemiklere uzak alanlara yerleştirilip ölçümlerin bu alanlardan yapılmasına dikkat edildi.

Çalışmamızda Ocak 2020-Aralık 2022 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirurji Anabilim Dalı'nda ameliyat edilen ve patolojisi Grade 2, Grade 3, Grade 4 olarak tespit edilip IDH-1 mutasyonu bakımından pozitif ve wild tip olan toplam 24 hastanın, hastanemiz Patoloji Anabilim Dalı'nda bulunan preparatları kullanıldı. Preparatlar immunohistokimya cihazında IDH-1 ile immünohistokimyasal olarak boyandı. Boyanma ve antikör özellikleri tabloda belirtilmiştir. Preparatlar 15-20 yıl arasında değişen deneyime sahip 3 patolog tarafından değerlendirildi.

Araştırmamızda topladığımız verileri ve bulguları incelerken, bu verilere ait istatistiksel analizler için IBM SPSS Version 22.0 (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılmıştır.

Analiz programı aracılığı ile niceliksel verilerin normal dağılım varsayımını karşılayıp karşılamadığı araştırıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında , anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi. Elde edilen verilerin değerlendirilmesinde sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma kullanıldı. IDH1 mutant ve IDH1 wild tip grupları arasındaki MRG özelliklerindeki

farklılıklar, kategorik değişkenler için ki-kare testi testi , Fisher's Exact test ve sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanılarak analiz edildi.

4.BULGULAR

Ocak 2020-Aralık 2022 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde opere edilip histopatolojik olarak grade II, grade III ve grade IV glial tümör tanısı alan 24 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil hastaların tümüne IDH1 immünogenetik incelemesi yapıldı. Aynı zamanda çalışmaya alınan hastaların konvansiyonel MRG ve MR Spectroskopi görüntülemeleri değerlendirilerek istatistiksel analizler yapıldı.

Araştırmaya alınan katılımcıların 13'ü (%54,2) erkek, 11'i (%45,8) kadın idi (Tablo 3). 17 hastanın histopatolojik inceleme sonucu glioblastom (%70,8), 6 hastanın astrositom (%25), 1 hastanın medullablastom (%4.2) idi (Tablo 4). Hastaların IDH1 immunogenetik inceleme sonucunun 6 sı IDH1 pozitif (%25), 18 i IDH1 wild tip (%75) olduğu görüldü (Tablo 5).

Cinsiyet	Sayı (n)	Yüzde (%)
Erkek	13	54,2
Kadın	11	45,8
Toplam	24	100

Tablo 3 : Cinsiyete göre hasta sayıları.

Patoloji	Sayı (n)	Yüzde (%)
Glioblastom	17	70,8
Astrositom	6	25
Medullablastom	1	4,2
Toplam	24	100

Tablo 4 : Histopatolojik inceleme sonucuna göre hasta sayıları.

IDH1	Sayı (n)	Yüzde (%)
IDH1 Mutant	6	25
IDH1 Wild Tip	18	75
Toplam	24	100

Tablo 5 : IDH1 mutasyonu varlığına göre hasta sayıları.

Dünya sağlık örgütü merkezi sinir sistemi tümörleri 2021 sınıflamasına göre çalışmamıza aldığımız olguların histopatolojik inceleme sonucu WHO Grade 1 ve 2 olanlar düşük grade, WHO Grade 3 ve 4 olanlar yüksek grade olarak kabul edildi (Çalışma grubumuzda WHO grade 1 olgumuz yoktu). MR Spectroskopi incelemesinde Cho/CR, Cho/NAA metabolitlerinin oranları ile tümörün histopatolojik inceleme sonuçlarına göre karşılaştırılma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p > 0.05$) (Tablo 6).

Who Grade		Sayı (n)	Yüzde (%)	Ortalama	p
Cho/Cr	Grade 2	5	20,8	12,70	0,945
	Grade 3-4	19	79,2	12,45	
Cho/NAA	Grade 2	5	20,8	9,40	0,297
	Grade 3-4	19	79,2	13,32	

Tablo 6: Cho/Cr ve Cho/NAA oranlarına göre tümörün histopatolojik grade karşılaştırılması.

Konvansiyonel MRG de tümörün tek lobda yer alması unilateral, birden çok lobda veya karşı hemisferde de yer alması bilateral kabul edildi. MR Spectroskopi incelemesinde Cho/CR, Cho/NAA metabolitlerinin oranlarına göre tümörün büyüme paternleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p > 0.05$) (Tablo 7).

Büyüme Paterni		Sayı (n)	Yüzde (%)	Ortalama	p
Cho/Cr	Unilateral	22	91,7	11,91	0,217
	Bilateral	2	8,3	19,00	
Cho/NAA	Unilateral	22	91,7	11,86	0,181
	Bilateral	2	8,3	19,50	

Tablo 7: Cho/Cr ve Cho/NAA oranlarına göre tümörün büyüme paternlerinin karşılaştırılması.

Konvansiyonel MRG de tümör sınırlarının parankimden net olarak ayırt edilebilmesi keskin sınırlı, net olarak ayırt edilememesi ise belirsiz sınırlı kabul edildi. MR Spectroskopi incelemesinde Cho/CR, Cho/NAA metabolitlerinin oranlarına göre tümörün sınırları değerlendirildi. Ancak vaka grubumuz tümü belirsiz sınırlı olduğu için istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamadı (Tablo 8).

Tümör Sınırları		Sayı (n)	Yüzde (%)	Ortalama	p
Cho/CR	Keskin	0	0	0	
	Belirsiz	24	100	12,50	
Cho/NAA	Keskin	0	0	0	
	Belirsiz	24	100	12,50	

Tablo 8: Cho/CR ve Cho/NAA oranlarına göre tümör sınırlarının karşılaştırılması.

MR Spectroskopi incelemesinde Cho/CR, Cho/NAA metabolitlerinin oranlarına göre tümörün sinyal intensitesi değerlendirildi. Ancak vaka grubumuz tümünün sinyal intensitesi heterojen olduğu için istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamadı (Tablo 9).

Tümör Sinyal İntensitesi		Sayı (n)	Yüzde (%)	Ortalama	p
Cho/Cr	Homojen	0	0	0	
	Heterojen	24	100	12,50	
Cho/NAA	Homojen	0	0	0	
	Heterojen	24	100	12,50	

Tablo 9: Cho/Cr ve Cho/NAA oranlarına göre tümör sinyal intensitesinin karşılaştırılması.

Konvansiyonel MRG de tümöre ait solid dokunun total volümünün kontrastlanmasının %50 ve daha az olması yok veya ılımlı kontrastlanma, %50 üzerinde kontrastlanmasının ise belirgin kontrastlanmış olduğu kabul edildi. MR Spectroskopi incelemesinde Cho/CR, Cho/NAA metabolitlerinin oranlarına göre tümörün kontrastlanma paternleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p > 0.05$) (Tablo 10).

Tümör Kontrastlanma Paterni		Sayı (n)	Yüzde (%)	Ortalama	p
Cho/Cr	Yok yada ılımlı	4	16,7	12,00	0,911
	Belirgin	20	83,3	12,60	
Cho/NAA	Yok yada ılımlı	4	16,7	12,00	0,347
	Belirgin	20	83,3	12,60	

Tablo 10: Cho/Cr ve Cho/NAA oranlarına göre tümör kontrastlanma paterninin karşılaştırılması.

Konvansiyonel MRG de tümör dokusunun çevre yapılara bası yaparak orta hatta en az 5 mm lik shift oluşturduğu zaman kitle etkisinin şiddetli olduğu, çevre yapılara herhangi bir bası etkisi olmadığı veya orta hatta 5 mm den daha az shift oluşturması durumu ise kitle etkisinin yok veya ılımlı olduğu kabul edildi. MR Spectroskopi incelemesinde Cho/CR, Cho/NAA metabolitlerinin oranlarına göre tümörün kitle etkisi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p > 0.05$) (Tablo 11).

Tümör Kitle Etkisi		Sayı (n)	Yüzde (%)	Ortalama	p
Cho/Cr	Yok yada ılımlı	10	41,7	11,80	0,709
	Şiddetli	14	58,3	13,00	
Cho/NAA	Yok yada ılımlı	10	41,7	15,10	0,138
	Şiddetli	14	58,3	10,64	

Tablo 11: Cho/Cr ve Cho/NAA oranlarına göre tümör kitle etkisinin karşılaştırılması.

Konvansiyonel MRG de tümöre ait periferik vazojenik ödemin tümörün lokalize olduğu lob ile sınırlı olması veya hiç olmaması durumu ödemin yok veya ılımlı olduğu, birden çok lobda veya karşı hemisferde yer alması durumunda ise ödemin belirgin olduğu kabul edildi. MR Spectroskopi incelemesinde Cho/CR, Cho/NAA metabolitlerinin oranlarına göre tümörün vazojenik ödemi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p > 0.05$) (Tablo 12).

Ödem		Sayı (n)	Yüzde (%)	Ortalama	p
Cho/Cr	Yok yada Ilımlı	8	33,3	9,69	0,172
	Belirgin	16	66,7	13,91	
Cho/NAA	Yok yada Ilımlı	8	33,3	13,75	0,569
	Belirgin	16	66,7	11,88	

Tablo 12:Cho/Cr ve Cho/NAA oranlarına göre tümöre ait periferik vazojenik ödemin karşılaştırılması.

Konvansiyonel MRG de tümörün görüntüleme özelliklerine göre malign olduğu düşünülenler yüksek grade, benign olduğu düşünülen olgular ise düşük grade olarak kabul edildi. MR Spectroskopi incelemesinde Cho/CR, Cho/NAA metabolitlerinin oranlarına göre tümörün görüntüleme özellikleri (benign veya malign) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p > 0.05$) (Tablo 13).

Konvansiyonel Görünüm		Sayı (n)	Yüzde (%)	Ortalama	p
Cho/Cr	Düşük Grade	3	12,5	9,17	0,401
	Yüksek Grade	21	87,5	12,98	
Cho/NAA	Düşük Grade	3	12,5	12,33	1,000
	Yüksek Grade	21	87,5	12,52	

Tablo 13:Cho/Cr ve Cho/NAA oranlarına göre tümörün konvansiyonel görünümünün karşılaştırılması.

IDH1 mutant ve IDH1 wild tip olguların histopatolojik inceleme sonuçlarına göre karşılaştırılma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p > 0.05$) (Tablo 14).

IDH1 Mutasyonu	Grade		Toplam
	Grade 2	Grade 3-4	
IDH1 Mutant	2	4	6
IDH1 Wild Tip	3	15	18
Toplam	5	19	24

	Value	df	p
Pearson Chi-Square	0,758	1	0,384
Continuity Correction	0,084	1	0,772
Likelihood Ratio	0,705	1	0,401
Fisher's exact test			0,568
N	24		

Tablo 14 : IDH1 mutant ve IDH1 wild tip olgular ve tümörün histopatolojik inceleme sonucu arasındaki ki-kare analizi.

Konvansiyonel MRG incelemede IDH1 mutant ve IDH1 wild tip olguların büyüme paternlerine göre karşılaştırılma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p > 0.05$) (Tablo 15).

IDH1 Mutasyonu	Büyüme Paterni		Toplam
	Unilateral	Bilateral	
IDH1 Mutant	6	0	6
IDH1 Wild Tip	16	2	18
Toplam	22	2	24

	Value	df	p
Pearson Chi-Square	0,727	1	0,394
Continuity Correction	0,000	1	1,000
Likelihood Ratio	1,210	1	0,271
Fisher's exact test			1,000
N	24		

Tablo 15 : IDH1 mutant ve IDH1 wild tip olgular ve tümörün büyüme paterni arasındaki ki-kare analizi

Konvansiyonel MRG incelemede IDH1 mutant ve IDH1 wild tip olguların sınırları değerlendirildi. Ancak vaka grubumuz tümü belirsiz sınırlı olduğu için istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamadı (Tablo 16).

IDH1 Mutasyonu	Tümör Sınırları		Toplam
	Belirsiz	Keskin	
IDH1 Mutant	6	0	6
IDH1 Wild Tip	18	0	18
Toplam	24	0	24

Tablo 16 : IDH1 mutant ve IDH1 wild tip olgular ve tümörün sınırları arasındaki karşılaştırma

Konvansiyonel MRG incelemede IDH1 mutant ve IDH1 wild tip olguların sinyal intensitesi değerlendirildi. Ancak vaka grubumuz tümünün sinyal intensitesi heterojen olduğu için istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamadı (Tablo 17).

IDH1 Mutasyonu	Tümör Sinyal İntensitesi		Toplam
	Heterojen	Homojen	
IDH1 Mutant	6	0	6
IDH1 Wild Tip	18	0	18
Toplam	24	0	24

Tablo 17 : IDH1 mutant ve IDH1 wild tip olgular ve tümörün sinyal intensitesi arasındaki karşılaştırma

Konvansiyonel MRG incelemede IDH1 mutant ve IDH1 wild tip olguların kontrastlanma paternlerine göre karşılaştırılma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p > 0.05$) (Tablo 18).

IDH1 Mutasyonu	Kontrastlanma		Toplam
	Yok yada İlimli	Belirgin	
IDH1 Mutant	2	4	6
IDH1 Wild Tip	2	16	18
Toplam	4	20	24

	Value	df	p
Pearson Chi-Square	1,600	1	0,206
Continuity Correction	0,400	1	0,527
Likelihood Ratio	1,431	1	0,232
Fisher's exact test			0,251
N	24		

Tablo 18 : IDH1 mutant ve IDH1 wild tip olgular ve tümörün kontrastlanma paterni arasındaki ki-kare analizi.

Konvansiyonel MRG incelemede IDH1 mutant ve IDH1 wild tip olguların kitle etkisine göre karşılaştırılma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p > 0.05$) (Tablo 19).

IDH1 Mutasyonu	Kitle Etkisi		Toplam
	Yok yada İlmli	Şiddetli	
IDH1 Mutant	1	5	6
IDH1 Wild Tip	9	9	18
Toplam	10	14	24

	Value	df	p
Pearson Chi-Square	2,057	1	0,1551
Continuity Correction	0,914	1	0,339
Likelihood Ratio	2,241	1	0,134
Fisher's exact test			0,341
N	24		

Tablo 19 : IDH1 mutant ve IDH1 wild tip olgular ve tümörün kitle etkisi arasındaki ki-kare analizi

Konvansiyonel MRG incelemede IDH1 mutant ve IDH1 wild tip olguların periferik vazojenik ödem etkisine göre karşılaştırılma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p > 0.05$) (Tablo 20).

IDH1 Mutasyonu	Ödem		Toplam
	Yok yada İlımlı	Belirgin	
IDH1 Mutant	1	5	6
IDH1 Wild Tip	7	11	18
Toplam	8	16	24

	Value	df	p
Pearson Chi-Square	1,000	1	0,317
Continuity Correction	0,250	1	0,617
Likelihood Ratio	1,089	1	0,297
Fisher's exact test			0,621
N	24		

Tablo 20 : IDH1 mutant ve IDH1 wild tip olgular ve tümörün ödem etkisi arasındaki ki-kare analizi

Konvansiyonel MRG incelemede IDH1 mutant ve IDH1 wild tip olguların düşük yada yüksek grade görüntüleme özelliklerine göre karşılaştırılma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p > 0.05$) (Tablo 21).

IDH1 Mutasyonu	Görüntüleme Bulgusu		Toplam
	Düşük Grade	Yüksek Grade	
IDH1 Mutant	0	6	6
IDH1 Wild Tip	3	15	18
Toplam	3	21	24

	Value	df	p
Pearson Chi-Square	1,143	1	0,28
Continuity Correction	0,127	1	0,722
Likelihood Ratio	1,865	1	0,172
Fisher's exact test			0,546
N	24		

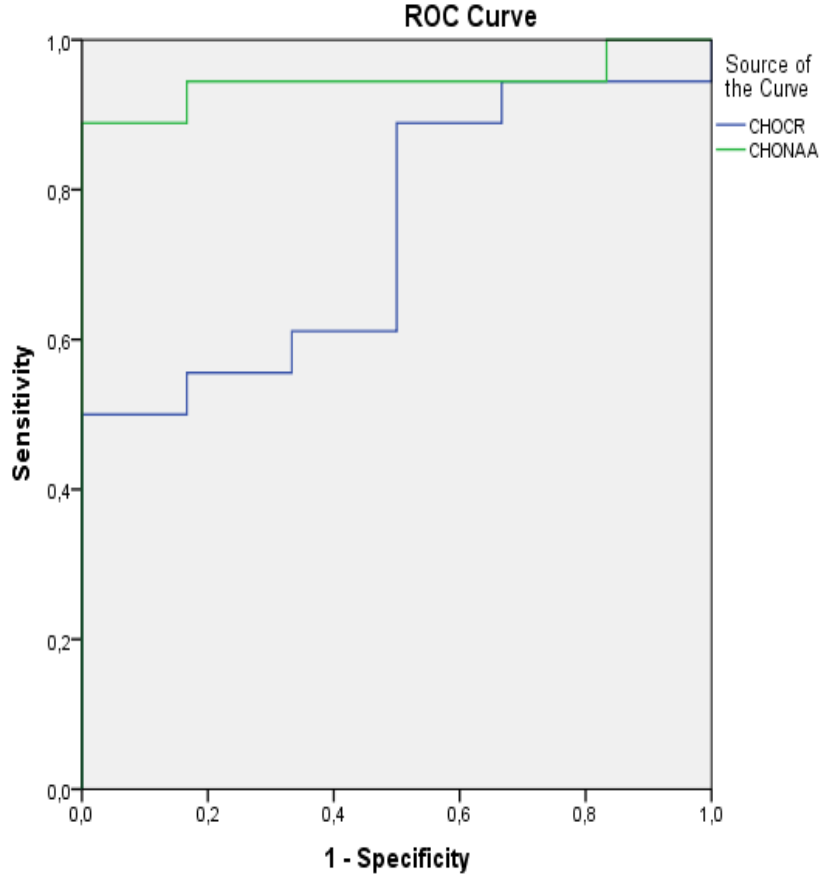
Tablo 21 : IDH1 mutant ve IDH1 wild tip olgular ve görüntüleme bulguları arasındaki ki-kare analizi

IDH1 mutant ve IDH1 wild tip olguların MR Spectroskopi incelemesinde Cho/CR, Cho/NAA metabolitlerinin oranlarına göre karşılaştırılması yapılmış olup, IDH1 mutant ve wild tip olgular arasında Cho/NAA metabolit oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p < 0,05$). Ancak IDH1 mutant ve wild tip olgular arasında Cho/Cr metabolit oranı arasında istatistiksel olarak farklılık izlenmedi ($p > 0,05$). IDH1 wild tip olguların Cho/NAA oranları IDH1 mutant olgulara göre anlamlı olarak yüksekti (Tablo 22).

Metabolit		n	Ortalama	Std.sapma	Min.-Max.	p.
Cho/Cr	IDH1 mutant	6	1,145	0,518	0,64-2,06	0,090
	IDH1 wild tip	18	1,90	5,856	0,27-26,40	
Cho/NAA	IDH1 mutant	6	0,103	0,232	0,376-1,15	0,000
	IDH1 wild tip	18	4,383	8,801	1,12-36	

Tablo 22 : IDH1 mutant ve IDH1 wild tip olguların MR Spectroskopi metabolitlerine göre karşılaştırılması.

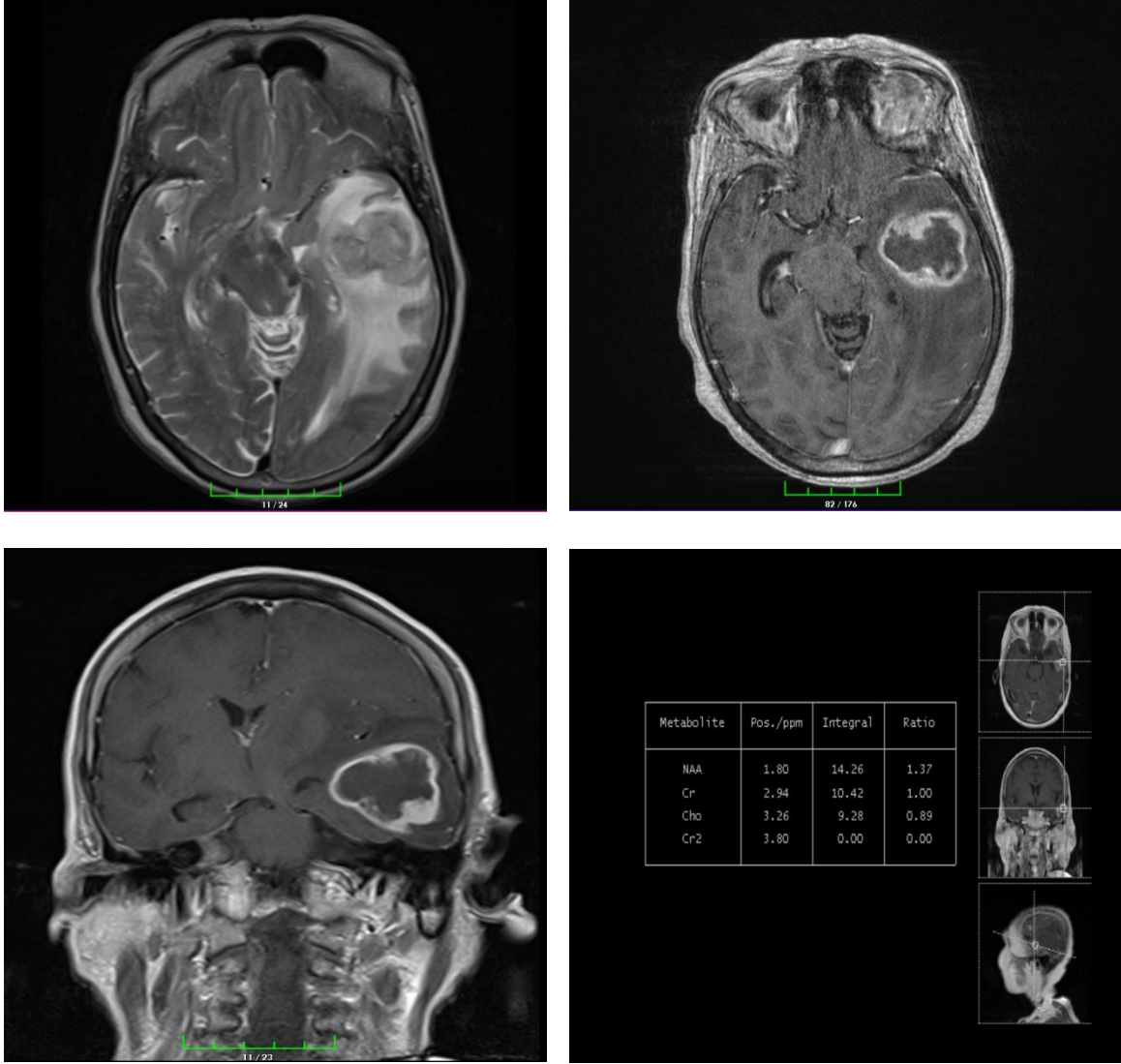
IDH 1 wild tip olgular ve IDH1 mutant olgular arasındaki Cho/NAA oranlarını ayırt etmek için belirlenen optimal cut-off değeri 1.15 olarak saptanmıştır. Bu değerin sensitivitesi % 88.9, spesifitesi %100 olarak saptanmıştır (Şekil 13).



Şekil 12: IDH1 mutant ve wild tip olguların Cho/NAA oranlarına göre ROC Eğrisi

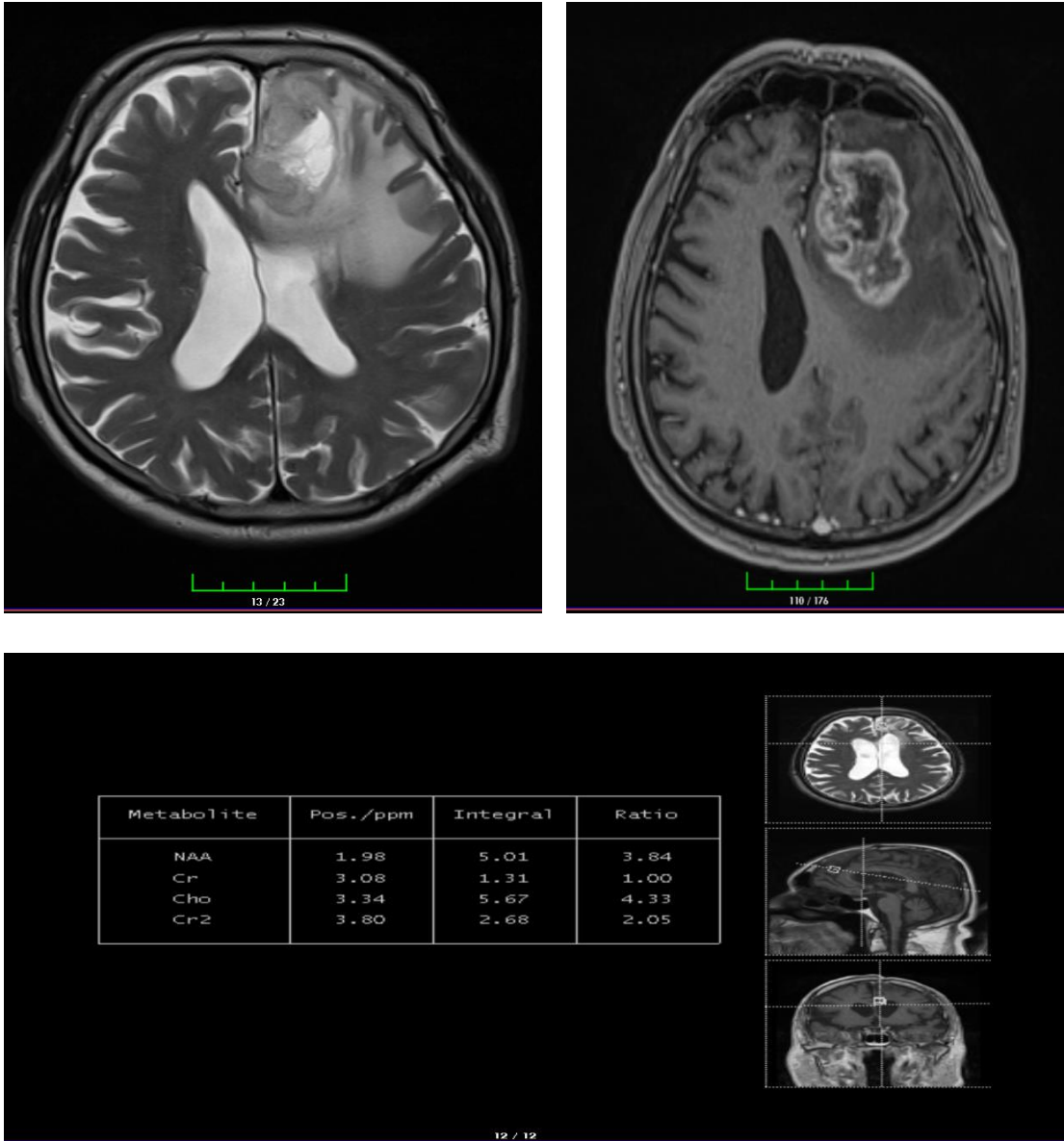
OLGU ÖRNEKLERİ

Olgu 1



Şekil 13: 87 yaşında IDH-1 mutant glioblastom olgusu. Olguya ait aksiyel T2, kontrastlı aksiyel ve koronal T1 görüntüleri ile tümöre ait metabolitlerin MR spektroskopisi incelemesi. Sol temporal lobda 3.5x2.5 cm ebatlarında periferik heterojen kontrastlanan kitlesel lezyon, sol temporal-okspital loblarda vazojenik ödem ve orta hattın sağına kitle etkisine bağlı shift görülmekte. Tümöre ait metabolit oranları Cho/Cr:0.89/1 ve Cho/NAA:0.89/1.37 olarak hesaplandı.

Olgu 2



Şekil 14: 74 yaşında IDH-1 wild tip glioblastom olgusu.Olguya ait aksiyel T2, kontrastlı aksiyel T1 görüntüleri ile tümöre ait metabolitlerin MR spektroskopisi incelemesi.Sol frontal lobda 6x4 cm ebatlarında heterojen kontrastlanan, nekrotik komponenti olan ve orta hattın sağına shift oluşturan kitlesel lezyon izlenmektedir. Tümöre ait metabolit oranları Cho/Cr:4.3/1 ve Cho/NAA:4.3/3.84 olarak hesaplandı.

5.TARTIŞMA

Beyin tümörleri her yıl giderek artan önemli bir sağlık sorunudur. Tüm birincil beyin tümörleri arasında gliomalar en yaygın olanıdır. Tümör evrelemesi uygun tedavi stratejilerinin belirlenmesinde önemlidir. MRG'nin sağladığı mükemmel yumuşak doku kontrastına rağmen, bu modalitenin tanımladığı duyarlılık ve özgüllük tümör tipi ve derecesi sınırlıdır. MR spektroskopik görüntüleme (MRS), konvansiyonel MRG ile elde edilen anatomik bilgileri tamamlayan, çalışılan dokuyla ilgili metabolik bilgiler sağlar. Konvansiyonel MR görüntülemeye dayalı gliomaların ameliyat öncesi derecelendirilmesi genellikle güvenilir değildir. Bağımsız ve kombinasyon halinde, Cho/Cr ve Cho/NAA oranları, preoperatif glioma derecelendirmesinin duyarlılığını ve öngörü değerlerini önemli ölçüde iyileştirebilir (Laino M. E. Ve ark. 2020).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), cerrahi rezeksiyon veya biyopsi öncesinde gliomaların tedavi öncesi teşhisi için gerekli bir yöntemdir. MRG'deki belirgin görüntü özellikleri ve Mr spektroskopideki metabolitler gliomaların teşhisi ve prognozu için önemli bilgiler sağlayabilir. Ayrıca, kemoterapi/radyasyona karşı tümör duyarlılığı ve hasta prognozu moleküler belirteçlerle tahmin edilebilir. Ancak, mevcut teknoloji bu moleküler belirteçlerin noninvaziv saptanmasına izin vermemektedir; invaziv tümör rezeksiyonu veya biyopsisi gereklidir (Laino M. E. Ve ark. 2020).

Ancak, total veya subtotal örnekleme veya biyopsi hastaya ait riskler yüzünden yapılamayabilir. Son zamanlarda, gliomaların patolojik tanısı için IDH mutasyon durumunun tanımlanması esastır. İzositrat dehidrojenaz mutasyonu, gliomagenezde erken bir adımdır. İzositrat dehidrojenaz mutasyonu, daha az agresif biyolojik davranış ve daha iyi klinik sonuçlar anlamına gelirken, wild tip grup daha yüksek dereceli gliomalar gibi davranır. İzositrat dehidrojenaz mutasyonu, uzun süreli sağkalımı öngören bir belirteç olarak kabul edilir.

Buna karşılık, ilk tanısı MRG'deki görüntüleme özellikleri, öngörücü ve prognostik bilgi sağlayabilir. Tedaviden önce IDH durumunun tahmini, cerrahi rezeksiyon stratejisi ve sonraki radyoterapi veya kemoterapi ile ilgili klinik kararları etkileyebilir(Ding H. ve ark. 2019).

İmmünohistokimya ve genomik sekans analizi, gliomalı hastalarda IDH mutasyonlarını saptamak için "altın standart" yöntemler olarak kabul edilir. Ancak hiçbir yöntem, IDH1 gen durumunun ameliyat öncesi tespitini sağlamaz. Bu nedenle, IDH mutasyonunu öngörmek için invaziv olmayan ve doğru bir yöntem, rutin klinik uygulamada büyük bir potansiyele sahip olabilir ve gliomalı hastalarda uygun yönetim prosedürlerinin uygulanmasına yardımcı olabilir. Son çalışmalar, brüt total rezeksiyonun IDH-mutant gliomalar için diğer moleküler alt tiplere göre daha faydalı olduğunu göstermiştir. Maksimum tümör rezeksiyonu, IDH durumundan bağımsız olarak standart tedavi olmasına rağmen, IDH durumunun preoperatif tahmini, hastalarda tedavi planlaması (ameliyat dahil) gibi uygun yönetim prosedürlerinde potansiyel olarak yardımcı olabilir (Li Y ve ark. 2022).

NAA esas olarak normal nöronlarda bulunur ve dahili bir nöronal belirteç olarak tanınır. Normal beyinde NAA, 1H-MRS incelemesinde en yüksek piki üretir. Yapılan çalışmalarda tüm gliomalarda NAA'daki düşüşler, nöronların neoplazma ile değiştirildiğini ve bunun nöron sayısının azalmasına ve sinyal gücünde düşüşe yol açtığı gerçeğini yansıtıyordu. NAA'nın aksine, Cho sinyal yoğunluğu gliomada her zaman artar ve neoplazmanın daha hızlı gelişmesiyle daha yüksek oranda artar. Cho, zarin metabolitlerinin bileşenlerinden biridir ve zarin dönüşümünü yansıtır. Kraniofaringioma dışındaki tüm intrakraniyal tümörlerde Cho'nun artması olasıdır. Böylece araştırmacılar, Cho pikini tümör hücresi proliferasyonunun bir belirteci olarak tanımladılar (Guo J. ve ark. 2016).

Metellus ve ark. (2010) tarafından yapılan 40 IDH1/2 mutant , 7 IDH1/2 wild tip toplam 47 hastanın dahil olduğu çalışmada IDH1/2 wild tip olguların %100 ünün, IDH1/2 mutant olguların sadece % 45 inin tümör sınırlarının belirsiz olduğunu saptamışlardır. Ayrıca tümör sinyal intensitesi ve kontrastlanması açısından IDH1/2 mutant ve wild tip olgular arasında anlamlı farklılık olmadığı belirtmişlerdir. Araştırmamızda ise IDH1 mutant ve wild tip olgularımız arasında tümör sinyal intensitesi ve kontrastlanması açısından farklılık yoktu ve literatür ile benzerdi. Ancak 24 olgumuzun tamamı MRG görüntüleme belirsiz sınırlara sahipti. Literatür ile farklı olmasının sebebi daha az vaka grubu çalışma yapılmasına bağlı olabilir. Çalışma grubumuzda primer beyin tümörü tanısı olan toplam 24 hastamız vardı.Olgularımızın 6 sı IDH1 mutant, 18 i IDH1 wild tip idi.

Ding H. ve ark. (2019) tarafından yapılan 48 IDH mutant , 28 IDH wild tip toplam 76 hastanın dahil olduğu çalışmada IDH mutant olguların daha iyi tanımlanmış sınır, daha az peritümöral vazojenik ödem ve daha düşük Cho/Cr oranları ile ilişkili olduğunu saptamışlardır.

Ancak bizim araştırmamızda IDH1 mutant ve wild tip olgular arasında peritümöral vazojenik ödem ve Cho/Cr oranları arasında anlamlı farklılık yoktu.

Li Y ve ark (2022) tarafından yapılan bir yayında IDH1 mutant vakaların wild tip vakalara göre daha iyi tanımlanmış tümör sınırları, minimal veya hiç kontrastlanma olmadığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda tümör sınırları ve kontrastlanma paterni açısından IDH1 mutant ve wild tip olgular arasında farklılık yoktu.

Shen G ve ark. (2020) tarafından yapılan araştırmada IDH1 mutant gliomanın IDH1 wild tip olgulara göre MRG'de homojen sinyal yoğunluğu ve daha az kontrast artışının sergileme olasılığının önemli ölçüde daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Ancak her iki vaka grubu arasında büyüme paterni, tümör sınırları, kitle etkisi, ödem açısından fark olmadığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise IDH1 mutant ve wild tip vaka grupları arasında tümörün sinyal intensitesi ile kontrastlanma paterni arasında anlamlı farklılık saptamadık. Ancak çalışma grubumuzda vaka grupları arasında tümörün büyüme paterni, sınırları, kitle etkisi ve ödem açısından farklılık yoktu. Bu açıdan çalışmamız Shen G ve ark. yaptığı çalışma ile benzer sonuçlara sahiptir.

Qi S. ve ark. (2013) tarafından 117 IDH1/2 mutant, 76 IDH1/2 wild tip toplam 193 vaka görüntüleme özelliklerine göre araştırılmıştır. Vaka grupları arasında tümöre ait büyüme paterni, tümör sınırları, tümör sinyal intensitesi, kontrastlanması arasında anlamlı farklılık saptamışlardır. IDH1/2 mutant vakaların unilateral büyüme paterni sergilediği, sınırlarının daha kesin olduğunu, daha homojen sinyal intensitesine sahip olduğunu ve daha az kontrastlandığını tespit etmişlerdir. Ancak IDH1/2 mutant olanlar ile wild tip arasında kitle etkisi ve ödem açısından farklılık olmadığını belirtmişlerdir. Araştırmamız vaka grupları arasında kitle etkisi ve ödem açısından anlamlı farklılık olmaması ile benzerdir. Ancak sonuçlarımız tümörün büyüme paterni, sınırları, sinyal intensitesi ve kontrastlanması açısından benzer değildir. Bu özellikler arasındaki farklılık çalışmanın küçük örneklem büyüklüğü ile ilişkili olabilir.

Sonada Y. ve ark. (2014) tarafından anaplastik gliomalarda MRG karakteristiklerinin araştırıldığı çalışma yapılmıştır. Araştırmada tümörün kontrastlanma paterni ve sınırları arasında IDH mutant ve wild tip gruplar arasında anlamlı farklılığın olmadığını saptamışlardır. Bu özellikler açısından çalışmamız benzer sonuçlara sahiptir.

Oshiro S. ve ark. (2007) tarafından gliomaların MR spektroskopi ile kantitatif değerlendirilmesi ile ilgili çalışma yapılmıştır. Çalışmaya 8 glioma tanılı hasta dahil edilmiştir (2 olgu glioblastom, 5 olgu anaplastik oligodendrogliom ve 1 olgu fibriller astrositom). Araştırmada Cho/NAA ve Cho/Cr oranları ile gliomaların derecelendirilmesi arasında anlamlı fark görülmediğini, bununla birlikte Cho/NAA veya Cho/Cr oranlarındaki artışlarla birlikte gliomanın malignitesinin arttığını bulmuşlardır. Çalışmamızda Cho/Cr ve Cho/NAA oranları ile tümörün grade i arasında anlamlı fark saptamadık. Bu açıdan çalışmamız ile Oshiro S. ve ark. yaptığı çalışma ile benzer sonuçlara sahiptir.

Goryawala M. ve ark. (2019) tarafından beyin MR Spectroskopi ile gliomalarda IDH mutasyon durumu arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada, tümördeki Cho/NAA oranının, IDH mutant ve wild tip lezyonları ayırt etmede daha yüksek bir etki büyüklüğüne sahip olduğu bulunmuştur. Cho/NAA ölçümlerinin artan etki büyüklükleri, IDH mutant gliomalarda daha büyük ölçüde tanımlanmış olan NAA'ın azalmasıyla artan Cho'ne atfedilmiştir. Bizim çalışmamızda IDH1 wild tip olgularda Cho/NAA oranı anlamlı bir şekilde yüksek olarak bulunmuştur. Çalışmamız Goryawala M. ve ark. tarafından yapılan çalışma ile benzer sonuçlara sahiptir.

Çalışmamızın retrospektif olması ve tek merkezde küçük örneklem gibi kısıtlılıkları mevcuttu. Nispeten küçük örneklem sayısı, istatistiksel anlamlılığın zayıflığına yol açabilir. IDH2 sonuçlarının olmaması nedeniyle çalışmanın pozitifliği azalabilir.

6.SONUÇ

Çalışmamızın sonucu, IDH1 wild tip olguların Cho/NAA oranlarının IDH1 mutant olgulara göre anlamlı bir şekilde yüksek olduğunu göstermiştir. Böylelikle MR Spectroskopi incelemede Cho/NAA oranının, IDH1 wild tip gliomaların invazif olmayan bir şekilde IDH1 mutant glioma ayırımına izin verdiği sonucuna vardık (ROC eğrisi analizi ile IDH1 mutant ve wild tip olgular için cut-off değeri 1,15 olarak bulundu).

Toplam 24 glioma tanılı vakamızın Cho/Cr ve Cho/NAA oranları ile konvensiyonel MRG bulguları arasında anlamlı farklılık saptamadık. Benzer şekilde 18 IDH1 wild tip vakamız ile 6 IDH1 mutant vakamız arasında konvensiyonel MRG bulguları açısından anlamlı farklılık saptamadık.

Gelecekte kapsamlı gen analizi, miyo-inositol, glutamin, glutamat, 2HG gibi metabolitler dahil olmak üzere daha fazla araştırma gerekebilir. Ayrıca prospektif çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

- Ajlan, A., & Recht, L. (2014, August). Supratentorial low-grade diffuse astrocytoma: medical management. In *Seminars in Oncology* (Vol. 41, No. 4, pp. 446-457). WB Saunders.
- Bertholdo, D., Watcharakorn, A., & Castillo, M. (2013). Brain proton magnetic resonance spectroscopy: introduction and overview. *Neuroimaging Clinics*, 23(3), 359-380.
- Bienkowski, M., Furtner, J., & Hainfellner, J. A. (2018). Clinical neuropathology of brain tumors. *Handbook of clinical neurology*, 145, 477-534.
- Biernat, W., Kleihues, P., Yonekawa, Y., & Ohgaki, H. (1997). Amplification and overexpression of MDM2 in primary (de novo) glioblastomas. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 56(2), 180-185.
- Bulik, M., Jancalek, R., Vanicek, J., Skoch, A., & Mechl, M. (2013). Potential of MR spectroscopy for assessment of glioma grading. *Clinical neurology and neurosurgery*, 115(2), 146-153.
- Butowski, N. A. (2015). Epidemiology and diagnosis of brain tumors. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 21(2), 301-313.
- Cancer Genome Atlas Research Network Tissue source sites: Duke University Medical School McLendon Roger 1 Friedman Allan 2 Bigner Darrell 1, Emory University Van Meir Erwin G. 3 4 5 Brat Daniel J. 5 6 M. Mastrogiannis Gena 3 Olson Jeffrey J. 3 4 5, Henry Ford Hospital Mikkelsen Tom 7 Lehman Norman 8, MD Anderson Cancer Center Aldape Ken 9 Alfred Yung WK 10 Bogler Oliver 11, University of California San Francisco VandenBerg Scott 12 Berger Mitchel 13 Prados Michael 13, Johns Hopkins/University of Southern California Laird Peter W. 31 Cope Leslie 32 Herman James G. 33 Weisenberger Daniel J. 31 Pan Fei 31 Van Den Berg David 31 Van Neste Leander 34 Mi Yi Joo 33 Schuebel Kornel E. 33 Baylin Stephen B. 33, ... & National Human Genome Research Institute Collins Francis 60 Good Peter 60 Guyer Mark 60 Ozenberger Brad 60 Peterson Jane 60 Thomson Elizabeth 60. (2008). Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Nature*, 455(7216), 1061-1068.

- Chandana, S. R., Movva, S., Arora, M., & Singh, T. (2008). Primary brain tumors in adults. *American family physician*, 77(10), 1423.
- Chourmouzi, D., Papadopoulou, E., Marias, K., & Drevelegas, A. (2014). Imaging of brain tumors. *Surgical Oncology Clinics*, 23(4), 629-684.
- Currie, S., Hadjivassiliou, M., Craven, I. J., Wilkinson, I. D., Griffiths, P. D., & Hoggard, N. (2013). Magnetic resonance spectroscopy of the brain. *Postgraduate medical journal*, 89(1048), 94-106.
- Davis, M. E. (2018, December). Epidemiology and overview of gliomas. In *Seminars in oncology nursing* (Vol. 34, No. 5, pp. 420-429). WB Saunders.
- Di Costanzo, A., Scarabino, T., Trojsi, F., Giannatempo, G. M., Popolizio, T., Catapano, D., ... & Tedeschi, G. (2006). Multiparametric 3T MR approach to the assessment of cerebral gliomas: tumor extent and malignancy. *Neuroradiology*, 48, 622-631.
- Ding, H., Huang, Y., Li, Z., Li, S., Chen, Q., Xie, C., & Zhong, Y. (2019). Prediction of IDH status through MRI features and enlightened reflection on the delineation of target volume in low-grade gliomas. *Technology in cancer research & treatment*, 18, 1533033819877167.
- Ellison, D. W., Onilude, O. E., Lindsey, J. C., Lusher, M. E., Weston, C. L., Taylor, R. E., ... & Clifford, S. C. (2005). β -Catenin status predicts a favorable outcome in childhood medulloblastoma: the United Kingdom Children's Cancer Study Group Brain Tumour Committee. *Journal of Clinical Oncology*, 23(31), 7951-7957.
- Eran, A., Ozturk, A., Aygun, N., & Izbudak, I. (2010). Medulloblastoma: atypical CT and MRI findings in children. *Pediatric radiology*, 40, 1254-1262.
- Fiechter, M., Hewer, E., Knecht, U., Wiest, R., Beck, J., Raabe, A., & Oertel, M. F. (2016). Adult anaplastic pilocytic astrocytoma—a diagnostic challenge? A case series and literature review. *Clinical neurology and neurosurgery*, 147, 98-104.
- Forsyth, P. A., & Posner, J. B. (1993). Headaches in patients with brain tumors: a study of 111 patients. *Neurology*, 43(9), 1678-1678.4.
- Frankel, S. A., & German, W. J. (1958). Glioblastoma multiforme: review of 219 cases with

- regard to natural history, pathology, diagnostic methods, and treatment. *Journal of neurosurgery*, 15(5), 489-503.
- Goryawala, M., Saraf-Lavi, E., Nagornaya, N., Heros, D., Komotar, R., & Maudsley, A. A. (2020). The association between whole-brain MR spectroscopy and IDH mutation status in gliomas. *Journal of neuroimaging*, 30(1), 58-64.
- Gritsch, S., Batchelor, T. T., & Gonzalez Castro, L. N. (2022). Diagnostic, therapeutic, and prognostic implications of the 2021 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system. *Cancer*, 128(1), 47-58.
- Kapsalaki, E., Gotsis, E. D., Tsougos, I., & Fountas, K. N. (2012). The Role of Magnetic Resonance Spectroscopy in the Diagnosis of Ring Enhancing Lesions. In *Neuroimaging-Clinical Applications*. IntechOpen.
- Law, M., Yang, S., Wang, H., Babb, J. S., Johnson, G., Cha, S., ... & Zagzag, D. (2003). Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *American journal of neuroradiology*, 24(10), 1989-1998.
- Li, Y., Qin, Q., Zhang, Y., & Cao, Y. (2022). Noninvasive Determination of the IDH Status of Gliomas Using MRI and MRI-Based Radiomics: Impact on Diagnosis and Prognosis. *Current Oncology*, 29(10), 6893-6907.
- Louis, D. N., Perry, A., Wesseling, P., Brat, D. J., Cree, I. A., Figarella-Branger, D., ... & Ellison, D. W. (2021). The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro-oncology*, 23(8), 1231-1251.
- Louis, D. N., Perry, A., Reifenberger, G., Von Deimling, A., Figarella-Branger, D., Cavenee, W. K., ... & Ellison, D. W. (2016). The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta neuropathologica*, 131, 803-820.
- Metellus, P., Coulibaly, B., Colin, C., de Paula, A. M., Vasiljevic, A., Taieb, D., ... & Figarella-Branger, D. (2010). Absence of IDH mutation identifies a novel radiologic and molecular subtype of WHO grade II gliomas with dismal prognosis. *Acta neuropathologica*, 120, 719-729.

- Mullen, K. M., & Huang, R. Y. (2017). An update on the approach to the imaging of brain tumors. *Current neurology and neuroscience reports*, *17*, 1-10.
- Nakamura, M., Watanabe, T., Klangby, U., Asker, C., Wiman, K., Yonekawa, Y., ... & Ohgaki, H. (2001). p14ARF deletion and methylation in genetic pathways to glioblastomas. *Brain pathology*, *11*(2), 159-168.
- Naser, R. K. A., Hassan, A. A. K., Shabana, A. M., & Omar, N. N. (2016). Role of magnetic resonance spectroscopy in grading of primary brain tumors. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*, *47*(2), 577-584.
- Nishikawa, R., Furnari, F. B., Lin, H., Arap, W., Berger, M. S., Cavenee, W. K., & Su Huang, H. J. (1995). Loss of P16INK4 expression is frequent in high grade gliomas. *Cancer research*, *55*(9), 1941-1945.
- Nobusawa, S., Watanabe, T., Kleihues, P., & Ohgaki, H. (2009). IDH1 mutations as molecular signature and predictive factor of secondary glioblastomas. *Clinical Cancer Research*, *15*(19), 6002-6007.
- Ohgaki, H., & Kleihues, P. (2005). Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, *64*(6), 479-489.
- Ohgaki, H., & Kleihues, P. (2007). Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma. *The American journal of pathology*, *170*(5), 1445-1453.
- Osborn, A. G., Salzman, K. L., Jhaveri, M. D., & Barkovich, A. J. (2015). *Diagnostic imaging: brain*. Elsevier Health Sciences.
- Oshiro, S., Tsugu, H., Komatsu, F., Abe, H., Onishi, H., Ohmura, T., ... & Fukushima, T. (2007). Quantitative assessment of gliomas by proton magnetic resonance spectroscopy. *Anticancer research*, *27*(6A), 3757-3763.
- Ostrom, Q. T., Gittleman, H., Stetson, L., Virk, S., & Barnholtz-Sloan, J. S. (2018). Epidemiology of intracranial gliomas. *Intracranial Gliomas Part I-Surgery*, *30*, 1-11.
- Ostrom, Q. T., de Blank, P. M., Kruchko, C., Petersen, C. M., Liao, P., Finlay, J. L., ... & Barnholtz-Sloan, J. S. (2015). Alex's Lemonade Stand Foundation infant and childhood

- primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007–2011. *Neuro-oncology*, *16*(suppl_10), x1-x36.
- Reuss, D. E., Mamatjan, Y., Schrimpf, D., Capper, D., Hovestadt, V., Kratz, A., ... & von Deimling, A. (2015). IDH mutant diffuse and anaplastic astrocytomas have similar age at presentation and little difference in survival: a grading problem for WHO. *Acta neuropathologica*, *129*, 867-873.
- Roth, J. G., & Elvidge, A. R. (1960). Glioblastoma multiforme: a clinical survey. *Journal of neurosurgery*, *17*(4), 736-750.
- Sanelli, P., Schaefer, P., & Loevner, L. (2015). *Neuroimaging: The Essentials*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Shen, G., Wang, R., Gao, B., Zhang, Z., Wu, G., & Pope, W. (2020). The MRI features and prognosis of gliomas associated with IDH1 mutation: a single center study in Southwest China. *Frontiers in Oncology*, *10*, 852.
- Smith, J. K., Castillo, M., & Kwock, L. (2003). MR spectroscopy of brain tumors. *Magnetic Resonance Imaging Clinics*, *11*(3), 415-429.
- Smits, M., & van den Bent, M. J. (2017). Imaging correlates of adult glioma genotypes. *Radiology*, *284*(2), 316-331.
- Sonoda, Y., Shibahara, I., Kawaguchi, T., Saito, R., Kanamori, M., Watanabe, M., ... & Tominaga, T. (2015). Association between molecular alterations and tumor location and MRI characteristics in anaplastic gliomas. *Brain tumor pathology*, *32*, 99-104.
- Thompson, G., Mills, S. J., Stivaros, S. M., & Jackson, A. (2010). Imaging of brain tumors: perfusion/permeability. *Neuroimaging Clinics*, *20*(3), 337-353.
- Tietze, A., Choi, C., Mickey, B., Maher, E. A., Uhløi, B. P., Sangill, R., ... & Von Oettingen, G. (2017). Noninvasive assessment of isocitrate dehydrogenase mutation status in cerebral gliomas by magnetic resonance spectroscopy in a clinical setting. *Journal of neurosurgery*, *128*(2), 391-398.

- Truex, R. C., & Carpenter, M. B. (1964). Strong and Elwyn's human neuroanatomy. *Academic Medicine*, 39(10), 978.
- Qi, S., Yu, L., Li, H., Ou, Y., Qiu, X., Ding, Y., ... & Zhang, X. (2014). Isocitrate dehydrogenase mutation is associated with tumor location and magnetic resonance imaging characteristics in astrocytic neoplasms. *Oncology letters*, 7(6), 1895-1902.
- Wick, W., Hartmann, C., Engel, C., Stoffels, M., Felsberg, J., Stockhammer, F., ... & Weller, M. (2009). NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. *Journal of clinical oncology*, 27(35), 5874.
- Wang, Q., Zhang, H., Zhang, J., Wu, C., Zhu, W., Li, F., ... & Xu, B. (2016). The diagnostic performance of magnetic resonance spectroscopy in differentiating high-from low-grade gliomas: a systematic review and meta-analysis. *European radiology*, 26, 2670-2684.
- Yan, H., Parsons, D. W., Jin, G., McLendon, R., Rasheed, B. A., Yuan, W., ... & Bigner, D. D. (2009). IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *New England journal of medicine*, 360(8), 765-773.
- Villanueva-Meyer, J. E., Wood, M. D., Choi, B., Mabray, M. C., Butowski, N. A., Tihan, T., & Cha, S. (2018). MRI features and IDH mutational status in grade II diffuse gliomas: impact on diagnosis and prognosis. *AJR. American journal of roentgenology*, 210(3), 621.
- Zeng, Q., Liu, H., Zhang, K., Li, C., & Zhou, G. (2011). Noninvasive evaluation of cerebral glioma grade by using multivoxel 3D proton MR spectroscopy. *Magnetic resonance imaging*, 29(1), 25-31.
- Zhu, H., & Barker, P. B. (2011). MR spectroscopy and spectroscopic imaging of the brain. *Magnetic resonance neuroimaging: methods and protocols*, 203-226.