

TUR-NOG

**TÜRK NÖROŞİRÜRJİ DERNEĞİ (TND)
NÖRO-ONKOLOJİ GRUBU
Turkish Neuro-Oncology Group**

BÜLTEN #3

Bulletin #3

**HAZİRAN 2004
JUNE 2004**



iÇİNDEKİLER

Editörden

Gliom gelişimi ve değişimine moleküler bir bakış
Nöro-Onkoloji ile ilgili literature Türk yazarlarının katkıları [2002-2004]



TND
Başkan
N. M.Özdamar

Yönetim Kurulu
N.Akalan
T.Kiriş
A.Savaş
M.Hacihanefioglu



**NÖRO-ONKOLOJİ
GRUBU**
Başkan
N.Oktar

G.Sekreter
A.Çolak



Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nöroşirürji AbD, Bornova-35100
İZMİR

e-mail

turkish-neurooncology@eGroups.com

WEB-SİTESİ

<http://www.turnog.org>

EDİTÖRDEN

Nezih OKTAR
TND- NÖRO-ONKOLOJİ EĞİTİM GRUBU BAŞKANI

Türk Nöroşirürji Derneğinin (TND) resmi bir organı olan Nöro-Onkoloji Grubu'nun bu bülteninde bir süredir inter-net sitemiz olan <http://www.turnog.org> içeriğinde de yer alan ulusal ya da uluslararası nöro-onkoloji literatürüne katkısı olan üyelerimizin ve/veya meslektaşlarımızın makalelerini de verdiğimiz bölümü bu bültenimize de taşıdık. Lütfen bu konuda bize yardımcı olunuz. Yayına kabul edilen ya da yayımlanan nöro-onkoloji ile ilgili her türlü makalelerinizi bize e-posta yolu ile iletiniz. Bu haber bültenimizde yine üyelerimizin makaleleri, olgu sunumları, aktif katılımı olan Nöro-onkoloji ile ilgili kongre izlenimleri verilmektedir.

Grubumuzun kuruluşu gerek A.B.D. ve gerekse de Avrupa Nöro-onkoloji Derneklerine iletilmiş ve bu derneklerin haber-postalarında, Web sitelerinde bizim nöro-onkoloji grubumuzun kuruluşu ile ilgili duyurular yayımlanmıştır. Bu duyuruları da bültenimizde bulabileceksiniz. Ayrıca Asya Nöro-onkoloji Derneğinden de alınan teklifler değerlendirilmiş ve arkadaşlarımız etkinliklerde yer almıştır. Bu dernek ve grupların bir dökümü bültenimizde ve WEB SİTEMizde yer almaktadır.

Yeni yönetim kurulunun seçimi ile yeni dönem hedeflerimizi yine grup üyeleri ile tartışarak karar vereceğiz.

En iyi dileklerle,

GLIOM GELİŞİMİ ve DEĞİŞİMİNE MOLEKÜLER BİR BAKIŞ

1. Giriş

Ortak bir glial hücre prokürsörü olan kök hücreden gelişen astrosit, oligodendroglia ve ependim hücreleri glial hücreler şemsiyesi altında toplanmakta bu glial hücrelerin de malign transformasyonu sonucu gliomlar gelişmektedir. Gliomlar primer beyin tümörlerinin yarısından fazlasını oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü 2000 yılında astrositom, oligodendrogliom ve ependimomu anaplazi derecesine göre sınıflandırmıştır. Bu sınıflamaya göre astrositik tümörler; pilositik astrositom (G I), diffüz astrositom (G II), anaplastik astrositom (G III, AA) ve glioblastoma multiforme (G IV, GBM) olarak derecelendirildi. Oligodendrogliomlar; oligodendrogliom (G II), anaplastik oligodendrogliom (G III) olarak sınıflandı. Ependimomlar; ependimom (G II) ve anaplastik ependimom (GIII) olarak subgruplara ayrıldı. Diffüz (fibriller) astrositom, düşük dereceli gliomlar içinde en sık karşılaşılan tümörlerdir. Moleküler çalışmalar, gliomun patogenez ve transformasyonunda ve bunun sonucunda yeni fenotipik hücreler yaratılmasındaki sorumlu mekanizmaları açıklamada yardımcı olmaktadır. Bunlardan biri onkogenlerin amplifikasyonu veya aşırı ekspresyonu; diğeri de tümör baskılayıcı genlerin kaybı, mutasyonu veya metilasyonudur. Her ikisinin kombinasyonu da gliom transformasyonunda rol almaktadır. Normal fizyolojik büyümeyi sağlayan genlere proto-onkogen denilmektedir. Proto-onkogenlerin aşırı ekspresyonu veya mutasyonu ile proto-onkogenler onkogenlere dönüşebilmektedir. Onkogenlerin kodladığı proteinler ise anormal aktiviteye sahiptir. Bugüne kadar 60 dan fazla onkogen saptanmıştır. Belli başlı onkogenler şunlardır. 1)- Hücre membran reseptörlerini kodlayan onkogenler (erb B, fms). 2)-Bağları “ligands” kodlayan onkogenler (sis) ve 3)- transkripsiyonel faktörlerle (myc, fos, jun) birlikte hücre içi iletim yolunda yer alan molekülleri kodlayan (src, sars) onkogenlerdir. Gliom patogenezinde, “platelet-derived growth factor” ve reseptörleri, “epidermal growth factor” ve reseptörleri, cyclin dependent kinase-4, MDM-2 ve Ras en sık karşılaştığımız onkogenlerdir. Malign dönüşümden sorumlu tutulan tümör baskılayıcı genler ise p53, Rb, p16, p15 ve PTEN dir. Bir tümör baskılayıcı genin bir allelinin mutasyonlu olması halinde, diğeri normal olan allelin mutasyona uğraması veya kaybına “loss of heterozygosity” (LOH) denir.

2. Astrositomun gelişimi, değişimi ve sekonder glioblastoma multiforme

Astrositom patogenezinde p53 yolunun inaktivasyonu; hücrenin G₁ fazındaki kontrolün (R noktası) değişmesi, hücrenin kontrolsüz çoğalması ile sonuçlanmaktadır. Astrositomların (G II) yaklaşık 2/3 ünde p53’ün mutasyonu veya yokluğu vardır. Sonuçta yabanıl (wild) p53 yokluğu, hücre çoğalmasının kontrol edilememesi ve hücrenin kendi kendini ölüme götürmemesi yani apoptoz olayının gerçekleşmemesi ile sonuçlanmaktadır. On yedinci kromozomun kısa kolunda taşınan tümör baskılayıcı genlerin astrositom tümerigenezinde önemli role sahip olduğu bilinmektedir. Kromozom 17p13 de lokalize TP53 gen mutasyonunun (p53 proteinini kodlayan gen) astrositik tümörler içinde en sık diffüz astrositomlarda saptanmış olması, p53 yolunun astrositom tümerigenezinde ilk adımlardan biri olduğunu göstermektedir.

INK4 (p16)- CDK4’ün (cyclin dependent kinase); retinoblastoma (Rb) proteininde fosforilasyon yapma durumuna göre, hücrenin G₁ fazından S fazına geçişi düzenlemektedir. Astrositomun, anaplastik astrositom ve sekonder glioblastoma multiformeye

transformasyonunda; INK4A (p16)-CDK4 -Rb yolunda hücre siklusunu kontrol eden genlerin LOH veya mutasyonu AA ve GBM de, düşük dereceli gliomalara göre daha fazla bulunmuştur. Bu transformasyonda saptanan kromozom anomalileri en fazla 9p, 17p, 13q, 19q ve 10q da bulunmuştur.

Kromozom 9p; p16 ve p15 proteinlerini kodlayan “cyclin-dependent kinase inhibitor 2A (CDKN 2A) ve “cyclin-dependent kinase inhibitor 2B (CDKN 2B) genlerini içermektedir. P16 proteinlerinin yokluğu veya mutant olması, p53’ün fonksiyon görmemesine neden olarak hücrenin aşırı proliferasyonuna neden olmaktadır. Ayrıca 9. kromozomun p kolu, CDKN 2A ile CDKN 2B arasındaki bölgede P14^{ARF} geni içermektedir. Bu genin homozigot delesyonu P14^{ARF}’in yokluğu ile sonlanır. P14^{ARF}’in kodladığı protein (p14^{ARF}), MDM2 proteinlerini (pMDM2) kontrol ederek p53’ün fonksiyon görmesini sağlar. Bu genin delesyonunda, p14^{ARF} olmadığından MDM2 proteinlerinin düzeyi artar. Bu da p53 ü bağlayarak p53 ün normal fonksiyonun bozar. Kromozom 9p de LOH ve p16 mutasyonun beraberce gerçekleşmesi, astrositomun değişiminde anaplazi derecesine göre artarak, GBM de % 57 düzeyine ulaşmaktadır.

Yukarıda değinildiği gibi TP53 (p53), 17p bölgesinde lokalizedir. Astrositom (GII) ve anaplastik astrositomda 17p/TP53 deki LOH veya mutasyon, glioblastomdan daha fazla bulunmuştur. Bu p53 ün, p16 ve p21 gibi tümör inhibitör proteinlerle harmonize çalışmasını engelleyerek daha malign formlara dönüşümünü açıklamaktadır. Çünkü p53 genindeki mutasyon sekonder GBM de %61.9 iken, primer GBM de sadece %20 olarak bulunmuştur.

Astrositom onkogenezi başlatan ve daha malign formlara dönüşümden sorumlu bir diğer gen ise retinoblastom (Rb) genidir. Retinoblastom geni 13q14 bölgesinde bulunmaktadır. Normalde, yabancı Rb geninin kodladığı Rb proteinleri (pRb), fosforlanarak hücre içi E2F proteini (pE2F) gibi transkripsiyonel faktörlerin artmasına neden olur. Normalde pE2F, Rb proteini bağlanarak hücrenin G₁ kontrol noktasında siklusu durdurur. Retinoblastom geninin yokluğu ve mutant olması durumunda, ya pRb fonksiyon görmeyecek veya pRb nin uygunsuz fosforlanması olacaktır. Bu durumda pRb ile pE2F birbirine bağlanamayacağından, hücrenin S fazına geçmesi gerekli E2F proteinleri gibi transkripsiyonel faktörlerin artmasına neden olur. Bu bölgedeki LOH, düşük dereceli astrositomda ~ %20, AA da ~%25 ve GBM de ~%35 bulunmuştur. Ancak Rb geninin mutasyonu çok düşük oranlarda bulunmuştur. Kromozom 13q bölgesindeki LOH ler primer glioblastomda düşük düzeylerde gözlenirken (%12), sekonder glioblastomda daha yüksek düzeyde gözlenmesi (%38), Rb geninin de gliomların malign formlara dönüşümünde olaya katıldığını göstermektedir.

Kromozom 19q da LOH daha sıklıkla oligodendrogliomda (%70) gözlenirken, düşük dereceli astrositomların, AA ve GBM ye dönüşümünde rol aldığı düşünülmektedir. Kromozom 19q da LOH; diffüz astrositomda ~ %15, AA da ~ %45 ve sekonder GBM de %54 gözlenirken, primer GBM de ancak %6 düzeyinde gözlenmiştir. Bu da, 19q da olan LOH nin düşük dereceli astrositomların malign formlara dönüşümünde rol aldığını önermektedir. Kromozom 19q kolunda BAX tümör baskılayıcı geni lokalizedir fakat bu gene ilişkin herhangi bir mutasyon rapor edilmemiştir.

Kromozom 10q23 bölgesinde lokalize olan PTEN geni tümör baskılayıcı bir genidir. Tümör değişiminde; 10q delesyonu ve PTEN mutasyonunun, p53 yolundaki değişiklikleri takiben devreye girdiği kabul edilmektedir. Kromozom 10q kolu, çok sayıda tümör baskılayıcı gen bulunduran bir bölgedir. Glioblastomda kromozom 10q kaybı ~%80 düzeyinde, PTEN geninin mutasyonu ise %20-30 arasında rapor edilmiştir. Ancak PTEN geni mutasyonu, primer GBM de (~%25), sekonder GBM ye göre (~%10) daha fazla sıklıkta bulunmuştur. Diğer taraftan primer GBM de 10. kromozomun q ve p kolunu içeren tam kaybına karşın, sekonder

glioblastomda 10q koluna sınırlı ve lokalize parsiyel kayıplar vardır. Bu veriler astrositomun daha malign formlara dönüşümünde PTEN geninin yanı sıra 10q da lokalize diğer tümör baskılayıcı gen delesyonlarının da rol aldığını göstermektedir.

“Deleted in colorectal cancer” (DCC) geni, nöral adezyon molekül ailesine bağlı bir tümör baskılayıcı gendir ve 18. kromozomda lokalizedir. İmmunohistokimyasal çalışmalarda, bu gene ait protein yokluğu astrositom (G II) de %7, sekonder glioblastomda %47 düzeyinde saptanırken, primer glioblastomda %25 düzeyinde saptanmıştır. Bu da DCC geninin inaktivasyonunun astrositom progresyonunda rol aldığını göstermektedir.

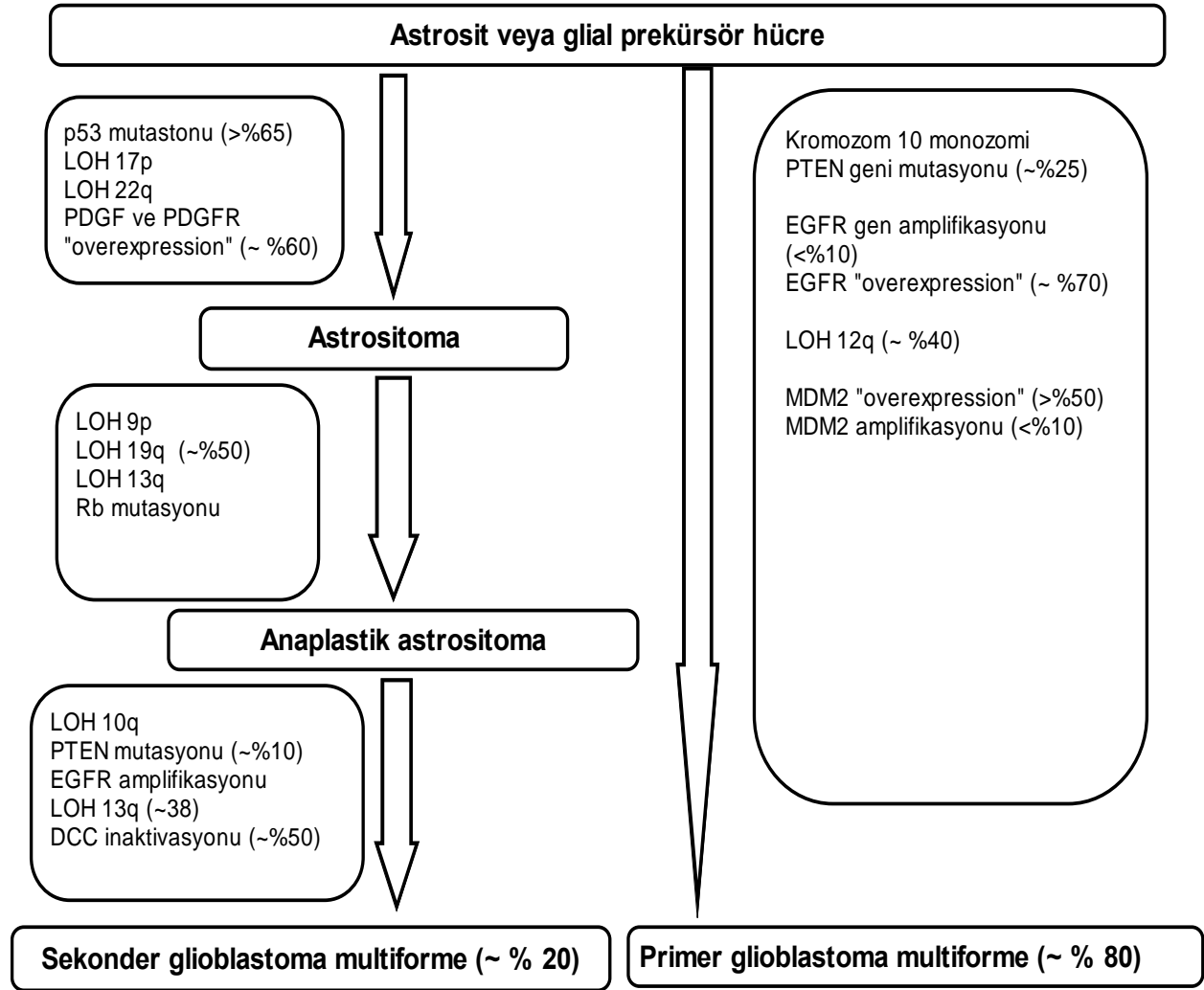
Astrositom (G II) de “in situ hybridization” çalışmaları ile kromozom 7 deki trizomi/polizominin, % 66 düzeyinde olduğu rapor edildi. Bilindiği gibi kromozom 7, “platelet derived growth factor-A” (PDGF-A) genini içermektedir. Öte yandan PDGF-B ise kromozom 22 de lokalize “cis” geni tarafından kodlanmaktadır. “Thyrosine kinase” reseptör ailesine bağlı olan “Platelet-derived growth factor receptors” (PDGFR), α ve β olmak üzere iki yapıda bulunmaktadır. PDGF lerin bu reseptörlere bağlanması, otokrin stimülasyon halkasını başlatmaktadır. PDGF yol açtığı otokrin stimülasyon, astrositler ve nöral progenitor hücrelerden düşük dereceli astrositom ve oligodendrogliom gelişimine neden olmaktadır. Düşük dereceli gliomların malign transformasyonundan önce gözlenen bu deneyim, düşük dereceli gliom gelişiminde ilk adımlardan biri kabul edilmektedir. PDGF ve PDGFR ekspresyonu; düşük dereceli astrositom, AA ve GBM lerde görülmesine rağmen, PDGF/PDGFR nin aşırı ekspresyonu ile p53 fonksiyon kaybının birlikteliğinin astrositom (G II) de daha fazla olarak gözlenmesi, PDGF/PDGFR ile p53 sinyal yolu arasında yakın bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Düşük dereceli gliomların daha malign formlara dönüşümünde PDGFR- α nın aşırı ekspresyonu en erken olaylardan biri kabul edilir. Bu nedenle PDGF/PDGFR lerde olan değişimler sekonder GBM gelişiminden sorumludur.

3. Primer glioblastoma multiforme

“Epidermal growth factor ” (EGF) ve “Epidermal growth factor receptors” (EGFR) sinyal yolu; direk malign gliom gelişimini başlatabilmektedir. EGF geni 4. kromozomda lokalize iken, EGFR geni 7q12 dedir. EGFR leri aynı PDGFR lerinde olduğu gibi “thyrosine kinase” reseptör ailesine bağlıdır. Biz kendi çalışmamızda, “comparative genomic hybridization” tekniği ile GBM lerde en sık karşılaşılan kromozom anomalisinin kromozom 7 de (%50) olduğunu ve kromozom 10 daki anomalilerin bunu takip ettiğini saptadık. Kromozom 7q12 de oturan EGFR geninin amplifikasyonu ve 10. kromozomda olan kayıplar, *de novo* olarak glial hücrelerden direk olarak malign transformasyonla - hızlı bir şekilde- malign glioma gelişimine neden olabilmektedir. EGFR amplifikasyonu primer glioblastomda ~ %70 iken, sekonder glioblastomda ~ %10 düzeyinde bulunmuştur.

MDM2 geni 12q13-14 kromozom bölgesinde lokalizedir. Buradan kodlanan MDM2 proteini (pMDM2), p53 e bağlanarak pMDM2-p53 oluşumuna neden olmaktadır. pMDM2-p53 kompleksi, p53 ün transkripsiyonel indüksiyonuna engel olarak G₁ kontrol noktasında hücrenin S fazına geçmesine neden olacaktır. Öte yandan, yabancı p53 düzeyi pMDM2 tarafından kontrol edilmektedir. Hücre içinde pMDM2, çekirdekteki p53’ün sitoplazmaya geçişine neden olur. Sitoplazmadaki “E3 ubiquitin ligase”, p53’ün parçalanmasını sağlamaktadır. Bu da p53 ün fonksiyon görmemesi ile sonlanır. İmmunohistokimyasal çalışmalarda, pMDM2 inin aşırı ekspresyonu primer GBM de %52, sekonder GBM de ise %11 bulunmuştur. Ancak MDM2 de gen amplifikasyonu ve p53 mutasyonu olmaksızın, MDM2 nin aşırı ekspresyonu sadece primer

glioblastomda saptanmıştır. Ayrıca kromozom 12q22-23 bölgesindeki LOH, glioblastomda %42 düzeyine kadar ulaşmaktadır. Bu bölge “apoptotic protease activating factör-1” (Apaf-1) i içermektedir. Bu bölgede olan kayıplar nedeniyle Apaf-1 in fonksiyon görmemesi sonucunda p53 ün neden olduğu apoptoz yolunun sonlanması ile gliom onkogenezi başlamaktadır. Kromozom 12q 22-23 bölgesindeki LOH nin, p53 gen mutasyonu ve EGFR gen amplifikasyonu ile beraber olmaması, astrositlerin direk ve hızlı malign transformasyonundan, yani primer glioblastomun gelişiminden sorumlu tutulmaktadır.



Astrositik tümörlerde moleküler değişim

4. Oligodendrogliom

Patologlar, oligodendrogliomun histolojik tanısında hala sorunlarla karşılaşmaktadırlar. Sorun tümörün astrositik prekürsör hücreden mi, yoksa oligodendroglial hücreden mi gelişmiş olduğunun ayırıcı tanısının her zaman yapılamamasından kaynaklanmaktadır. Son zamanlarda oligodendroglial hücre gelişimi (lineage) transkripsiyonel faktörleri Olig 1 ve Olig 2, oligodendrogliom için spesifik bulgular olarak bildirilmiştir. Tanının doğru konulmasında moleküler genetik bulgularından yararlanılmaktadır. Oligodendrogliomda en erken gözlenen kromozomal ve genetik değişiklikler 1p ve 19q da saptanmıştır. Oligodendrogliomda beraberce 1p ve 19q kolunda kayıpların olması dikkat çekicidir. Her iki kromozomda gözlenen bu kayıplar, olguların %80-90'ında bulunmuştur. Oligodendrogliomun anaplastik oligodendroglioma dönüşümünde, 1p ve 19q da gözlenen kayıplara ek olarak en sık 9p ve 10. kromozomda delasyonların eklenmesidir. Kromozom 9p ve 10q da gözlenen kayıplar; anaplastik oligodendrogliomda, oligodendrogliom (G II) den daha fazla saptanmıştır. Daha önce de belirtildiği gibi kromozom 9p kolu, CDKN 2A (p16 kodlar), CDKN 2B (p15'i kodlar) ve P14^{ARF} (p14^{ARF}) genini içermektedir. CDKN 2A ve CDKN 2B tümör baskılayıcı genler, CDK4 ve CDK6 gibi "cyclin dependent kinase" ların aktivitesini G₁ faz sonundaki kontrol noktasında denetler. Kromozom 1p ve 19q kolunda olan kayıplara ek olarak 9p da olan delesyonlar, anaplastik oligodendrogliomda % 62 dolayında saptanmıştır. Kromozom 9p deki kayıpların varlığı, histolojik olarak tümör nekrozu ve endotelial proliferasyonla uyumlu bulunmuştur. Ayrıca spesifik olarak CDKN 2A nın homozigot delesyonu, anaplastik oligodendrogliomların 1/3'ünde gözlenmiştir. Kromozom 1p ve kromozom 19q da kayıplar içeren oligodendrogliomların anaplastik oligodendroglioma dönüşümünde, P14^{ARF} genin metilasyonu (%69) sorumlu tutulmuştur.

Anaplastik oligodendrogliomlarda PTEN mutasyonu % 10 düzeyinde, 10q daki LOH ise %13-30 arasında bildirilmiştir. PTEN mutasyonu ve 10q daki LOH, daha çok 1p ve 19q kaybı göstermeyen spesmenlerde saptanmıştır. Ayrıca anaplastik oligodendrogliomda EGFR, PDGFR-A ve CDK4 genlerinin amplifikasyonu ancak ~%10 düzeyinde bildirilmiştir. İleri derecede malign oligodendrogliom, daha çok PDGFR-A nın amplifikasyonu ile uyumlu bulunmuştur.

5. Ependimom

Ependimom (G II) de, kromozom 22q daki kayıplar en fazla bildirilen kromozom anomalileridir. Bu bölgede bilindiği gibi NF2 tümör baskılayıcı geni oturmaktadır. Kromozom 22q daki LOH yetişkinlerde, çocuklardan daha sık rastlanmıştır. Kromozom 22 de olan kayıplar monozomi şeklinde olabildiği gibi 22q da parsiyel delesyon veya translokasyonlar halinde de olabilmektedir. Öte yandan NF2 genindeki mutasyon, spinal edendimomlarda daha yaygındır. Özellikle çocukluk çağı ependimomlarında gözlenen bir diğer kromozom anomalisi 6. kromozomda bildirilmiştir. Kromozom 6q kolundaki delesyonlar ependimomlarda sıklıkla izlenmektedir. Bunlara ek olarak, az oranda da olsa X kromozom anomalileri rapor edilmektedir. Kromozom 22q ve 6q da oturan tümör baskılayıcı genlerin kaybının özellikle çocukluk çağı edendimomlarının onkogenezinde rol aldığı düşünülmektedir. Ependimomun daha malign formlara dönüşüm göstermesinde genetik temel tam olarak aydınlatılmamıştır. Ancak, kromozom 7 de gözlenen kazanımlar, 10q ve 10p deki delesyonlar anaplastik ependimomda çok düşük oranlarda gözlenmiştir.

6. Sonuç

Sonuç olarak gliomların gelişiminde ve daha malign formlara dönüşümünde çok sayıda onkogen ve tümör baskılayıcı genin önemli roller üstlendiği çalışmalarla ortaya konmaktadır. Her genin mutasyonu ile ortaya çıkacak fonksiyon bozukluğunun açıklığa kavuşturulması, tedavide yeni yaklaşımlar getireceği açıktır. Ayrıca gliomların sınıflandırılmasında histolojik kriterler yanında moleküler kriterlerin de göz önüne alınması gerekmektedir.

Doç. Dr. Ramazan DURMAZ

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Nöroşirürji Anabilim Dalı

Eskişehir

NÖRO-ONKOLOJİ İLE İLGİLİ LİTERATÜRE TÜRK YAZARLARININ KATKILARI

Turkish authors' contribution to Neuro-oncology related literature

2004

Youmans Neurological Surgery

Keles GE, Aldape K, Berger MS: Low-grade gliomas: astrocytoma, oligodendroglioma, and mixed gliomas **in: Youmans Neurological Surgery, 5th edition** Winn HR (ed) Saunders, Philadelphia, PA, 2004, pp 950-968

Pediatric CNS Tumors

Keles GE, Banerjee A, Puri D, Berger MS: Supratentorial Gliomas **in: Pediatric CNS Tumors** Gupta N, Banerjee A, Haas-Kogan D (eds) Springer-Verlag, Berlin, Germany, 2004, pp 7-26

Journal of Neurosurgery

Keles GE, Lamborn KR, Chang SM, Prados MD, Berger MS: Volume of residual disease as a predictor of outcome in adult patients with recurrent supratentorial glioblastoma multiforme who are undergoing chemotherapy. **Journal of Neurosurgery**, 100:41-46, 2004 [\[MedLine-Abstract\]](#)

Keles GE, Lundin DA, Lamborn KR, Chang EF, Ojemann G, Berger MS: Intraoperative subcortical stimulation mapping for hemispheric perirolandic gliomas located within or adjacent to the descending motor pathways: evaluation of morbidity and assessment of functional outcome in 294 patients. **Journal of Neurosurgery**, 100:369-375, 2004 [\[MedLine-Abstract\]](#)

Burak Sade, M.D., Gerard Mohr, M.D., F.R.C.S.(C), Donatella Tampieri, M.D. and Arthur Rizzo, M.D., F.R.C.P.(C) Intracellular aneurysm and a growth hormone-secreting pituitary macroadenoma. Case report **J Neurosurg**, 2004 Mar;100(3):557-9. [\[MedLine-Abstract\]](#)

Journal of Neurosurgery (Spine)

Melike Mut, M.D., Oguz Cataltepe, M.D., Figen Soylemezoglu, M.D., Nejat Akalan, M.D., Ph.D. and Tuncalp Ozgen, M.D. Radiation-induced malignant triton tumor associated with severe spinal cord compression. Case report and review of the literature. **J.Neurosurg.** 2004 Mar;100(3 Suppl):298-302. [\[MedLine-Abstract\]](#)

Daryl R. Fourney, M.D., F.R.C.S.(C), Abdolreza Siadati, M.D., Janet M. Bruner, M.D., Ziya L. Gokaslan, M.D. and Laurence D. Rhines, M.D.: Giant cell ependymoma of the spinal cord. Case report and review of the literature. **J Neurosurg.** 2004 Jan;100(1 Suppl):75-9. [\[MedLine-Abstract\]](#)** Free ** Abstract: http://www.thejns-net.org/spine/issues/v100n1/abs/s1000075_fs.html

Tuncer Turhan, M.D., Kazim Oner, M.D., Taskin Yurtseven, M.D., Taner Akalin, M.D. and Izzet Ovul, M.D. : Spinal meningeal melanocytoma. Report of two cases and review of the literature. **J Neurosurg.** 2004 Mar;100(3 Suppl):287-90. [\[MedLine-Abstract\]](#)

Surgical Neurology

S. Inci, S. Gulsen, F. Soylemezoglu, T. Kansu, T. Ozgen : Intracavernous granular cell tumor **Surg Neurol.** 2004 Apr;61(4):384-90 [\[MedLine-Abstract\]](#)

Ture U, Pamir MN.: Small petrosal approach to the middle portion of the mediobasal temporal region: technical case report. **Surg Neurol.** 2004 Jan;61(1):60-7 [\[MedLine-Abstract\]](#)

Journal of Neuro-Oncology

Fazilet Kayaselçuk, Suzan Zorludemir, Nebil Bal, Bulent Erdogan, Seyda Erdogan, Tahsin Eрман : The Expression of Survivin and Ki-67 in Meningiomas: Correlation with Grade and Clinical Outcome. **J Neurooncol.** 2004 Mar-Apr;67(1-2):209-14. [\[MedLine-Abstract\]](#)

ABSTRACT

PDF

Neurosurgery

Ayhan Kocak, M.D.; Suleyman Rustu Caylı, M.D.; Kaya Sarac, M.D.; Nasuhi Engin Aydın, M.D.: Intraventricular Solitary Fibrous Tumor: An Unusual Tumor with Radiological, Ultrastructural, and Immunohistochemical Evaluation: Case Report **Neurosurgery** 2004 54 (1): pp. 213-217. 27 reference(s) [\[MedLine-Abstract\]](#)

Acta Neurochirurgica

Pamir MN, Kilic T, Ture U, Ozek MM.: Multimodality management of 26 skull-base chordomas with 4-year mean follow-up: experience at a single institution. **Acta Neurochir** (Wien). 2004 Apr;146(4):343-54. Epub 2004 Feb 16. [\[MedLine-Abstract\]](#)

Peker S, Kilic T, Sengoz M, Pamir MN.: Radiosurgical treatment of cavernous sinus cavernous haemangiomas. **Acta Neurochir** (Wien). 2004 Apr;146(4):337-41. Epub 2004 Feb 25. [\[MedLine-Abstract\]](#)

Neurosurgical Review

Arslantas A, Artan S, Oner U, Muslumanoglu H, Durmaz R, Cosan E, Atasoy MA, Basaran N, Tel E.: The importance of genomic copy number changes in the prognosis of glioblastoma multiforme. **Neurosurg Rev.** 2004 Jan;27(1):58-64. Epub 2003 Jul 04. [\[MedLine-Abstract\]](#)

Leuk Lymphoma

Hazar B, Paydas S, Zorludemir S, Sahin B, Tuncer I.: Prognostic significance of microvessel density and vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in non-Hodgkin's lymphoma. **Leuk Lymphoma**. 2003 Dec;44(12):2089-93. [\[MedLine-Abstract\]](#)

Journal of Neurological Sciences [Turkish]

C. Dinc, AC. Iplikcioglu, M. Cosar , M. Cakabay , A. Tufan: Intraventricular meningioma **J.Neurol.Sci.[Turk]** 2004 21(1): 47-52 [Abstract](#) [Full Text](#) [PDF](#) [PRINT](#)

E. Ozer , K. Yucesoy , G. Citak , M. Koyuncuoglu , MN. Arda: Initial presentation of prostatic adenocarcinoma after spinal anesthesia as a falxian mass **J.Neurol.Sci.[Turk]** 2004 21(1):53-56 [Abstract](#) [Full Text](#) [PDF](#) [PRINT](#)

2003

Journal of Neuro-Oncology

Colakoglu N, Demirtas E, Oktar N, Yuntem N, Islekel S, Ozdamar N.: Secretory meningiomas. *J Neurooncol* 2003 May;62(3):233-41 [\[MedLine-Abstract\]](#)

Prados MD, McDermott M, Chang SM, Wilson CB, Fick J, Culver KW, Van Gilder J, Keles GE, Spence A, Berger M.: Treatment of progressive or recurrent glioblastoma multiforme in adults with herpes simplex virus thymidine kinase gene vector-producer cells followed by intravenous ganciclovir administration: a phase I/II multi-institutional trial. *J.Neurooncol* 2003 Dec;65(3):269-278 [\[Medline-Abstract\]](#)

Neurologia Medico-Chirurgica (Tokyo)

Arslantas A., Artan S., Öner Ü., Durmaz R., Müslümanoğlu H., Atasoy MA., Başaran N., Tel E.: Detection of chromosomal imbalances in spinal meningiomas by comparative genomic hybridization. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2003 Jan;43(1):12-8 [\[MedLine-Abstract\]](#)

Acta Neurochirurgica

Kuzeyli K, Usul H, Cakir E, Caylan R, Rei A, Baykal S, Peksoylu B, Yazar U, Arslan E. Multifocal intradiploic cavernous hemangioma of the skull associated with nasal osteoma. *Acta Neurochir (Wien)*. 2003 Apr;145(4):323-6. [\[MedLine-Abstract\]](#)

Neurosurgery

Gonul E, Erdogan E, Duz B, Timurkaynak E. : Transmaxillary approach to the orbit: an anatomic study. *Neurosurgery*. 2003 Oct;53(4):935-42 [\[MedLine-Abstract\]](#)

Ture U, Seker A, Kurtkaya O, Pamir MN. : Internal carotid plexus schwannoma of the cavernous sinus: case report. *Neurosurgery*. 2003 Feb;52(2):435-8 [\[MedLine-Abstract\]](#)

Keles GE, Lamborn KR, Berger MS.: Coregistration accuracy and detection of brain shift using intraoperative sononavigation during resection of hemispheric tumors. *Neurosurgery*. 2003 Sep; 53(3): 556-562

Neuropathology

Reis A, Kuzeyli K, Cobanoglu U, Cakir E, Usul H, Sari A: Pilocytic astrocytoma of neurohypophysis. Case report. *Neuropathology*. 2003 23:214-8. [\[MedLine-Abstract\]](#)

Neurosurgical Review

Arslantas A, Artan S, Oner U, Muslumanoglu H, Durmaz R, Cosan E, Atasoy MA, Basaran N, Tel E. The importance of genomic copy number changes in the prognosis of glioblastoma multiforme. *Neurosurg. Rev. Neurosurg Rev*. 2003 Jul 4 [Epub ahead of print]. [\[MedLine-Abstract\]](#)

Colak A, Kutlay M, Kibici K, Demircan MN, Akin ON.: Two-staged operation on C2 neoplastic lesions: anterior excision and posterior stabilization. *Neurosurg Rev*. 2003 Dec 24 [Epub ahead of print] [\[MedLine-Abstract\]](#)

Minimally Invasive Neurosurgery

Erdogan E, Onguru O, Bulakbasi N, Baysefer A, Gezen F, Timurkaynak E. : Schwannoma of the lateral ventricle: eight-year follow-up and literature review. *Minim Invasive Neurosurg*. 2003 Feb;46(1):50-3. [\[MedLine-Abstract\]](#)

European Journal of Radiology

Ekinci G, Akpınar IN, Baltacıoğlu F, Erzen C, Kilic T, Elmaci I, Pamir N.: Early-postoperative magnetic resonance imaging in glial tumors: prediction of tumor regrowth and recurrence. *Eur J Radiol*. 2003 Feb;45(2):99-107. [\[MedLine-Abstract\]](#)

Australasian Radiology

Kuzeyli K, Cakir E, Karaarslan G, Usul H, Reis A, Baykal S, Dinc H, Sari A. Primary parenchymal cerebral cystic haemangiopericytoma: a 5-year follow up of disease progression. *Australas Radiol*. 2003 Mar;47(1):88-91. [\[MedLine-Abstract\]](#)

Clinical Neurology, Neurosurgery

Kocak Z, Celik Y, Uzal MC, Uygun K, Kaya M, Albayram S: Isolated bilateral sixth nerve palsy secondary to metastatic carcinoma: a case report with a review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg*. 2003 Dec;106(1):51-4. [\[MedLine-Abstract\]](#)

Journal of Clinical Neuroscience

Kuzeyli K, Cakir E, Usul H, Karaarslan G, Reis AK, Temiz C, Baykal S. Clear cell meningioma; Case report and literature review. *J Clin Neurosci*. 2003. Mar 10(2);264-266.

Journal of Neurological Sciences [Turkish]

Etus V, Ceylan S. Spinal cord teratoma associated with spinal dysraphism. An unclear pathogenesis. J. Neurol. Sci. [Turk]. 2003 20(1):46-50. [\[Abstract\]](#) [\[Free Full text\]](#) [\[Free PDF\]](#)

Oktar N. Nöroonkoloji-2 Cerrahi yaklaşım. [Book review] CBT. J. Neurol. Sci. [Turk]. 2003 20(1):68. [\[Free Full text\]](#) [\[Free PDF\]](#)

Cem Dinc, Sukru Ceyhan, A.Celal Iplikcioglu, Deniz Ozcan, Murat Cosar, C.Atilla Gokduman: Multifocal medulloblastoma J.Neurol. Sci [Turk] 2003 20(1):275-278 [\[Abstract\]](#) [\[Free Full text\]](#) [\[Free PDF\]](#)

Textbook of Neurological Surgery, Principles and Practice

Keles GE, Lieberman DM, Russo CL, Berger MS: Pediatric Temporal Lobe Tumors. Batjer H, Loftus C (eds), Vol 1 Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2003, pp 1014-1023

Binder D, Keles GE, Aldape K, Berger MS: Aggressive glial neoplasms. Batjer H, Loftus C (eds), Vol 2 Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2003, pp 1270-1280

Intensive Care in Neurosurgery

Lin G, Keles GE, Berger MS: Management of patients with brain tumors. Andrews BT (ed), Thieme Medical Publishers and American Association of Neurological Surgeons, New York, 2003, pp 197-205

Encyclopedia of the Neurological Sciences

Keles GE, Chang CJ, Berger MS: Brain Tumors, Clinical Manifestations and Treatment. Aminoff MJ, Daroff RB (eds), Academic Press / Elsevier Science, San Diego, CA, 2003, Vol1, pp466-469

Keles GE, Aldape K, Berger MS: Low-grade gliomas: astrocytoma, oligodendroglioma, and mixed gliomas **in: Youmans Neurological Surgery, 5th edition** Winn HR (ed) Saunders, Philadelphia, PA, 2004, pp 950-968

2002

Journal of Neuro-Oncology

Kayaselcuk F, Zorludemir , Gümürdülü D, Zeren H, Erman T: PCNA and Ki-67 in Central Nervous System Tumors: Correlation with the Histological Type and Grade. J Neurooncol 2002; 57(2):115-121 [\[MedLine-Abstract\]](#)

Dalbasti T, Oktar N, Cagli S, Ozdamar N.: Local interstitial chemotherapy with sustained release becladessine in de novo glioblastoma multiforme: a preliminary study. J Neurooncol 2002 Jan;56(2):167-74 [\[MedLine-Abstract\]](#)

Akman F, Cooper RA, Sen M, Tanriver Y, Kentli S.: Validation of the Medical Research Council and a newly developed prognostic index in patients with malignant glioma: how useful are prognostic indices in routine clinical practice? J Neurooncol. 2002 Aug;59(1):39-47. [\[MedLine-Abstract\]](#)

Neurooncology

Elmaci L, Kurtkaya-Yapicier O, Ekinici G, Sav A, Pamir MN, Vidal S, Kovacs K, Scheithauer BW.:Metastatic papillary craniopharyngioma: case study and study of tumor angiogenesis. *Neuro-oncol* 2002 Apr;4(2):123-8 [\[MedLine-Abstract\]](#)

Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis

Yakut T, Bekar A, Doygun M, Acar H, Egeli U, Ogul E.: Evaluation of relationship between chromosome 22 and p53 gene alterations and the subtype of meningiomas by the interphase-FISH technique. *Teratog Carcinog Mutagen* 2002;22(3):217-25 [\[MedLine-Abstract\]](#)

Neurosurgery

Kilic T, Bayri Y, Ozduman K, Acar M, Diren S, Kurtkaya O, Ekinici G, Bugra K, Sav A, Ozek M, Pamir N: Tenascin in Meningioma: Expression is correlated with anaplasia, vascular endothelial factor expression, and peritumoral edema but not with tumor border shape. *Neurosurgery*. 2002 Jul;51(1):183-92:[\[MedLine-Abstract\]](#)

Deniz L, Kilic T; Almaata I, Kurtkaya O, Sav A, Pamir N: Expression of growth factors and structural proteins in chordomas: Basic fibroblast growth factor, transforming growth factor A, and fibronectin are correlated with recurrence. *Neurosurgery*. 2002 Sep;51(3):753-60[\[MedLine-Abstract\]](#)

Acta Neurochirurgica

Elmaci I, Kurtkaya O, Ercan F, Tuncer N, Bakirci N, San T, Sav A, Pamir MN, Tanrisever E.: :The effects of quantum energy surgical device and of bipolar coagulation: a comparative experimental study. *Acta Neurochir (Wien)* 2002 Apr;144(4):377-83 [\[MedLine-Abstract\]](#)

Acta Neurologica Belgica

Arslantas A, Artan S, Oner U, Durmaz R, Muslumanoglu H, Atasoy MA, Basaran N, Tel E. Comparative genomic hybridization analysis of genomic alterations in benign, atypical and anaplastic meningiomas. *Acta Neurol Belg* 2002 Jun;102(2):53-62[\[MedLine-Abstract\]](#)

Brain Tumor Pathology

Kurtkaya-Yapicier O, Elmaci I, Boran B, Kilic T, Sav A, Pamir MN.:Dysembryoplastic neuroepithelial tumor of the midbrain tectum: a case report. *Brain Tumor Pathol*. 2002;19(2):97-100.[\[MedLine-Abstract\]](#)

Journal of Clinical Neurosciences

Kilic T; Ozduman K, Elmaci I, Sav A, Pamir NM: Effect of surgery on tumor progression and malignant degeneration in hemispheric diffuse low-grade astrocytomas. *J Clin Neurosci*. 2002 Sep;9(5):549-52. [\[MedLine-Abstract\]](#)

Ture U, Ozduman K, Elmaci I, Pamir MN. Infratentorial lateral supracerebellar approach for trochlear nerve schwannoma. *J Clin Neurosci*. 2002 Sep;9(5):595-8. [\[MedLine-Abstract\]](#)

Neuroradiology

Cihangiroglu M, Akfirat M, Yildirim H: CT and MRI findings of ameloblastoma in two cases. *Neuroradiology* 2002 44: 434-437 [\[MedLine-Abstract\]](#)

Baltacioglu F, Ekinçi G, Ture U, Sav A, Pamyr N, Erzen C.: MR imaging, CT, and angiography features of endolymphatic sac tumors: report of two cases. *Neuroradiology* 2002 Jan 44(1): 91-6 [\[MedLine-Abstract\]](#)

Ann Diag Pathol

Kayaselcuk F, Demirhan B, Kayaselcuk U, Ozerdem OR, Tuncer I.: Vimentin, smooth muscle actin, desmin, S-100 protein, p53, and estrogen receptor expression in elastofibroma and nodular fasciitis. *Ann Diagn Pathol* 2002 Apr;6(2):94-9 [\[Med-Line Abstract\]](#)

Leuk Lymphoma

Paydas S, Zorludemir S, Baslamisli F, Tuncer I.: Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in plasmacytoma.: *Leuk Lymphoma* 2002 Jan;43(1):139-43 [\[MedLine-Abstract\]](#)

Child's Nervous System

Berrak SG, Ozek MM, Canpolat C, Dagainar A, Sav A, El-Naggar A, Langford LA.: Association between DNA content and tumor suppressor gene expression and aggressiveness of atypical teratoid/rhabdoid tumors. *Childs Nerv Syst* 2002 Oct;18(9-10):485-91 [\[Med-Line Abstract\]](#)

Ozek MM, Ture U.: Surgical approach to thalamic tumors. *Childs Nerv Syst* 2002 Aug;18(8):450-6 [\[Med-Line Abstract\]](#)

Tohoku Journal of Experimental Medicine

Etus V, Kurtkaya O, Sav A, Ilbay K, Ceylan S.: Primary cerebral neuroblastoma: a case report and review. *Tohoku J Exp Med* 2002 May;197(1):55-65 [\[Med-Line Abstract\]](#)

Nitric Oxide

Dalbasti T, Cagli S, Kilinc E, Oktar N, Ozsoz M.: Online electrochemical monitoring of nitric oxide during photodynamic therapy. *Nitric Oxide* 2002 Dec;7(4):301-5 [\[Med-Line Abstract\]](#)

Advanced techniques in image-guided brain and spine surgery

Berger MS, Keles GE: Intraoperative image update by interface with ultrasound Ed. Germano IM Thieme New York, Stuttgart 2002 pp 141-145

Brain Cancer: American Cancer Society Atlas of Clinical Oncology

Keles GE, Sneed PK, Larson DA, Berger MS: Interstitial brachytherapy Ed. Prados M. BC Decker Inc. Hamilton, London, 2002 Chapter 8 pp157-166

Keles GE, Berger MS: Surgical considerations in childhood brain tumors Ed. Prados M. BC Decker Inc. Hamilton, London, 2002 Chapter 16 pp 303-320

Principi di Neuro-Oncologia

Keles GE, Berger MS: Mappaggio funzionale Ed(s) Bernstein M & Berger MS CIC edizioni Internazionali, Roma 2002 Capitolo 12 pp 136-141

Keles GE, Berger MS: Crisi convulsive associate ai tumori cerebrali Ed(s) Bernstein M & Berger MS CIC edizioni Internazionali, Roma 2002 Capitolo 46 pp 503-508

Turkish Neurosurgery

Dağçınar A, Özek MM, Karabağlı H, Kilic T, Elmacı İ, Sav A; Pamir MN: Tumors of the choroid plexus. Turk Neurosurg

Türk Nöroşirürji Dergisi

Kılıç T, Şeker A, Peker S, Şengöz M, Deyneli O, Akalın S, Pamir MN: Gamma-Knife ile tedavi edilmiş hipofiz adenom olgularının 1. yıl sonuçları. Türk Nöroşirürji D. 12:24-30, 2002

Oktar N. Nöro-Onkolojik cerrahide neler öğrenilmeli? Asistan eğitim izlencesi. Türk Nöroşirürji D. 12(1):85-88,2002

Erdoğan P, Dalgıç A, Tüzgen S, Çıplak N, Oral Z, Kuday C: Çocukluk çağı posterior fossa tümörleri:73 olgunun değerlendirilmesi. Türk Nöroşirürji D. 12(1):31-39,2002

Şen O, Kayaselçuk F, Zorludemir S, Aydın MV, Erdoğan B: Meningiomlarda histopatolojik tanının flovisitometri DNA analizi,PCNA ve Ki-67 ile korelasyonu. Türk Nöroşirürji D. 12(1):48-53,2002

Şimşek S, Seçkin H, Belen D, Ereku S.: Ollier hastalığına eşlik eden intrakranial glioma Türk Nöroşirürji D. 12(1):66-69, 2002

Bayar MA, Erdem Y, Öztürk K, Buharalı Z: Dev optik gliom:Olgu sunumu Türk Nöroşirürji D. 12(1):70-3,2002

NÖRO-ONKOLOJİ DERGİLERİ

Journal of NeuroOncology

J. NeuroOncol

En eski Nöro-onkoloji disiplinli dergi. AANS ve CNSin Tümör gruplarının resmi yayım organı. Şu anda editörü Joseph M. Piepmeyer M.D.

<http://www.wkap.nl/journalhome.htm/0167-594X>

NeuroOncology

Neurooncol

SNO'nun resmi yayım organı. Son olarak Dünya Nöro-onkoloji federasyonu da resmi bilimsel dergisi olarak seçti.

Yeni URL adresi: <http://neuro-oncology.mc.duke.edu>

Bu mecmuada bizim Nöro-onkoloji grubumuzun kuruluşu ile ilgili duyuru [aşağıda görüntülenmiştir] <http://pubcentral.scholarone.com/manuscripts/1410/Announce.pdf> adresinden görüntülenebilir.

TURKISH NEURO-ONCOLOGY GROUP

We are pleased to announce the formation of the Turkish Neuro-Oncology Group [TUR-NOG]. This group is an official group of the Turkish Neurosurgical Society. The Web site is located at <http://www.turnog.org>.

Executive Board:

President: Nezih Otkar M.D., Izmir noktara@med.ege.edu.tr

Secretary: Ahmet Colak M.D., Istanbul

Members: Turker Kilic M.D., Emin Ozyurt M.D., Zafer Berkman M.D.

E-group communication: turkish-neurooncology@eGroups.com

Prof. Nezih Otkar M.D.
noktar@med.ege.edu.tr

NÖRO-ONKOLOJİ GRUBU ÜYELİK FORMU

TÜRK NÖROŞİRÜRJİ DERNEĞİ

NÖRO-ONKOLOJİ GRUBUNA UYE OLMAK İSTİYORUM

AD, SOYAD	
TND ÜYESİYİM	<input type="checkbox"/> EVET <input type="checkbox"/> HAYIR
NÖROŞİRÜRJİDE UZMANLIK YILIM	
NÖROŞİRÜRJİ DIŞI UZMANIM (belirtiniz)	<input type="checkbox"/> NÖROPATOLOG <input type="checkbox"/> MOLEKÜLER BİYOLOG <input type="checkbox"/> RADYASYON ONKOLOG <input type="checkbox"/> TIBBİ ONKOLOG <input type="checkbox"/> TIBBİ BİYOLOG <input type="checkbox"/> Diğer(Lütfen belirtiniz.....)
CALIŞTIĞIM KURUM VE ADRESİ	
TELEFON (iş) (mua)	İş: Mua:
TELEFON (Cep)	

FAKS	
e-mail	
MAZERET GÖSTERMEDEN 2 GRUP TOPLANTISINA KATILMADIĞIM TAKTİRDE GRUP ÜYELİĞİNDEN ÇIKARTILMAYI KABUL EDİYORUM	<input type="checkbox"/> EVET
TARİH	
İMZA	

KISA ÖZ GEÇMİŞİM [C.V.] ve Nöro-Onkolojide özellikle ilgi duyduğum konular ekte [C.V.] ve Nöro-Onkolojide özellikle ilgi duyduğum (arka sayfada) belirtilmiştir.

İletişim için e-mail	Turkish-neurooncology@yahoogroups.com
İletişim için WEB adresi	http://groups.yahoo.com/group/turkish-neurooncology

NÖRO-ONKOLOJİ KONGRE TAKVİMİ

Invitation to EANO IV & World Federation of Neuro-Oncology 2005

- **Second quadrennial meeting of the World Federation of NeuroOncology / EANO VI**
June 2005 Edinburgh, United Kingdom

The first announcement will become available in August 2003

Conference secretariat:

EANO VI
Federation of European Cancer Societies
Avenue E. Mounier 83, B-1200
Brussels
Tel.: +32 (0)2 775 02 01
Fax.: +32 (0)2 775 02 00
e-mail: EANO6@fecs.be

Conference venue

Edinburgh International
Conference Centre
The Exchange
Edinburgh EH3 8EE
United Kingdom
www.eicc.co.uk

Local organiser: R. Grant