Yüksek Gradlı Glial Tümörlerde Yerleşim Yeri ile Rezidü Oranlarının Retrospektif Analizi

Retrospective Analysis of Tumor Location with Residue Rates in High Grade Glial Tumors

İD Mehmet Hakan Seyithanoğlu, İD Tolga Turan Dündar, İD Serkan Kitiş, İD Anas Abdallah, İD Erdinç Özek, İD Meliha Gündoğ Papaker

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Glioblastoma en sık görülen ve agresif seyreden primer beyin tümörüdür. Tümör yerleşim yeri, yaş ve cinsiyet önemli prognostik faktörlerdir. Ameliyat öncesi magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ödem, periventriküler tutulum, korpus kallozum tutulumu, bilateral lokalizasyon cerrahi sonuç hakkında ön bilgi verir. Biz bu çalışmada; kliniğimizde glioblastoma tanısı ile tedavi edilen hastalarımızın demografik verilerini retrospektif olarak inceleyerek rezidü oranları ile karşılaştırmayı amaçladık.

Yöntem: Son iki yıl süresince, kliniğimizde yüksek dereceli glial tümör tanısıyla tedavi gören 99 hastanın tümör yerleşim yeri, yaş ve cinsiyet kayıtları incelendi. Cerrahi sonrası ilk 24 saatte kontrastlı MRI inceleme ile rezidü varlığı araştırıldı. Leksell Gamma Plan versiyon 10.1 programı ile ameliyat öncesi tümör hacmi ile ve ameliyat sonrası rezidü hacmi hesaplandı. Veriler, Ki-Kare testi kullanılarak Spss-24.0 programı ile analiz edildi.

Bulgular: Toplam 99 glioblastom tanılı hastada, erkek ve kadın cinsiyet oranı 2/1 bulundu. Ortalama yaş 54.37 (min=18, maks=88 StD=15.08) bulundu. MRI incelemede, tümör yerleşim yeri frontal ve temporal loblarda daha sık olduğu görüldü. Vakaların 55'inde total rezeksiyon (rezidü yok), 38' inde %10 altında rezidü, 6'sında %10 üzerinde rezidüel kitle bulundu. Tümör yerleşim yeri ile ameliyat sonrası rezidü oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı (p= 0.562).

Sonuç: Glioblastomalardaki cerrahi tedavi hedefi, en az nörolojik kayıp ile mümkün olabilecek en geniş tümör rezeksiyonudur. Günümüzde bir çok klinikte kullanılan gelişmiş görüntüleme teknikleri ve geniş cerrahi imkanlar, yeni prognostik belirteçlerin gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Glioblastoma, magnetik rezonans görüntüleme, prognoz, rezidüel kitle

Abstract

Introduction: Glioblastoma is the most commonly seen and quite an aggressive type of primary brain tumor. Location of the tumor, age and sex are important prognostic factors. In this study, we aimed at presenting the retrospective data concerning cases with glioblastoma that were monitored location of glioblastoma and calculated residue of tumor tissue at our clinic.

Method: Within the last two years, tumor location, age and sex distributions and residue presence in control MRI of 99 patients treated at our clinic with a high grade glial tumor diagnosis were examined retrospectively. Variable included in the analysis were demographic data and residue presence on the control MRI within 24 hours. Chi square test were used for comparisons. The data were analysed via the program Spss-24.0.

Results: Of a total of 99 glioblastomas, sex ratio was 2:1 male:female, average age of the patients was 54±37 (min=18, max=88 StD=15.08) with range of 18 to 88 years old. In MRI, tumor location was identified frontal and temporal lobes with maximal percentile. In 55 of the cases total resection was seen in 38 of the cases residue under 10% was seen and in 6 of the cases residual mass over 10% was seen. Relationship of tumor location with residual mass was not statistically significant (p= 0.562).

Conclusion: The aim of neurosurgery in glioblastomas is surgical excision to remove as much as the tumor as possible resection with minimal neurological deficit. Preoperative characterization of the tumor through current imaging methods makes significant contribution to mortality and morbidity. New prognostic parameters are needed by improved to based on new surgical approaches and imaging techniques.

Keywords: Glioblastoma, glioma, magnetic resonance imaging, prognosis, residual mass

Giriş

Beynin primer malign tümörlerinin yaklaşık %80'ini oluşturan ve en sık görülen tümörler yüksek gradlı gliomlardır (1,2). Temel hücre tipi ve farklılaşma şekline ek olarak immünolojik profilleri Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ-WHO 2016) sınıflama sistemini oluşturmaktadır. Bunlar içinde en agresif olan ve en sık görülen glioma, grad IV glioblastomadır. Erkeklerde kadınlardan daha fazla görülür fakat etyolojisi bilinmemektedir. Nöroşirürjikal rezeksiyon, radyoterapi ve kemoterapi güncel standart tedavidir. Tüm gelişmiş tedavi kombinasyonlarına rağmen ortalama sağ kalım süresi 15 aydan azdır. Ameliyat öncesi hastanın yaşı, tümör yerleşim yeri prognozu belirleyen güncel faktörlerden bazılarıdır. Yetişkin yaş guruplarında, yüksek gradlı glial tümör görülme sıklığı artmaktadır (3,4,5). İleri yaş özellikle 70 yaş üstü kötü prognoz belirtisi olarak görülür. İşlevsel olarak elagans bölge olarak tanımlanan, hasarlandığı zaman ciddi nörolojik kayba yol açan beyin alanları mevcuttur. Bu bölgelere cerrahi olarak yaklaşımı sınırlandıran faktör nörolojik kaybın büyüklüğüdür. Glial tümörlerde güvenli total rezeksiyon cerrahi amaçtır ve rezeksiyon miktarı prognozu belirleyen en önemli faktörlerdendir (6,7,8). Biz çalışmamızda son 2 yıl içinde kliniğimizde glioblastoma nedeni ile tedavi gören 99 hastanın, tümör yerleşim yerinin ameliyat sonrası rezidü oranına etkisini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Methodlar

Üniversite hastanesi girişimsel olmayan çalışmalar etik kurulundan retrospektif çalışma için onay alındı.(14/159) Çalışma tedavi gören hastalarda herhangi bir risk teşkil etmeyecek şekilde planlandı. Kliniğimize Ocak 2016 ile ocak 2018 tarihleri arasında başvuran grad IV glioblastoma tanılı 99 hastanın verileri geriye dönük olarak incelendi. Navigasyon aracılığı ile iğne biopsisi veya eksizyonel biyopsi alınan hastalar listeye alınmadı. Dünya Sağlık Örgütü grad I-II-II gliomalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların cinsiyeti, başvuru yaşı kaydedildi. (tablo1)Leksell Gamma Plan versiyon 10.1 (Treatment planning software for Leksell Gamma Knife® Perfexion™,Stocholm) programı ile başvuru anındaki tümör

Tablo1. Glioblastomalı hastaların yaş – cinsiyet dağılımı				
erkek		cinsiyet		Total
		kadın		
yas	18-30	5	2	7
	31-50	16	14	30
	51-60	17	6	23
	61-88	22	17	39
Total		60	39	99

hacmi ve ameliyat sonrası rezidü hacimleri hesaplandı (Resim1A-1B).

İstatistiksel Analiz

SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) yazılım 24.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) istatistik programı ile Ki Kare Bağımlılık Testi (p değeri <0.005) kullanılarak analiz yapıldı.

Bulgular

60 erkek (%60.6), 39 kadın (%39.4) olan hastaların, yaş ortalaması 54.37(min=18,maks=88 ±15.08) bulundu (Tablo1) Magnetik Rezonans görüntüleme (MRG) tümör yerleşim yeri, sağ frontal lob 16 (%16.2), sol temporal lob 10 (%10.1), sol oksipitotemporal 2 (%2), sağ paryetookspital 4(%4.0), sol paryetal 6 (%6.1), bifrontal 2 (%2), sağ paryetal 8(%8.1) sağ oksipitotemporal 1(%1), sağ temporal 12 (%12.1), sağ oksipital 5 (%5.1), sağfrontotemporoparyetal 2 (%2), sol frontal 15 (%15.2), sol frontotemporal 4 (%4), sol oksipital 6 (%6.1), sol temporoparyetal 4 (%4) olarak bulundu (Tablo2, Grafik 1) (Vakaların 55' inde total rezeksiyon (%55.6), 38' inde (%38.4) %10 altında rezidü, 6'sında (%6.1) %10 üzerinde rezidüel kitle bulundu (Grafik 3). Glioblastoma, literatürde görülme yaş ortalaması 54-60, bizim çalışmamızda 55 bulundu. Erkek cinsiyette görülme sıklığı literatüre paralel idi. Yerleşim yeri olarak literatür de en sık tutulum yeri olarak gösterilen frontal lob bizim çalışmamızda da

Tablo 2. Tedavi öncesi, kontrastlı MRG incelemede tümör yerleşim bölgeleri

Yerleşim Yeri	Sayı	%
Sağ frontal	16	16,2
Sol temporal	10	10,1
Sol oksipitotemporal	2	2,0
Sağ parietookspital	4	4,0
Sol paryetal	6	6,1
Suprasellar	1	1,0
Sol temporookspital	1	1,0
Bifrontal	2	2,0
Sağ parietal	8	8,1
Sağ oksipitotemporal	1	1,0
Sağ temporal	12	12,1
Sağ oksipital	5	5,1
Sağ frontotemporoparietal	2	2,0
Sol frontal	15	15,2
Sağ frontotemporal	2	2,0
Sol Oksipital	6	6,1
Sol frontotemporal	2	2,0
Sol temporoparietal	4	4,0
Total	99	100,0

en sık yerleşim yeri olarak ortaya konuldu. Tümör yerleşim yeri ve ameliyat sonrası rezidü oranları arasında istatistiksel anlamlı bağımlılık bulunmadı ($p=0.562$). (Tablo 3) Bu sonuç literatür ile uyumsuz bulundu.

Grafik 1. Tedavi öncesi, kontrastlı MRG incelemede tümör yerleşim bölgelerinin sıklığı

Resim 1. Leksell Gamma Plan versiyon 10.1 (Treatment planning software for Leksell Gamma Knife® Perfexion™) programı ile tümör (1A) ve rezidü (1B) hacimlerinin hyperthyroidism, TCT: Thyroid cancer treatment

Tartışma

Glioblastoma değişik basamaklarda malign hücre proliferasyonu, aberant yapı ve fonksiyonda neovaskülarizasyon, çeşitli derecede infiltrasyon ve tedavi direnci ile karakterizedir. Günümüzde glial tümör, glioma, beyin tümörü alternatif olarak birbirleri yerine kullanılabilmektedir (9). Glioblastomalı hastaların sağ kalım süresini öngören birçok prognostik faktör tanımlanmıştır. Bunlar; hastanın tanı anındaki yaşı, preopeatif performans skoru (özellikle karnofsky performans skoru), tümör yerleşim yeri, preoperatif MR görüntülemeye tümörün karakteristik özellikleri, rekürren tümör için reoperasyon öyküsü, radyo veya kemoterapi olarak sayılabilir. Bu faktörler birbirleri ile bağlantılıdır. Teknolojik gelişmelere rağmen, uzun yıllardır literatürde yaş, yerleşim yeri ve cerrahi miktarı majör prognostik faktörler olarak yerini korumaktadırlar (10,11).

Yaş, glioblastomalarda yaş önemli bir prognostik faktördür (12). Çalışmamızda, ortalama başvuru yaşı 55 bulundu. Literatürde bu ortalama pik insidans yaşı 54-60'dır (6,13). Bu bulgumuz literatür ile uyumlu idi. Bir çok çalışmada, yaş arttıkça ortalama yaşam süresinin kıaldığı gösterilmiştir. Tanı sonrası 18 aylık yaşam süresinin 40 yaş altında %60 ve 60 yaş üstünde ise %8 olarak bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada 65 yaş ve üstü grupta 2 yıllık sağ kalım yalnızca %2 iken, 45 yaş ve altı grupta %30 olduğu gösterilmiştir. Cinsiyet, tüm glial tümörlerde erkeklerde görülme sıklığı kadınlardan daha fazladır. Çalışmamızda erkek cinsiyet ağırlıkta idi. Fakat, cinsiyetin prognoza etkisi kanıtlanmamıştır. Bir prognostik faktör olarak kabul edilmez (12,14,15). Nöro-görüntülemeye lezyonun yerleşim yeri en önemli prognostik faktördür. (23) Bu amaçla, MRG klinik uygulamada ilk başvurulacak yöntemdir. Lezyonun şeklini, hacmini, karakteristik özelliklerini ortaya koyarak cerrahi tedaviye yol gösterir. Perfüzyon ağırlıklı MR görüntüleme (PW-MR) tekniği, dinamik kontrastlı MR (DCE-MR) ve dinamik kontrastlı duyarlılık ağırlıklı MR (DSC-MR) teknikleri ile hem tümöral dokunun detaylı gösterilmesi hem de cerrahi rezeksiyon sınırlarının ameliyat öncesinde belirlenmesinde büyük rol oynar (16,17). (Resim 2) MRG ile üç boyutlu volümetrik analizinin yapıldığı üç farklı çalışmada, gross-total tümör rezeksiyonunun (>%98 tümör dokusu çıkarılması), subtotal rezeksiyona (%50-98 tümör dokusu çıkarılması) göre ortalama yaşam süresini 2-8 ay arttırdığı bildirilmiştir (18). Diğer yandan, rezeksiyon oranı ile ortalama sağ kalım süresi arasında her zaman korelasyon olmadığını ortaya koyan az sayıda çalışma vardır. Dolayısı ile geniş kapsamlı ve homogenize edilmiş çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır (19). Talamik bölge veya beyin sapı gliomları gibi derin bölge tümörlerinde prognoz oldukça kötüdür. Komşuluklarındaki nükleuslara baskı etkisi ve cerrahi olarak ulaşım zorluğu kötü prognozların nedenlerindendir.

Resim 2. T1 –ağırlıklı (A), T1- ağırlıklı koronal, Gadolinium ile tümör kontrastlanması (B) ve T1-ağırlıklı sagittal, Gadolinium ile tümör kontrastlanması (C)

Tablo 3. Kontrastlı ve Perfüzyon MRG incelemede tümör rezidü oranlarının yerleşim bölgelerine göre dağılımı

		rezidü			Total
		%10 altında rezidü	%10 dan fazla rezidü		
yerleşim yeri	sağ frontal	10	5	1	16
	Sol.Temporal	6	3	1	10
	Sol Oksipitotemporal	0	2	0	2
	Sağ Parietooksipital	1	3	0	4
	Sol parietal	5	1	0	6
	Supresellar	0	1	0	1
	Sol Temporooksipital	1	0	0	1
	Bifrontal	1	1	0	2
	sağ parietal	5	3	0	8
	sağ oksipitotemporal	0	1	0	1
	sağ temporal	7	3	2	12
	sağ oksipital	5	0	0	5
	sağ frontotemporoparietal	0	2	0	2
	sol frontal	7	7	1	15
	sol frontotemporal	2	0	0	2
	sol oksipital	4	2	0	6
	sol frontotemporal	0	2	0	2
	sol temporoparietal	1	2	1	4
Total		55	38	6	99

Kraniyal nükleuslar veya kortikospinal, kortiko-kortikal gibi hassas yapılar cerrahi ulaşımı sınırlar. Bu yapılarda oluşacak hasar bir çok nörolojik kayıplara sebep olabilir. Diğer yandan cerrahi rezeksiyon büyüklüğü prognoza etki eden bağımsız bir faktördür. Birçok çalışmada rezekte edilen tümör volümü ile prognoz arasında korelasyon gösterilmiştir. Hassas yapılar dikkate

Grafik 2. Rezidü oranları ile tümör yerleşim yerleri arasındaki bağlantının gösterilmesi.

Grafik 3. Ameliyat sonrası ilk 24 saat içinde çekilen kontrastlı MRG 'de rezidü oranları. Vakaların %55.6 'sında total rezeksiyon, %38.4' ünde %10 altında rezidü, %6.1'inde %10 üzerinde rezidüel kitle bulundu.

Tablo 4. Ki-kare testi ile istatistiksel analiz sonucu

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	32,085a	34	,562
Likelihood Ratio	37,528	34	,311
Linear-by-Linear Association	,009	1	,926
N of Valid Cases	99		

a. 48 cells (88,9%) have expected count less than 5. The minimum expected count is,06.

alınarak yapılabilecek en geniş rezeksiyon amaçlarıdır.(7,8). Ameliyat öncesi planlamalarda kullanılan MR-Traktografi,MR-perfüzyon gibi modaliteler, rezeksiyon alanının önceden belirlenmesine dolayısı ile morbidite ve prognoza anlamlı katkı sağlarlar. Ameliyat esnasında kullanılan nöronavigasyon veya nöroendoskop cihazları ise lezyona en uygun yoldan ulaşılmasını sağlarlar. Böylelikle elegans alanların en az hasarı amaçlanır. Bu ve benzeri gelişmiş teknolojiler bir çok kliniklerde kullanılmasına rağmen, bunlarla alakalı yeni prognostik faktörler literatürde çok fazla yer almamaktadır.(20,21) Bizde çalışmamızda en önemli prognostik faktör olan tümör yerleşim yerinin, rezidü oranları ile ilişkisini araştırdık. Çalışmamızda tümör yerleşim yeri ve rezidü arasında ilişki bulunmadı. Tıbbi ekipmanlardaki teknolojik gelişmelerin, özellikle elegans bölgelerdeki rezidü oranlarını azalttığını düşünmekteyiz.. Bu durum literatüre uyumsuz bulundu. Bunun sebeplerinden birincisi ameliyat öncesi ve esnasında kullandığımız nöronavigasyon, intraoperatif ultrason veya ultrasonik aspiratör gibi gelişmiş cerrahi ekipmandır. Böylelikle bu bölgelere güvenli cerrahi yaklaşım ve maksimal rezeksiyon mümkün olmaktadır. Diğer bir sebep ise çalışmamıza elegans bölgelere nöronavigasyon ile biyopsi yapılan hastaların dahil edilmemesidir.

Sonuç

Glioblastoma tanılı hastaların tanı anından itibaren sağ kalımı ön gören kriterlerde uzun süredir değişiklik yoktur. Pre ve postoperatif görüntüleme yöntemlerinin analizleri ile birlikte moleküler incelemeleri içeren yeni prognostik belirteçlere ihtiyaç vardır. Kliniklerin standart zamanlarda uyguladıkları verilerinin değerlendirilmesi yeni prognostik faktörlerin ortaya konulmasına önemli bir katkı sağlayacaktır.

Referanslar

- Glaser T, Han I, Wu L, Zeng X. Targeted Nanotechnology in Glioblastoma Multiforme. *Frontiers in Pharmacology*. 2017; 8:166-180.
- Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro Oncol*.2012; 14:1-49.
- Fyllingen EH, Hansen T, Jakola AS, Håberg AK, Salvesen Ø, Solheim O. Does Risk of Brain Cancer Increase with Intracranial Volume? A Population-Based Case-Control Study. *Neuro Oncol*. 2018 doi: 10.1093/neuonc/noy043.
- Petr J, Platzeck I, Hofheinz F, Mutsaerts HJMM, Asllani I, van Osch MJP, Seidlitz A, Krukowski P, Gommlich A, Beuthien-Baumann B, Jentsch C, Maus J, Troost EGC, Baumann M, Krause M, van den Hoff J. Photon vs. proton radiochemotherapy: Effects on brain tissue volume and perfusion. *Radiother Oncol*. 2018;167-8140(18)30018-5. doi: 10.1016/j.radonc.2017.11.033.
- Raysi DS, De PD, Marzi S, et al. Survival prognostic factors in patients with glioblastoma: our experience. *J Neurosurg Sci* 2012;56:239-45.
- Alvarez de Eulate-Beramendi S, Alvarez-Vega MA, Balbin M, Sanchez-Pitiot A, VallinaAlvarez A, Martino-Gonzalez J Prognostic factors and survival study in high-grade glioma in the elderly. *Br J Neurosurg*. 2016 ;30(3):330-336. doi:10.3109/02688697.2016.1139049 3.
- Rozumenko A, Kliuchka V, Rozumenko V, Semenova V, Kolesnyk S, Fedorenko Z. Image-guided resection of glioblastoma in eloquent brain areas facilitated by laser surface thermal therapy: clinical outcomes and long-term results. *Neurosurg Rev*. 2018 Oct;41(4):1045-1052. doi: 10.1007/s10143-018-0948-y. Epub 2018 Jan 22.
- Mu L, Wang Y, Wang Y, Zhang H, Shang D, Tan F, Li Y, Chen X. Tumor Location and Survival Outcomes in Adult Patients with Supratentorial Glioblastoma by Levels of Toll-Like Receptor 9 Expression. *World Neurosurg*. 2017 Jan;97:279-283. doi: 10.1016/j.wneu.2016.10.015. Epub 2016 Oct 12.
- Pastrana E, Silva-Vargas V, Doetsch F: "Eyes wide open: a critical review of sphere-formation as an assay for stem cells," *Cell Stem Cell*. 2011; 8(5): 486-498.
- Alifireris C, Trafalis DT. *Pharmacol Ther. Glioblastoma multiforme: pathogenesis and treatment*. 2015;152:63-82.
- Motiei-Langroudi R, Sadeghian H, M Mohammadi A. Subtotal Resection of a Thalamic Glioblastoma Multiforme through Transsylvian Approach. *Cureus*. 2017 Sep 7;9(9)
- Schwartzbaum JA1, Fisher JL, Aldape KD, Wrensch M. Epidemiology and molecular pathology of glioma. *Nat Clin Pract Neurol*. 2006 ;2(9):494-503.
- The treatment of brain stem and thalamic gliomas with 78 Gy of hyperfractionated radiation therapy. Prados MD, Wara WM, Edwards MS, et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;32:85-91. [PubMed]
- Sarıca FB, Yademir F, Cekinmez M, Kardeş Ö,Tufan K, Topkan E, Mertsoylu H, Antinkaya TA, Yıldırım BA, Antinörs MN. "Yeni Tanı Almış Glioblastoma Hastalarında Temozolomid ile Yapılan Konkomitan Terapi ve Nüks Glioblastoma Olgularında Uygulanan Bevacizumab ve İrinotecan Antianjiyojenik Kombinasyon Terapisi Etkinliği: 10 Yıllık Tedavi Sonuçları" *Türk Nöroşirürji Dergisi*.2015 (26)1 : 19-30.
- Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010-2014. *Neuro-oncology*. 2017;19 :1- 88.
- Zhang J, Liu H, Tong H1, Wang S, Yang Y, Liu G, Zhang W. Clinical Applications of Contrast-Enhanced Perfusion MRI Techniques in Gliomas: Recent Advances and Current Challenges. *Contrast Media Mol Imaging*. 2017 Mar 20;2017:7064120. doi: 10.1155/2017/7064120.
- J.M.Lem´ee,A.Clavreul,andP.Menei,"Intratumoral heterogeneity in glioblastoma:don't forget the peritumoral brain zone," *Neuro-Oncology*. 2015; 17(10) :1322-1332.
- Wen PY, Reardon DA. "Neuro-oncology in 2015: progress in glioma diagnosis, classification and treatment," *Nature Reviews Neurology*, 2016;12(2): 69-70.
- Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, GokaslanZL, Shi W, DeMonte F, Lang FF, McCutcheon IE, Hassenbusch SJ, Holland E, Hess K, Michael C, Miller D, Sawaya R. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma

- multiforme: Prognosis, extent of resection, and survival. *Journal of Neurosurgery*.2001; 95(2): 190-8.
20. Bleeker FE, Lamba S, Leenstra S, Troost D, Hulsebos T, Vandertop WP, Frattini M, Molinari F, Knowles M, Cerrato A, Rodolfo M, Scarpa A, Felicioni L, Buttitta F, Malatesta S, Marchetti A, Bardelli A. IDH1 mutations at residue p.R132 (IDH1(R132)) occur frequently in high-grade gliomas but not in other solid tumors. *Hum Mutat*. 2009 Jan;30(1):7-11
21. Thalamic astrocytomas: surgical anatomy and results of a pilot series using maximum microsurgical removal. Steiger HJ, Götz C, Schmid-Elsaesser R, et al. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11214625>. *Acta Neurochir (Wien)* 2000;142:1327–1336.