

T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

DÜŞÜK DERECELİ GLİAL TÜMÖRLERDE
TEDAVİ SONUÇLARI VE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

UZMANLIK TEZİ
DR.HATİCE ÖNDER

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ERAY KARAHACIOĞLU

ANKARA
HAZİRAN 2013

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasında, başta tez hocam ve Anabilim Dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Eray Karahacıoğlu'na olmak üzere, asistanlık eğitimim boyunca hem mesleki hem de hayat tecrübelerinden faydalandığım çok değerli hocalarıma, eğitim hayatım boyunca iyi bir çalışma ekibi olup hayatımı kolaylaştıran asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin tüm çalışanlarına, desteklerini hayatımın her anında yanımda hissettiğim aileme ve hayatımdaki varlığından dolayı kendimi hep şanslı hissettiğim eşime tüm içtenliğimle teşekkürü borç bilirim.

KISALTMALAR

GTR: Gros total rezeksiyon

STR: Subtotal rezeksiyon

PR: Parsiyel rezeksiyon

Bx: Biyopsi

RT: Radyoterapi

EORTC: European Organization for Research on Treatment of Cancer

GSK: Genel sağ kalım

PSK: Progresyonsuz sağ kalım

Gy: Gray

cm: Santimetre

BOS: Beyin omurilik sıvısı

SSS: Santral sinir sistemi

MR: Manyetik rezonans

PET BT: Pozitron Emisyon Tomografi + Bilgisayarlı Tomografi

AJCC: The American Joint Commmittee on Cancer

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

RTOG: Radiation Therapy Oncology Group

NCCTG: North Central Cancer Treatment Group

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

PCV: Procarbazine, carmustine, vincristine

MRC: Medical Research Council

SPSS: Statistical Package For Social Sciences

KT: Kemoterapi

ŞEKİLLER

Şekil 1: Beyin anatomisi.....	5
Şekil 2: Homunkulus.....	5
Şekil 3: Beyin fonksiyonel anatomisi.....	7
Şekil 4: Grade 2 astrositom Postgadolinyum T1 ağırlıklı (A),T2 ağırlıklı (B) görüntü.....	12
Şekil 5(A): Tüm hastalarda GSK.....	31
Şekil 5(B): Tüm hastalarda PSK.....	32
Şekil 6: Nörolojik kayıp olan ve olmayan hastaların GSK eğrisi.....	35
Şekil 7: Tümör boyutu ile GSK arasındaki ilişki.....	36
Şekil 8: Cerrahi şekil ve GSK arasındaki ilişki.....	38
Şekil 9: GSK rezidü arasındaki ilişki.....	39
Şekil 10: Rezidü ile PSK arasındaki ilişki.....	40
Şekil 11: Patoloji ile GSK arasındaki ilişki.....	41
Şekil 12: Malign transformasyon gösteren hastalarda ve diğer grupta GSK.....	44
Şekil 13: Malign transformasyon gösteren hastalarda ve diğer grupta PSK.....	45
Şekil 14: Postop RT ve progresyonda RT alan gruplarda PSK.....	46

TABLÖLAR

Tablo 1: Hücre kökenine göre primer intrakranial tümörlerin WHO sınıflaması..	8
Tablo 2: Düşük dereceli gliomların WHO sınıflandırması.....	13
Tablo 3: Glial tümörlerde başvuru şikayetleri.....	14
Tablo 4: Lokalizasyona göre semptom ve bulgular.....	15
Tablo 5: RT verilen düşük dereceli glial tümörlerle yapılan faz 3 çalışmalar.....	21
Tablo 6: Düşük dereceli gliomlarda temozolamid ile ilgili çalışmalar.....	23
Tablo 7: MRC Nörolojik skalası.....	27
Tablo 8: Başvuru şikayetleri.....	29
Tablo 9: Hastaların RT bilgileri.....	30
Tablo 10: Tümör yerleşim yerleri.....	32
Tablo 11: Hasta karakteristikleri.....	33
Tablo 12: Çok değişkenli analiz sonuçları.....	42
Tablo 13: Postoperatif RT alan ve progresyonda RT alan hastaların özellikleri.....	47

İÇİNDEKİLER

Teşekkür

Kısaltmalar

Şekiller

Tablolar

1.GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Embriyoloji.....	3
2.2 Anatomi.....	3
2.3 Santral Sinir Sistemi Tümörleri.....	7
2.4 Epidemiyoloji.....	10
2.5 Etyoloji.....	10
2.6 Tanı.....	11
2.7 Evreleme.....	12
3. DÜŞÜK DERECELİ GLİAL TÜMÖRLER.....	13
3.1. Klinik.....	14
3.2. Patoloji.....	15
3.3. Prognoz.....	16
3.4. Tedavi.....	17
3.4.1. Genel Tedavi.....	17

3.4.1.1. Serebral Ödem.....	17
3.4.1.2. Nöbet.....	18
3.4.2. Cerrahi.....	18
3.4.3. İzlem.....	19
3.4.4. Radyoterapi.....	20
3.4.4.1 Eksternal radyoterapi.....	20
3.4.4.2. Diğer Radyoterapi Yöntemleri.....	22
3.4.5. Kemoterapi.....	22
3.4.6 Rekürren Hastalık Ve Palyasyon.....	24
3.4.7. Radyoterapi Yan Etkileri.....	25
4.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	26
5.BULGULAR.....	29
5.1. Genel Bulgular.....	29
5.2. Prognostik Faktörlerin Değerlendirilmesi.....	34
5.2.1. Cinsiyet.....	34
5.2.2. Yaş.....	34
5.2.3.Tanı Anında Nörolojik Kayıp Varlığı.....	35
5.2.4. Tümör Boyutu.....	36
5.2.5. Orta Hattı Geçiş.....	37
5.2.6. Cerrahi Şekil.....	37
5.2.7. Rezidü Varlığı.....	38
5.2.8.Patoloji.....	40
5.2.9. Ki 67.....	41

5.2.10. Nöbet.....	42
5.3. <i>Malign Transformasyon Gösteren Hastaların Genel Özellikleri.....</i>	43
5.4. <i>Postoperatif RT Alan Hasta Grubu ve Progresyonda RT Alan Hasta Gruplarının Sağkalım Açısından Karşılaştırılması.....</i>	45
5.5 <i>Risk Gruplarına Göre Genel Sağkalım ve Progresyonsuz Sağkalım..</i>	48
6.TARTIŞMA.....	49
7.SONUÇLAR.....	60
8.KAYNAKLAR.....	62
9.ÖZET.....	75
10.SUMMARY.....	77
11.ÖZGEÇMİŞ.....	79

1.GİRİŞ

Erişkin intrakranial tümörler çoğunlukla supratentoryal bölgede ve beyin parankiminde görülmektedir. Bu tümörlerin büyük çoğunluğunu glial tümörler, tüm glial tümörlerin % 20 sini ise düşük dereceli glial tümörler oluşturmaktadır. Düşük dereceli gliomlar yavaş büyüme eğilimindedirler (1). Bu hasta grubunda ortalama başvuru yaşı 37'dir (2). Standart tedavi cerrahi rezeksiyondur. Cerrahi rezeksiyon gros total rezeksiyon (GTR), subtotal rezeksiyon (STR), parsiyel rezeksiyon (PR) veya biyopsi (Bx) şeklinde uygulanmaktadır. Tam rezeke edilemeyen tümörlerde cerrahi sonrası radyoterapi (RT) alternatif bir tedavi şekli olmakla birlikte endikasyonları tartışmalı bir konudur (1). Histopatolojik alt gruplarının heterojen olması nedeniyle düşük dereceli glial tümörler tedavi yaklaşımı açısından farklılıklar içermektedir (3).

European Organization for Research on Treatment of Cancer (EORTC) 22845 çalışmasında düşük dereceli glial tümör tanılı 314 hasta 2 gruba randomize edilmiştir. Birinci gruba cerrahi sonrasında RT, 2. gruba ise progresyonda RT uygulanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda iki grup arasında genel sağ kalım (GSK) açısından farklılık bulunmazken, progresyonsuz sağ kalım (PSK) cerrahi sonrası RT alan grupta anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur. Tümörde malign transformasyon açısından ise iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (4). EORTC 22844 çalışmasında düşük dereceli glial tümör tanılı hastalarda toplam 45 Gray (Gy) ve 59.4 Gy olmak üzere 2 farklı RT dozu karşılaştırılmıştır. Her iki kolda medyan sağkalım ve PSK sonuçları benzer bulunmuştur (5). Pignatti ve arkadaşları bu iki büyük EORTC çalışmasına dayanarak kötü prognostik

faktörleri tanımlamıştır. Bu faktörler hastanın yaşının 40 ve üstü olması, tümör çapının 6 santimetre (cm) ve üstü olması veya tümörün orta hattı geçmesi, histolojisinin astrositom olması ve ameliyat öncesinde nörolojik kayıp olması olarak belirlenmiştir (6). Bu pronostik faktörlerden en önemlisi sağ kalım açısından hasta yaşı olarak bulunmuştur (2). Hastaların yüksek dereceli glial tümör tanılı hastalara göre daha genç grup olması sağ kalım beklentisini artırmaktadır. Ayrıca bu hastalarda hastalısız sağ kalım açısından progresyon ve nüks varlığı problem teşkil etmektedir. Bu nedenle uygulanacak tedavi modaliteleri daha önemli hale gelmektedir.

Bu çalışmada Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyasyon Onkolojisi kliniğine 2004-2012 yılları arasında başvurmuş düşük dereceli glial tümör tanılı hastaların tedavi sonuçlarının ve prognostik faktörlerin retrospektif olarak incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızda birincil sonlanım noktası GSK ve PSK iken, ikincil sonlanım noktası prognostik faktörlerin değerlendirilmesidir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Embriyoloji

Sinir sistemi; döllenmeden sonraki 3. haftanın sonunda, embriyoyu oluşturan ektoderm, mezoderm ve endoderm tabakalarından, ektoderm hücrelerinin çoğalması sonucu oluşan nöral plaktan meydana gelmektedir. Nöral plağın ortasındaki çöküntüden sulkus nöralis ve bundan da nöral tüp gelişmektedir. Nöral tüp ektodermden ayrılıp kapanmaktadır. Kapanan nöral tüpün olduğu tek sıralı silindirik epitelden nöral ve glial elemanlar (ependimal hücreler, oligodendrogiallar, astrositler) gelişmektedir. (7)

Beyin dokusu, glial hücreler ve mikroglia denilen, hücreleri kapsayan özel bir destek dokusu içine gömülü olan nöronlardan oluşmaktadır. Glial hücreler astrosit ve oligodendrosit hücrelerden oluşmaktadır. Astrositler protoplazmik (gemistositik) astrositler ve fibröz astrositler olmak üzere iki morfolojik gruba ayrılmakta, protoplazmik astrositler gri cevherde bulunurken, fibröz astrositler beyaz cevherde daha yoğun olarak bulunmaktadır. Oligodendrositler ise, gri ve beyaz cevherde yer almaktadırlar. (8).

2.2 Anatomi

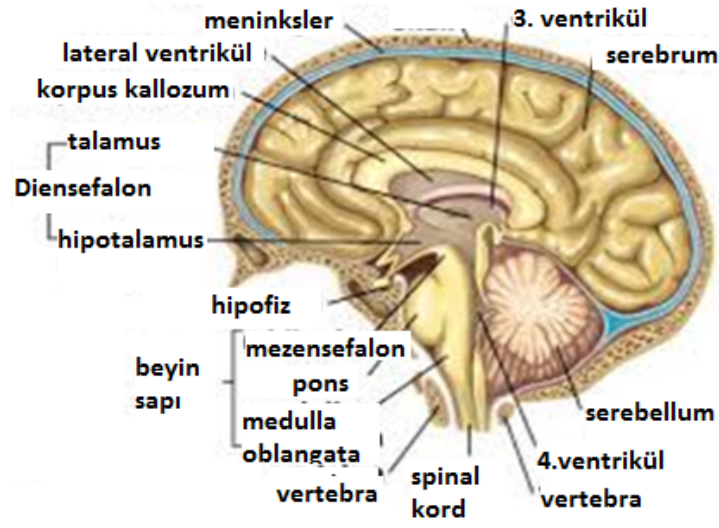
Beyin, kranial kavitede posterior fossa içerisindeki beyin sapı ve serebellum ile birlikte yer almaktadır ve 3 tabaka halindeki meninksler tarafından kaplanmış durumdadır. Dura mater en dışta yer alan sert fibröz bir dokudan oluşmaktadır. Pia mater daha ince bir tabaka olup, beynin sulkuslarını ve düzensiz yüzeylerini saran en içteki tabakadır. Bu iki tabakanın arasında ise pia mater ile

bağlantılı araknoid mater bulunmaktadır. Pia mater ve araknoid mater leptomeninks olarak adlandırılmaktadır ve bu tabakaların arasında, içerisinde beyin omurilik sıvısını (BOS) bulunduran subaraknoid aralık yer almaktadır. İntrakraniyal kavitede falks cerebri adı verilen dural katlantı beyni iki hemisfere ayırırken, tentorium adı verilen sıkı fibröz dokudan oluşan dural katlantı ise supra ve infra tentorial kompartmanları birbirinden ayırmaktadır.

Santral sinir sisteminin (SSS) supratentoryal kısmı telensefalon ve orta hat yapılarını temsil eden diensefalondan oluşmaktadır. Diensefalon, talamus ve pineal bölgeden oluşmaktadır. Talamus sensoryel fonksiyonların iletiminden sorumludur. Lateralinde bulunan internal kapsül korteksten beyin sistemine spinal korda giden motor lifleri taşımaktadır.

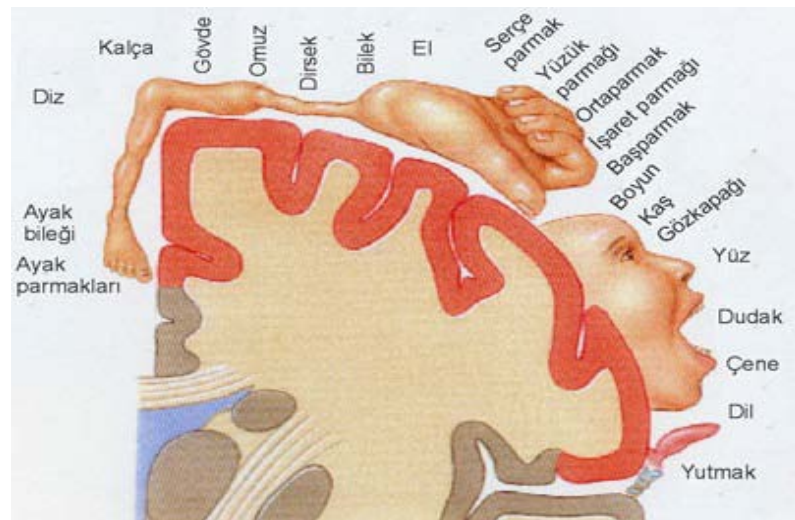
Mezensefalon, klivusun üst parçasında tentoryal çentikte oturmaktadır ve mezensefalonun tektum parçası, kranial sinir çekirdeklerinin bir kısmını içermektedir (okulamotor, troklear, trigeminal). Pons, iki serebellar hemisfer arasında bilgi alış verişini sağlamaktadır ve mezensefalondan medulla oblangataya gelen ana uyarıları taşımaktadır. Serebellum pons bölgesinden gelişmektedir ve vermis serebelli ve bilateral yarım kürelere ayrılmaktadır. Medulla oblangata ise pons, spinal kord ve serebellum arasındaki bağlantı yollarını oluşturmaktadır ve pek çok kranial sinir çekirdeğini barındırmaktadır(1).(şekil1)

Frontal lob, parietal lobdan santral sulkus, temporal lobdan sylvian fissür ile ayrılırken, parietal ve oksipital loblar birbirinden calcarine sulkus ile ayrılmaktadır.



Şekil 1. Beyin anatomisi

Serebrumda, primer motor ve duyu alanları santral sulkusun ön ve arkasında yer almaktadır. Pre ve post santral girus vücut ve yüzün motor ve duyu fonksiyonlarını kontrol etmektedir. Yüz lateralde, bacaklar medialde olacak şekilde organize olunmuştur ve bu oluşuma homunkulus adı verilmektedir.



Şekil 2. Homunkulus

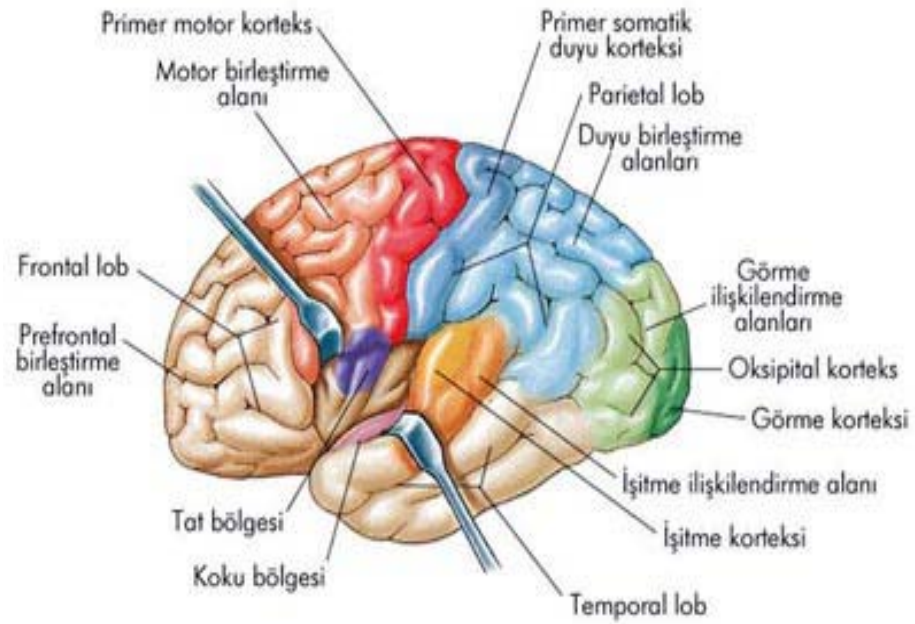
Konuşma fonksiyonları primer olarak temporal ve frontal loblarda bulunan iki merkez tarafından kontrol edilmektedir. Brokanın motor konuşma sahası dominant frontal lobda sylvian fissürün hemen yukarısında yer almaktadır ve bu bölgenin hasarında motor afazi oluşmaktadır. Motor afazide konuşma tutuktur, okuduğunu anlama, kelime bulma ve tekrarlama bozulmuştur. Wernicke afazisi (sensoryel afazi) dominant temporal lobda sylvian fissürün posteriorunun hasarı sonucu oluşur, bu tür afazide ise konuşma akıcı fakat karmaşık ve anlaşılmazdır.

Temporal lobun medial kısmı (hipokampus ve forniks) yakın dönem hafıza ile ilişkilidir. Primer görme alanı ise oksipital lobun medial ve inferior yüzünde yer almaktadır. Beyin fonksiyonel anatomisi şekil 3 de gösterilmiştir.

Beynin arteriyel kanlanması, supratentoryal bölgede internal karotid arter, infratentoryal bölgede ise çok büyük bir kısmı, vertebral arter tarafından sağlanmaktadır. İnternal karotid arterin ana dalı olan orta serebral arter beynin konveks yüzünü beslemektedir. Beynin medial yüzü, en fazla anterior serebral arter, oksipital lob ise, posterior serebral arterden beslenmektedir.

Ventriküler sistem, primitif nöral kanaldan gelişmiştir ve epandim hücreleri ile döşelidir. Ventriküler sistemde, üçüncü ve dördüncü ventriküllerin tavanında, lateral ventriküllerin inferior boynuzunda ve santral cisimciğin medial duvarında BOS üretilmektedir. Foramen Monro'lar, 3.ventrikülün superio-lateral köşelerinde yer alıp üçüncü ve lateral ventriküller arasında BOS geçişini sağlamaktadırlar(1). Aqueductus sylvii, orta beyindedir ve intrakranial sinir sisteminin en dar kanaludur. BOS, medulla oblongata seviyesinde foramen

Magendi ve iki adet foramen Luschka vasıtasıyla ventriküler sistemden, subaraknoid aralığa geçmektedir. (9)



Şekil 3. Beyin fonksiyonel anatomisi

2.3 Santral Sinir Sistemi Tümörleri

Hücre kökenine göre primer intrakranial tümörler Tablo-1’de görülmektedir.(10) Erişkinlerin primer intrakranial tümörleri, çoğunlukla supratentoryal bölgede ve beyin parankiminde görülmektedir. Bu tümörlerin büyük çoğunluğunu glial tümörler, tüm glial tümörlerin %20 sini ise düşük dereceli glial tümörler oluşturmaktadır.

Tablo 1- Hücre kökenine göre primer intrakranial tümörlerin WHO sınıflaması

NÖROEPİTELYAL DOKU TÜMÖRLERİ Astrositik tümörler Pilositik astrositom Pilomiksoid astrositom Subependimal dev hücreli astrositom Pleomorfik ksantoastrositom Diffüz astrositom Fibriler astrositom Gemiositik astrositom Protoplazmik astrositom Anaplastik astrositom Glioblastom Dev hücreli glioblastom Gliosarkom Gliomatozis serebri Oligodendrogial tümörler Oligodendrogliom Anaplastik oligodendrogliom Oligoastrositik tümörler Oligoastrositom Anaplastik oligoastrositom Ependimal tümörler Subependimom Miksopapiller ependimom Ependimom Selüler Papiller Şeffaf hücreli Tanisitik Anaplastik ependimom Koroid pleksus tümörleri Koroid pleksus papillomu Atipik koroid pleksus papillomu Koroid pleksus karsinomu Diğer nöroepitelyal tümörler Astroblastom 3. ventrikülün koroid gliomu Anjiosentrik gliom Nöronal ve mikst nöronal-gliyal tümörler Serebellumun displastik gangliositu (Lhermitte-Duclos) Desmoplastik infantil astrositom/gangliom Disembriyoplastik nöroepitelyal tümör Gangliositom Gangliogliom Anaplastik gangliogliom Santral nörositom	Ekstraventriküler nörositom Serebellar liponörositom Papiller glionöronal tümör 4.ventrikülün rozet oluşturan glionöronal tümörü Paraganglioma Pineal bölge tümörleri Pineositoma Orta diferansiasyon gösteren pineal tümör Pineoblastom Pineal bölgenin papiller tümörü Embriyonel tümörler Medulloblastom Desdesmoplastik/nodüler medulloblastom Yoğun nodülerite gösteren medulloblastom Anaplastik medulloblastom Büyük hücreli medulloblastom SSS primitif nöroektodermal tümörü SSS Nöroblastom SSS ganglionöroblastom Medulloepitelyoma Ependimoblastom Atipik teratoid/rabdoid tümör KRANİAL/PARASPİNAL SİNİR TÜMÖRLERİ Schwannom Selüler Pleksiform Melanositik Nörofibrom Pleksiform, Perinörom Perinörom NOS Malign perinörom Malign periferik sinir kılıfı tümörleri Epiteloid Mezenkimal diferansiasyon gösteren Melanositik Glandüler diferansiasyon gösteren MENİNKSLERİN TÜMÖRLERİ Meningotelyal hücre tümörleri Meningiom Meningotelyal Fibröz Transizyonel Psammamatöz
--	--

Anjiyomatöz Mikrokistik Sekretuar Lenfoplazmositten zengin Metaplastik Kordoid Şeffaf hücreli Atipik Papiller Rabdoid Anaplastik Mezenkimal tümörler Lipom Anjiolipom Hibernom Liposarkom Soliter fibröz tümör Fibrosarkom Malign fibröz histiositom Leimyom Leimyosarkom Rabdomiyom Rabdomiyosarkom Kondrom Kondrosarkom Osteom Osteosarkom Osteokondrom Hemanjiom Epiteloid hemanjiendoendotelyoma Hemanjioperisitom Anaplastik hemanjioperisitom Anjiosarkom Kaposi sarkomu Ewing sarkom Primer melanositik lezyonlar Diffüz melanositozis Melanositom Malign melanom Meningeal melanomatozis	Meninkslerle ilişkili diğer neoplazmlar Hemanjioblastom LENFOMALAR VE HEMATOPOETİK MALİGNİTELER Malign lenfomalar Plazmositom Granülositik sarkom GERM HÜCRE TÜMÖRLERİ Germinom Embriyonel karsinom Yolk salk tümörü Koryokarsinom Teratom Matür İmmatür Malign transformasyon gösteren Mikst germ hücreli tümör SELLAR BÖLGE TÜMÖRLERİ Kraniofarenjiom Adamantinomatöz Papiller Granüler hücreli tümör Pitüisitom Adenohipofizin spindle hücreli onkositomu METASTATİK TÜMÖRLER
---	--

Primer beyin neoplazileri genellikle doğal bir kapsül oluşturmada direk invazyonla yayılmaktadır. Başvuru şikayetleri çoğunlukla tümörün genişlemesi ve çevre ödemine bağlıdır.(1)

2.4 Epidemiyoloji

GLOBACAN 2008 verilerine göre Türkiye’ de 1931 yeni beyin ve sinir sistemi tümörlü vaka tesbit edilmiştir.(11) Beyin tümörleri SSS’ni tutan en sık malign neoplazmlardır. Yaklaşık tüm kanser vakalarının %20-40’ında beyin metastazı gelişmektedir. Erişkin primer SSS tümörlerinin %30’unu glioblastoma multiforme, %10’unu anaplastik astrositomlar, %10’unu düşük dereceli astrositomlar, %15’ini menenjiomlar, %10’unu hipofiz tümörleri, %5-10’unu schwannomlar ve % 5 den azını da oligodendrogliomlar oluşturmaktadır.

Posterior fossa tümörleri sıklıkla genç erişkinlerde ve çocuklarda, diğer kranial tümörler 20 yaş sonrasında görülmektedir. Menengioma (kadın erkek eşit) ve nörinomlar (kadınlarda daha fazla) dışındaki beyin tümörleri erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir.(1,12)

2.5 Etyoloji

Mesleki ve çevresel faktörler SSS tümörleri gelişmesiyle ilişkilidir. Cep telefonu kullanımı halen tartışılmaktadır. Güncel çalışmalarda cep telefonu kullanımıyla malign SSS tümörü gelişmesi arasında ilişki bulunamamıştır.

İyonizan radyasyona maruziyet, meningioma, sarkoma, astrositoma gibi primer SSS tümörü gelişmesinde bilinen risk faktörleri arasında yer almaktadır. (1,13)

Nörofibromatozis Tip 1 ve 2, Von Hippel-Lindau hastalığı, tubero skleroz, retinoblastoma ve Li-Fraumeni sendromu gibi herediter hastalıklarla beraber de SSS tümörleri görülebilmektedir. (1)

2.6 Tanı

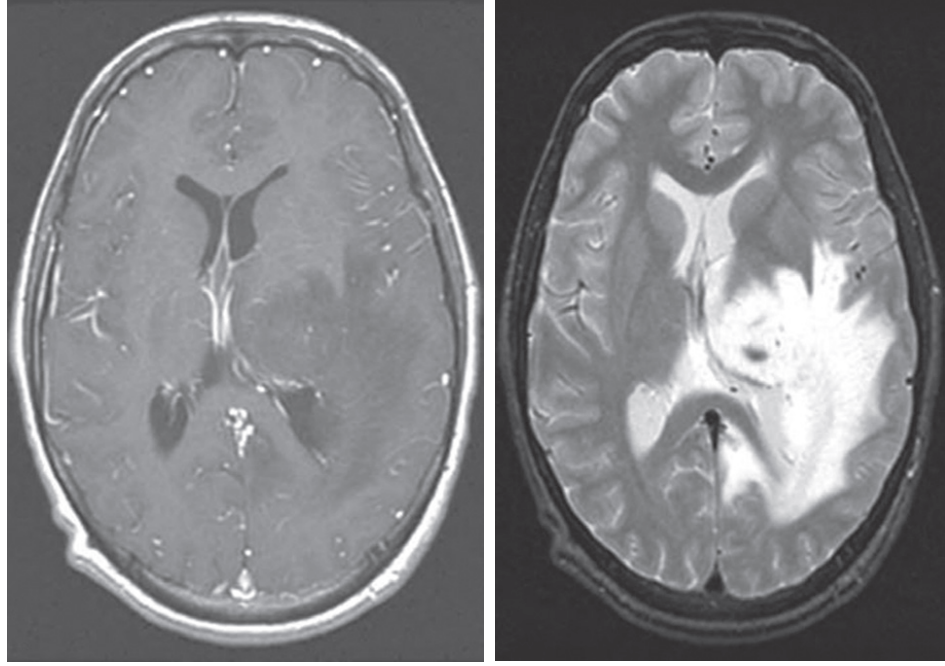
Başvuruda öncelikle ayrıntılı anamnez alınmalı ve mini mental testi de içeren tam bir nörolojik muayene yapılmalıdır. Nörolojik belirti ve bulgular dikkatlice incelenmelidir. Anamnezde SSS tümörleri ile seyreden hereditör hastalıklar (Nörofibromatozis, Li Fraumeni, von Hippel Lindau, Turcot sendromu) sorgulanmalıdır. Tümör yerleşimini öngörmede oftalmolojik bulgular ve endokrinolojik bulgular göz önünde bulundurulmalıdır.(14)

Görüntülemeye en sık tercih edilen yöntem Manyetik rezonans (MR) görüntülemedir. Görüntüler hem gadolinyumlu hem de gadolinyumsuz alınmalıdır. T1-ağırlıklı görüntüler anatomik belirlemede faydalıdır ve kontrast öncesi ve sonrası değerlendirmeyi içermelidir. FLAIR görüntüler ise ödemi ve tümörün beyin parankimine infiltrasyonunu değerlendirmede etkindir.(1) Pilositik astrositomlar genellikle iyi sınırlıdır ve kistik komponent içermektedirler. Düşük dereceli infiltratif gliomlar ise T1 ağırlıklı kesitlerde hipointense, T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintens görünmektedirler. (14) (şekil 4)

Pozitron Emisyon Tomografi + Bilgisayarlı Tomografi (PET BT) görüntüleme ve MR spektroskopisi serebral metabolik aktivite ve kan beyin bariyeri ile ilgili bilgi vermektedir. Kranial tümörlerde doku tanısı çoğunlukla önerilmekle beraber bazı düşük dereceli glial tümörler biyopsi yapılmadan takip edilebilmektedir.(1)

BT, MR çekimine uygun olmayan hastalarda (cerrahi klips, metal implant, defibrilatör ve benzeri maddeler nedeniyle) ya da MR görüntülemeyi tolere edemeyecek hastalarda tercih edilebilmektedir. BT özellikle

oligodendrogliomlarda görülen kalsifikasyonları göstermede yararlı olmaktadır.(14)



Şekil 4. Grade 2 astrositom Postgadolinium T1 ağırlıklı (A),T2 ağırlıklı (B) görüntü

2.7 Evreleme

The American Joint Committee on Cancer (AJCC) beyin tümörleri için bir evreleme sistemi yayınlamıştır. Bu evreleme tümörün derecesi, yeri, büyüklüğü ve metastazları içermektedir. Tümörün diferansiasyon derecesi (grade) prognostik öneme sahiptir. G1 iyi diferansiye grubu oluşturmaktadır ve kötü diferansiye gruba doğru G2 ve G3 olmaktadır. Bu gruplardaki histopatolojik bulgulara pleomorfizm ve nekrozun eklenmesiyle G4 grup oluşmaktadır.(1) Ancak günümüzde tümör histolojisi, biyolojisi ve lokalizasyonun daha çok

prognostik öneme sahip olduğu anlaşıldığı için bu evreleme sistemi artık kullanılmamaktadır.(15)

3. DÜŞÜK DERECELİ GLİAL TÜMÖRLER

Glial tümörler, köken aldıkları hücrelere ve patolojik bulgularına göre Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından derecelendirmiştir. En sık görülen patolojik alt tipler pilositik astrositom (WHO I), diffüz fibriler astrositom, oligoastrositom ve oligodendrogliomlardır (WHO II).(Tablo 2)

Tablo 2-Düşük dereceli gliomların WHO sınıflandırması

TİP	WHO GRADE
ASTROSİTİK TÜMÖRLER	
Subependimal dev hücreli astrositom	I
Pilositik astrositom	I
Pleomorfik ksantoastrosim	II
Plomiksoid astrositom	II
Diffüz astrositom	II
OLİGODENDROGLİAL TÜMÖRLER	
Oligodendrogliom	II
OLİGOASTROSİTİK TÜMÖRLER	
Oligoastrositom	II

3.1. Klinik

Düşük dereceli glial tümörlerin ortalama görülme yaşı 37 dir(2). Sıklıkla asemptomatik olmakla birlikte en sık başvuru semptomu nöbettir. Nöbetler parsiyel (basit, kompleks, sekonder jeneralize) veya jeneralize (tonik, klonik, absans) olabilir. Hızlı büyüyen yüksek dereceli gliomlarda en sık başvuru semptomu baş ağrısıdır. Güç kaybı, konuşma bozukluğu veya duyu kaybı gibi fokal nörolojik disfonksiyonlar görülebilmektedir. Lokal tümör büyümesi, ödem veya ikisi birden kafa içi basınç artışı ve hidrocefaliye neden olabilmektedir. Kafa içi basınç artışı sıklıkla sabahları olan baş ağrısına neden olmaktadır(1). Glial tümörlerde başvuru şikayetleri, klinik prezentasyonları ve lokalizasyonlarına göre semptomlar tablo 3 ve 4 de gösterilmiştir.

Tablo 3. Glial tümörlerde başvuru şikayetleri

Mental durumda değişiklikler	Ataksi
Baş ağrısı	Motor kayıp
Görme bozuklukları	Duyu kaybı
Konuşma bozuklukları	Kranial sinir hasarları

Tablo 4. Lokalizasyona göre semptom ve bulgular

<i>LOKALİZASYON</i>	SEMPATOM/BULGU
<i>Frontal lob</i>	Hemiparezi, nöbet, mental durum değişiklikleri, üriner inkontinans
<i>Oksipital lob</i>	Görme değişiklikleri, nöbet
<i>Parietal lob</i>	Nöbet, konuşma bozuklukları, uzaysal dezoryantasyon
<i>Temporal lob</i>	Afazi, nöbet, duygusal bozukluklar, derinlik algısında bozukluk, zaman algısında değişiklik
<i>Bazal ganglia</i>	Hemiparezi
<i>Talamus</i>	Yargılama, hafıza ve davranış değişiklikleri, sensoryal ve motor bütünlükte bozukluk
<i>Hipotalamus</i>	Susama , uyku, yeme alışkanlıkları, kan basıncı ve vücut sıcaklığında değişiklikler
<i>Optik trakt</i>	Anormal pupil reaksiyonu, göz hareketlerinde ve görmede bozukluk
<i>Posterior fossa</i>	Baş ağrısı, bulantı, kusma, bulanık görme, ataksi, koordinasyon problemleri, çift görme, boyun ağrısı, baş dönmesi

3.2. Patoloji

Oligodendrogliom: Oligodendrogliomlar, yuvarlak santral bir nukleusu bulunan ve belirgin sınırlı sitoplazmik sınırlara sahip küçük uniform hücrelerdir. Formalin ile fiksasyon sahanda yumurta veya bal peteği görünümüne yol açan periferik haloya neden olmaktadır. Hücreler fibriler sitoplazmik süreç açısından fakirdir. Zengin damar ağı, tümörü farklı lobüllere ayırmaktadır.

Astrositom: Astrositomlar normal beyin dokusuna göre artmış hücresel aktivite gösteren ve hafif ile orta derece arasında nükleer pleomorfizm gösteren iyi diferansiye tümörlerdir. Mikrokistler astrositomlarda sıkça görülen ve astrositomları reaktif gliozisten ayıran yapılardır. İntrasitoplazmik fibriler süreçlerine göre astrositomlar fibriler, protoplastik, gemiositik ve pilositik olmak üzere sınıflandırılmaktadır. En sık görülen alt tip fibriler astrositomlardır ve protoplazmik astrositomlarla benzer prognoza sahiptirler. Zaman içerisinde % 50 si anaplastik lezyonlara transforme olmaktadır. Gemiositik astroitomlar eozinofilik sitoplazmalı, bol nükleuslu, büyük ve şişman astrositlerdir. Sıklıkla agresif bir davranış sergileyip, anaplastik hücrelere dönüştükleri için anaplastik gliomlar gibi tedavi edilmeleri gerekmektedir.

Pilositik astrositomlar sıklıkla 2. dekatta görülmekle beraber, yetişkinlerde de görülebilmektedir. Fuziform hücrelerden oluşmaktadırlar. Pilositik astrositomlar uzun bir doğal seyire sahiptir ve çok nadiren malign transformasyon göstermektedirler.(16)

3.3. Prognoz

Pignatti ve ark. iki büyük EORTC çalışmasına dayanarak kötü prognostik faktörleri tanımlamıştır. Bu faktörler hastanın yaşının 40 ve üstü olması, tümör çapının 6 santimetre ve üstü olması veya tümörün orta hattı geçmesi, histolojisinin astrositom olması ve ameliyat öncesinde nörolojik kayıp bulunması olarak belirlenmiştir (6). Bu pronostik faktörlerden en önemlisi sağ kalım açısından hasta yaşı olarak bulunmuştur (2).

Oligodendroglioma için prognostik öneme sahip moleküler markerlar tanımlanmıştır. 1p ve 19 q kaybı oligodendrogliomalar için iyi prognostik faktör olarak tanımlanmıştır. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 94-02 ve EORTC 26951 çalışmalarında anaplastik oligodendroglioma ve oligoastrocitoma tanılı hastalarda 1p ve 19 q durumları incelenmiştir. EORTC çalışmasında 1p 19 q kaybı sağ kalımı tahmin etmede en önemli faktör olarak bulunmuştur. RTOG çalışmasında 1p ve 19 q kaybı olan hastalarda median sağ kalım daha uzun bulunmuştur.(14)

3.4. Tedavi

3.4.1. Genel Tedavi

3.4.1.1. Serebral Ödem

Operasyon öncesi ve sonrasında, RT sırasında serebral ödemin semptom ve bulgularını önlemek amacıyla glukokortikoidler kullanılmaktadır. Düşük doz steroidlerin günde 2 kez uygulanması yüksek dozlar kadar etkili olmaktadır. Uzun dönem steroid kullanımı ek medikal problemleri de beraberinde getirdiği için steroidler mümkün olan en düşük dozda ve en kısa sürede kullanılmalıdır. Diğerlerine göre daha az mineral-kortikoid etkisi nedeniyle deksametazon en sık kullanılan kortikosteroiddir.

3.4.1.2. Nöbet

Tümörün veya tedavi ile ilişkili gliozis ve nekrozun neden olduğu nöbetleri tedavide antikonvülzanlar kullanılmaktadır. Karbamazepin, fenobarbital ve valproat gibi ilk kuşak antikonvülzanlar karaciğer sitokrom p450 enzimini etkiledikleri için artık sıklıkla bu enzimi etkilemeyen lamotrijin, pregabalin ve levetirasetam gibi ikinci kuşak antikonvülzanlar tercih edilmektedir.(1)

3.4.2. Cerrahi

Düşük dereceli glial tümörlerde primer tedavi cerrahidir. Cerrahinin amacı doku tanısı edinmek ve nörolojik bulguları artırmadan en geniş tümör rezeksiyonunu sağlamaktır. (16,17)

Pilositik astrositomlar iyi sınırlıdır ve sıklıkla komplet cerrahi rezeksiyona uygundur. Komplet cerrahi rezeksiyon sonrası uzun dönem sağ kalım %100 e yakındır (16,18). Yalnız biyopsi sonrası 10-20 yıl arası sağ kalım %40-50 bulunmuştur.

Kaliforniya Üniversitesinde yapılan bir çalışmada 216 düşük dereceli glial tümör tanılı hastanın cerrahi şekilleri incelenmiş, tümörün % 90 dan fazlasının çıkarıldığı olgularda 5 ve 8 yıllık GSK sırasıyla % 97 ve % 91 bulunurken, tümörün % 90 dan azının çıkarıldığı olgularda sırasıyla % 76 ve % 60 bulunmuştur (19).

Mayo Klinikte yapılan çalışmada, düşük dereceli glial tümör tanılı 314 yetişkin hastanın ortalama 13.6 yıllık takibi sonucunda, GTR yapılan hastalarda GSK ve PSK anlamlı olarak artmış bulunmuştur.(20)

3.4.3. İzlem

Düşük dereceli gliomlarda izlem kararı literatüre göre birçok sebebe bağlı olarak alınmaktadır. Bu sebepler arasında hastalığın iyi doğal seyri, cerrahi ve RT gibi invaziv tedavilerin faydasının kısıtlılığı ve tedavilerin potansiyel morbiditesi yer almaktadır. İzlem kararı alınan hastalarda klinik semptom ve bulguların ortaya çıkmasından evvel radyolojik progresyonu görebilmek için yakın takip önerilmektedir.

Küçük tümörlü, asemptomatik hastalarda yakın izlem de alternatif yöntemdir. Cerrahi seçeneği radyolojik progresyon, semptomatik hastalık ve medikal olarak kontrol edilemeyen nöbet varlığında kullanılmak üzere ertelenebilmektedir.

Düşük dereceli glial tümörlerde cerrahi sonrası tedavi de tartışmalı konular arasında yer almaktadır. Cerrahi sonrası tam rezeke edilemeyen tümörlerde RT alternatif bir tedavi şekliyen, progresyon ya da nükse kadar izlem de bir tedavi seçeneğidir.

RTOG 9802 protokolünde 111 düşük riskli (40 yaş altı, GTR yapılan) düşük dereceli gliomlu hasta prospektif olarak izlenmiştir. Bu hasta grubunda 5 yıllık sağ kalım % 93 bulunmuştur.(2) Astrositom histolojisi, rezidüel tümörün postoperatif MR a göre 1 cm den büyük olması, preoperatif tümör boyutunun 4 cm den büyük olması progresyonsuz sağ kalım açısından kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur. Bu üç kötü pronostik faktöre birden sahip hastaların 2 ve 5 yıllık PSK sırasıyla % 60 ve % 13 bulunmuşken, kötü prognoza sahip olmayan

hastalarinki sırasıyla % 100 ve % 70 bulunmuştur. Bu veriler iyi prognoza sahip gruptaki hastalarda, GTR sonrası izlem kararı alınmasını desteklemektedir.

3.4.4. Radyoterapi

3.4.4.1 Eksternal radyoterapi

Pilositik astrositomlar diğer düşük dereceli glial tümörlere göre tam rezeksiyona daha uygun tümörler oldukları için sıklıkla postoperatif bir tedavi gerekmemektedir. Tam rezeksiyon yapılamayan durumlarda postoperatif RT tartışmalı bir konudur. Genel yaklaşım ameliyat sonrası yakın takip olsa da, postoperatif hemen RT uygulamanın progresyonsuz sağ kalımı artırdığına dair kanıtlar bulunmaktadır. Tümör lokalizasyonuna, rezidü tümör uzanımına, cerrahinin tekrar uygulanılabilirliğine ve takip edilme olanaklarına göre postoperatif dönemde RT uygun olabilmektedir (1,21) RT dozu günlük 1.8 Gy veya 2 Gy'lik fraksiyonasyon şeması ile 50 - 55 Gy arasındadır.

Pilositik olmayan/diffüz infiltratif gliomlarda RT endikasyonları ve dozu 3 güncel çalışmayla desteklenmiştir. EORTC 22845 çalışmasında düşük dereceli glial tümör tanılı 314 hasta 2 gruba randomize edilmiştir. Birinci gruba cerrahi sonrasında günlük 1.8 Gy doz şeması ile 54 Gy RT, 2. gruba ise progresyonda RT uygulanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda iki grup arasında GSK açısından farklılık bulunmazken, PSK cerrahi sonrası RT alan grupta anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur. Tümörde malign transformasyon açısından ise iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Erken RT grubunda nöbet kontrolü daha iyiye, yaşam kalitesi ile ilgili yeterli bilgi elde edilememiştir (4).

RT dozu ile ilgili 2 önemli çalışma yol göstermektedir. EORTC 22844 çalışmasında düşük dereceli glial tümör tanılı 379 hastada postoperatif dönemde 5 haftada toplam 45 Gy ve 6,6 haftada toplam 59.4 Gy olmak üzere 2 farklı RT dozu karşılaştırılmıştır. Ortanca 74 aylık takip sonrasında her iki kolda medyan sağkalım ve progresyonsuz sağ kalım sonuçları benzer bulunmuştur (5).

North Central Cancer Treatment Group (NCCTG), RTOG ve Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) çalışmasında 203 hastalık grupta postoperatif düşük doz RT (28 fraksiyonda 50.4 Gy) ve yüksek doz RT (36 fraksiyonda 64.8 Gy) karşılaştırılmıştır. PSK ve GSK da anlamlı fark bulunmamıştır.(22) (Tablo 5)

Sonuç olarak 1,8 Gy günlük doz şeması ile 50.4 Gy radyoterapi düşük dereceli glial tümörlerde standart tedavi yaklaşımıdır. Hedef hacim lokal tümör hacmine 2 cm pay verilerek belirlenmektedir. Flair görüntüler kullanılırken 0,8- 1 cm gibi daha küçük paylar verilebilmektedir.(1)

Tablo 5.RT verilen düşük dereceli glial tümörlerle yapılan faz 3 çalışmalar

<i>ÇALIŞMA (REFERANS)</i>	<i>TEDAVİ KOLU</i>	<i>HASTA SAYISI</i>	<i>5 YILLIK SAĞ KALIM</i>
EORTC 22845	İZLEM	157	66
	54 Gy (30 Fx)	157	68
EORTC 22844	45 Gy (25 Fx)	171	58
	59,4 Gy (33 Fx)	172	59
NCCTG	50,4 Gy (28 Fx)	101	72
	64,8 Gy (36 Fx)	102	64

3.4.4.2. Diğer Radyoterapi Yöntemleri

Düşük dereceli glial tümör tanılı hastalarda, seçilmiş vakalarda intraoperatif radyoterapi ya da sterotaksik radyocerrahi tercih edilebilmektedir. On üç pilositik astrositomlu hastanın ele alındığı bir çalışmada, hastalara median 13.3 Gy tek doz radyocerrahi uygulanması sonrası hastaların %32 sinde 3 ile 5 yıl arasında progresyon saptanmamıştır.(2)

3.4.5. Kemoterapi

Yeni tanı almış veya progrese olmuş düşük dereceli glial tümörlü hastalarda hem temozolamid hem de procarbazine, carmustine, vincristine (PCV) tedavisinin yararını gösteren birçok faz 2 çalışma vardır.(23,24,25,26,27). Kemoterapiye yanıt değerlendirmek için radyolojik cevap kullanılması, genellikle stabil radyolojik bulgular izlenmesi nedeniyle güvenilir bir yol olmamaktadır. Bu nedenle yanıt değerlendirirken progresyonsuz sağ kalıma bakılması daha doğru bir yaklaşımdır.

Tekrarlayan hastalıkta temozolamid tedavisinde yanıtların daha yüksek olduğu bulunmuştur.(26,27) (tablo 6) Temozolamid tedavisi alan 58 dediferansiye düşük dereceli astrositom tanılı hastada yapılan bir çalışmada % 50 lik bir tedavi yanıtı elde edilmiş, 6 ve 12 aylık PSK sırasıyla % 67 ve % 25 bulunmuştur.(2)

Tablo 6. Düşük dereceli gliomlarda temozolamid ile ilgili çalışmalar (PC, parsiyel cevap; KC, komplet cevap)

	HASTA SAYISI	ÖNCEKİ RT (%)	ÖNCEKİ KT (%)	PC+KC (%)	1 YILLIK PSK(%)
Quinn ve ark.	46	15	20	61	76
Pace ve ark.	43	65	37	47	39
Brada ve ark.	30	-	-	10	93
Hoang-Xuan ve ark.	60	-	-	17	73

Düşük dereceli glial tümörlerde kemoterapiyle ilgili faz 3 çalışma oldukça azdır. RTOG 9802 çalışmasında supratentoryal yüksek riskli (40 yaş üstü, subtotal rezeksiyon veya biyopsi yapılan) astrositom, oligoastrositom ve oligodendrogliomu olan yetişkin hastalar, yalnız RT ve RT+6 siklus PCV kollarına ayrılmıştır. Bu çalışmada kemoterapi eklenen kolda PSK yüksek bulunurken genel sağ kalımda fark bulunamamıştır. (28)

Yeni tanı alan düşük dereceli glial tümör tanılı hastalarda RT ile kombine temozolamid tedavisini araştıran faz 3 çalışmalar halen devam etmektedir. Bunlardan biri EORTC çalışmasıdır. Bu çalışmada antikonvülsanla kontrol altına alınamayan nöbeti veya nörolojik semptomu olan progresif hastalık grubu, standart RT kolu ve düşük doz günlük temozolamid koluna randomize edilmiştir. Hastalar 1p 19 q kaybı, yaş, tümör boyutu, Karnofsky performans statusu durumlarına göre sınıflandırılmıştır ve primer sonlanım noktası PSK dır. Bir

intergrup faz 3 çalışmasında aynı sınıflandırma faktörleri kullanılarak temozolamid ile kombine kemoradyoterapi ve yalnız radyoterapi kolları araştırılmaktadır.(2)

3.4.6 Rekürren Hastalık Ve Palyasyon

Düşük dereceli glial tümör tanılı hastalarda progresif nörolojik semptomlar ve radyolojik olarak hastalık rekürrensi önemli bir problem olmaktadır. Lezyon sıklıkla primer tümör yatağından yinelemektedir. Progresyon olduğunda hastalık çoğunlukla daha yüksek dereceli bir tümöre dönüşmektedir.(29) Klinik ve radyolojik olarak yüksek dereceli tümör yinelemesini radyasyona bağlı nekrozdan ayırmak güçtür. Bu durumda PET CT ve MR spektroskopisi daha yararlı olmaktadır. Bu tanısal olasılıkları ayırmak için doku tanısı gerekmektedir.

Forsty ve ark. yaptığı çalışmada RT almış 51 düşük dereceli glial tümör tanılı hastaya rekürrens şüphesi olması üzerine sterotaksik biyopsi yapılmıştır. Patolojik inceme sonucunda 30 hastada tümör (% 59), 17 hastada tümör + nekroz (% 33), 3 hastada nekroz (% 6) ve 1 hastada (% 3) da radyasyona bağlı sarkom gözlenmiştir. Saptanan tümörlerin %6'sı yüksek dereceli tümör olarak bulunmuştur. Biyopsi sonrası ortalama sağ kalım tümör + nekroz saptanan hastalara göre, yalnız tümör saptanan hastalarda anlamlı olarak düşük bulunmuştur. (2)

Rekürrenste tedavi seçenekleri cerrahi, radyoterapi (radyocerrahi, brakiterapi, sterotaktik radyoterapi) eksternal radyoterapi ve kemoterapidir (2).

3.4.7. Radyoterapi Yan Etkileri

Özellikle posterior fossa ve beyin sapı ışınlamalarında mide bulantısı ve kusma görülebilmektedir. Kulak tedavi alanı içerisinde kalıyorsa eksternal otit, orta kulak tedavi alanında kalıyorsa da işitme kaybı ve vestibüler problemler görülebilmektedir.

Kapiller geçirgenlikte değişikliklere ve oligodendroglial hücrelerde hasara bağlı olarak, 6-12. Haftalarda subakut bir yan etki olarak nörolojik bozukluklar görülebilmektedir. Bu şikayetler genellikle steroide yanıt vermektedir.

Radyoterapiye bağlı en ciddi geç reaksiyon, tedavi sonrası 6 ay ile birkaç yıl arasında ortaya çıkan radyasyon nekrozudur. Tümör rekürrensi ile karışabilmektedir. Tedavisi steroid ile birlikte cerrahi debulkingdir. Fokal nekroz genelde radyoterapinin yan etkisi iken, lökoensefalopati kemoradyoterapinin yan etkisi olarak görülmektedir.

Göz tedavi alanı içerisinde ise retinopati ve katarakt görülebilmektedir. Optik sinir ve kiazmanın hasarı, görme keskinliğinde azalma, görme alanı değişiklikleri, 54 Gy den sonra körlüğe neden olabilmektedir.

Hipotalamo-hipofizer aksın ışınlamasında, hormon yetersizliği, 20 Gy gibi düşük dozlarda bile görülebilmektedir.

Özellikle yaşlı hastalarda kranial RT, azalmış öğrenme, kısa dönem hafıza kayıpları ve problem çözme güçlüğü gibi nörokognitif değişikliklere neden olabilmektedir.(1)

4.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ocak 2004-Aralık 2012 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'na cerrahi sonrası başvurmuş düşük dereceli glial tümör tanılı 90 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya 18 yaş üstü, WHO grade II glial tümör tanılı 88 hasta dahil edildi. Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 28.11.2012 tarihli etik kurul toplantısında görüşüldü ve çalışmanın etik kurul onayı alındı.

Hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı arşivinden hasta dosyaları elde edilip, hastalara ait demografik, histopatolojik veriler kaydedildi. Eksik bilgiler hastane sisteminden tamamlandı. Hastaların son kontrol tarihleri ve son durumları arşiv dosyaları ya da hastane sisteminden elde edildi, ulaşılamayanlardan ise telefonla bilgi alındı.

Hastaların izlem süreleri, yaşayan hastalar için tanı tarihinden son kontrol tarihlerine kadar geçen süre, ölen hastalar için ise tanı tarihlerinden ölüm tarihlerine kadar geçen süre olarak hesaplandı. Genel sağ kalım süresi, tanı tarihinden son kontrol veya ölüm tarihine kadar geçen süre; progresyonsuz sağ kalım süresi tanı tarihinden progresyona kadar geçen süre, progresyon olmayan hastalarda ise son kontrol tarihine kadar geçen süre olarak belirlendi.

Hastalarda nörolojik kayıp varlığı MRC (Medical Research Council) nörolojik skalasına göre değerlendirildi. Buna göre MRC derece 2'nin üzerindeki hastalarda nörolojik kayıp varlığı kaydedildi.(Tablo 7)

Tablo 7. MRC Nörolojik skalası

1	Nörolojik bulgu yok
2	Nörolojik kayıp var, günlük aktivitelerini kendisi yapıyor
3	Nörolojik kayıp var ve orta derecede fonksiyon kaybı var (örneğin; dudakları zorlanarak oynatıyor, orta derecede disfaji, orta derecede parezi, görme alanı defekti gibi bazı görsel problemler var)
4	Nörolojik kayıp var ve ileri derecede fonksiyon kaybı var (örneğin ekstremiteleri kullanamıyor, major konuşma ve görme bozukluğu var)
5	İşlevsel hareket ve bilinçli fonksiyon yok

Tüm hastaların preoperatif MR incelemesi mevcuttu, preoperatif tümör boyutları ve orta hattı geçiş varlığı hasta dosyalarındaki MR raporlarından elde edildi.

Hastaların cerrahi şekilleri biyopsi, parsiyel rezeksiyon, subtotal rezeksiyon ve gros total rezeksiyon olarak sınıflandırıldı, cerrahi olarak tümörün %10 dan azının çıkarılması biyopsi, %10-50 arasında çıkarılması parsiyel rezeksiyon, % 50-90 arası subtotal rezeksiyon ve % 90 dan fazlasının çıkarılması gros total rezeksiyon olarak tanımlandı.

Cerrahi sonrası adjuvan RT alan hastalar, tanı tarihinden itibaren 4 ay içerisinde, klinik ya da radyolojik progresyon olmaksızın RT alan hastalar olarak tanımlandı. Progresyonda RT alan hastalar ise, cerrahi sonrası radyolojik olarak MR ile 3-6 ayda bir ve klinik olarak takip edilmiş ve progresyon olduğunda RT

almış hastalar olarak tanımlandı. Cerrahi sonrası izleme bırakılmış hastalardan, henüz izlemlerinde progresyon olmayıp RT almamış olan hastalar progresyonda RT alan hasta grubunda değerlendirildi.

Tüm istatiksel analizler SPSS (Statistical Package For Social Sciences) 16.0 versiyonu kullanılarak yapıldı. Genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım süreleri ve eğrileri Kaplan Maier metodu ile hesaplandı. Genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım sürelerinin karşılaştırılması için Log Rank testi, çok değişkenli analizler için ise Cox Regresyon testi kullanıldı. Test sonuçlarına göre $p<0,05$ değeri istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5.BULGULAR

5.1. Genel Bulgular

Çalışmaya düşük dereceli glial tümör tanılı 88 hasta dahil edildi. 2 hasta pilositik astrositom olduğu için çalışma dışında bırakıldı. Hastaların özellikleri tablo 11 de gösterilmiştir. Tüm hastaların Karnofski performans durumu 70 ve üzerindeydi. En sık başvuru şikayeti nöbet olarak saptandı. (Tablo 8) Tüm hastalara cerrahi öncesi MR görüntüleme yapılmıştı. Tümör boyutları, tümör yerleşim yerleri ve orta hattı geçiş varlığı bu görüntüleme raporlarına göre saptandı. (Tablo 10)

Tablo 8.Başvuru şikayetleri

<i>Başvuru şikayetleri</i>	
Nöbet (% 38,6)	Ekstremitelerde güçsüzlük (% 4,6)
Baş ağrısı (% 30,7)	Görme problemleri (% 3,4)
Baş dönmesi (% 5,7)	Unutkanlık (% 1,1)
Konuşmada zorluk (% 3,4)	Fasiyal asimetri (% 1,1)
Denge kaybı (% 6,8)	Kulakta çınlama (% 1,1)

Hastaların %69'unun patolojisi astrositomdu. Bütün hastaların postop MR görüntüleri mevcuttu. Bu görüntü raporlarına dosyalarından ya da hastane sisteminden ulaşıldı ve hastalarda rezidü varlığı incelendi. Postoperatif MR da rezidü-postoperatif değişiklik ayrımı tam net olarak raporlanmayan hastaların takip MR raporları incelendi ve stabil seyredenler rezidü olmayan hastalar olarak değerlendirildi. 70 hastada (% 79,5) rezidü varlığı saptandı.

Ameliyat sonrası adjuvan RT alan hasta sayısı 64 (%72,7), izleme bırakılıp progresyon olduğunda RT verilen hasta sayısı ise 20 (%22,75) idi. İzleme bırakılan 4 hasta (%4,55) ise henüz progresyon olmayıp RT almamıştı. Progresyon grubundaki hasta sayısı 24 (%27,3) idi. Postoperatif RT alan hastalarda cerrahi sonrası RT başlama süresi ortalama 1,7 ay idi . RT bilgileri tablo 9 da gösterilmiştir.

RT alan tüm hastaların tedavi bilgileri tedavi kartlarından incelendi. Tedavi dozlarının 50 Gy ile 66 Gy arasında değişiklik gösterdiği saptandı. Radyoterapi teknikleri incelendiğinde, hastalara konvansiyonel, konformal ve YART (Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi) tekniğiyle RT verildiği görüldü.

Tablo 9.Hastaların RT bilgileri

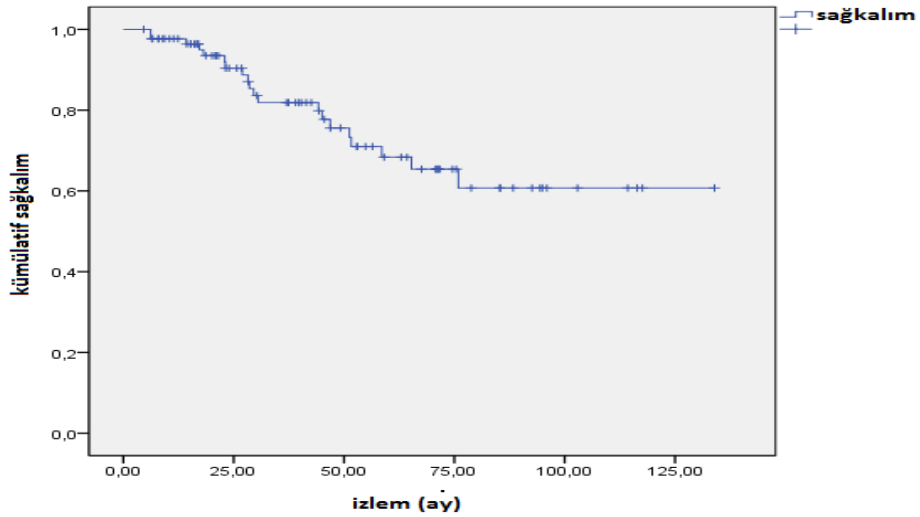
RT ŞEKİL IMRT KONVANSİYONEL KONFORMAL	17 (%19,3) 23 (26,1) 44 (%50)
RT DOZ ORTALAMA EN DÜŞÜK EN YÜKSEK	55,6 Gy 50 Gy 66 Gy
RT CİHAZ LİNEER HIZLANDIRICI KOBALT 60	60(%68,2) 24(%27,3)

Progresyon gösteren hastalardan 23'ü 2. kez opere edilmişti. Bunlardan 13'üne GTR, 6'sına STR, 1'ine paresiyel rezeksiyon ve 3 tanesine de biyopsi yapılmıştı. İkinci patolojilerinin WHO sınıflaması şöyleydi; 6 hastada grade 2 astrositom, 2 hastada grade 2 oligodendrogliom, 1 hastada oligoastrositom, 7

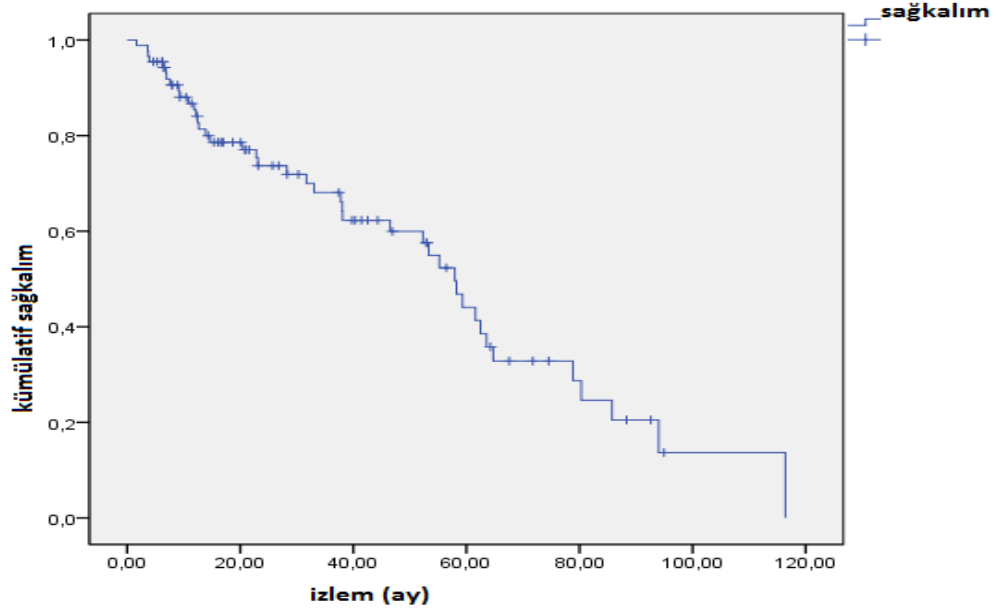
hastada grade 3 astrositom, 1 hastada grade 3 oligodendrogliom ve 8 hastada glioblastom olarak raporlanmıştı.

KT alan tüm hastalar temozolamid tedavisi almıştı. Postoperatif dönemde RT ile birlikte KT alan hasta sayısı 3'tü. Progresyonda temozolamid alan hasta sayısı 6 iken, 2. seri RT alan hasta sayısı 5'ti. İkinci seri RT alan hastalardan ise 3 tanesi malign transformasyon gösteren hasta gurubundandı. Malign transformasyon gösteren hastaların tümü 2. Operasyondan sonra temozolamid tedavisi almıştı.

Hastaların ortalama takip süresi 97,5(85-111 ay) aydı. İki yıllık, 5 yıllık ve 10 yıllık genel sağ kalımlar sırası ile % 90, % 68 ve % 60 bulundu. Progresyonsuz sağ kalıma bakıldığında ise 2 yıllık ve 5 yıllık progresyonsuz sağ kalımlar sırası ile % 73 ve % 44, ortalama progresyonsuz sağ kalım 56,4±5 ay bulundu. Hastaların sağ kalım eğrileri şekil 5 te gösterilmiştir.



şekil 5(A).Tüm hastalarda GSK



Şekil 5(B).Tüm hastalarda PSK

Tablo 10. Tümör yerleşim yerleri

Yerleşim yeri	Hasta sayısı (%)
Temporal	37 (%42)
Parietal	13 (%14,8)
Oksipital	1 (%1,1)
Frontal	35 (%39,8)
Serebellum	2 (%2,3)

Tablo 11. Hasta karakteristikleri

Hasta karakteristikleri	N(%)
Yaş	
Ortalama	39,9
40 yaş ve üstü	43(48,9)
40 yaş altı	45(51,1)
Cinsiyet	
Kadın	36(40,9)
Erkek	52(59,1)
Nörolojik bulgu	
Var	23(26,1)
Yok	65(72,9)
Başvuru şikayeti	
Nöbet	34(38,6)
Baş ağrısı	27(30,7)
Nöbet+baş ağrısı	3(3,4)
Tümör boyutu	
Ortalama	4,7cm
6 cm ve üstü	30(34,1)
6cm altı	58(65,9)
Orta hattı geçiş	
Var	25(28,4)
Yok	63(71,6)
Cerrahi	
Bx	21(23,9)
PR	5(5,7)
STR	25(28,4)
GTR	37(42)
Patoloji	
Astrositom	61(69,3)
Oligodendrogliom	20(22,7)
Mikst	7(8)
RT zaman	
Adjuvan	64(72,7)
Progresyonda	24(27,3)

5.2. Prognostik Faktörlerin Değerlendirilmesi

5.2.1. Cinsiyet

Cinsiyet değerlendirildiğinde erkek ve kadın cinsiyet arasında ortalama sağkalım süreleri arasında fark bulunmadı. Erkek cinsiyette (52 hasta) ortalama GSK $96\pm8,6$ ay, 2 yıllık ve 5 yıllık sağkalımlar sırası ile % 92 ve % 63 bulunurken, kadın cinsiyette (36 hasta) ortalama GSK $79,4\pm7$ ay, 2 yıllık ve 5 yıllık sağkalımlar sırası ile % 87 ve % 74 bulundu. ($p>0,05$)

Progresyonsuz sağ kalımlar değerlendirildiğinde her iki cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Kadın cinsiyette ortalama PSK $51,8\pm6,7$ ay, 2 yıllık ve 5 yıllık PSK sırası ile % 62 ve % 41 bulunurken, erkek cinsiyette ortalama PSK $56,2\pm5,9$ ay, 2 yıllık ve 5 yıllık PSK sırası ile %81 ve % 44 bulundu. ($p>0,05$)

5.2.2. Yaş

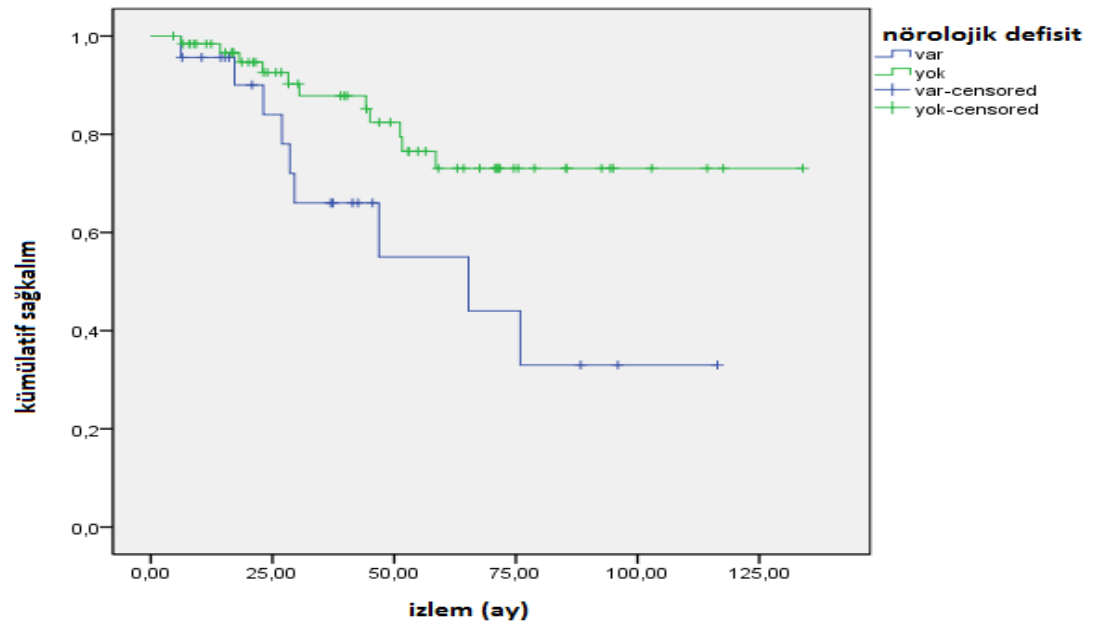
Hastalar 40 yaş ve üstü (43 hasta) ve 40 yaş altı (45 hasta) gruba ayrıldığında GSK 40 yaş altı grupta 101 ± 9 ay, 2 yıllık ve 5 yıllık GSK sırası ile % 94 ve %70 bulunurken, 40 yaş üstü grupta ortalama GSK $71,6\pm5,8$ ay, 2 yıllık ve 5 yıllık GSK sırası ile % 86 ve % 65 bulundu. ($p>0,05$)

PSK bu 2 grup arasında değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. 40 yaş altı grupta ortalama PSK $55,4\pm6,3$ ay, 2 yıllık PSK %77 bulunurken, 40 yaş üstü grupta ortalama PSK $53,8\pm6,1$ ay, 2 yıllık PSK ise % 69 bulundu. ($p>0,05$)

5.2.3. Tanı Anında Nörolojik Kayıp Varlığı

Hastalar tanı anında nörolojik kaybı olan grup (23 hasta) ve olmayan grup (64 hasta) olarak ayrışında tanı anında nörolojik kayıp varlığı olan hastalarda ortalama GSK $66,8 \pm 10,7$ ay, 2 yıllık ve 5 yıllık GSK sırası ile % 84 ve % 55 bulunurken, tanı anında nörolojik kayıp olmayan hastalarda ortalama GSK $107,9 \pm 6,8$ ay, 2 yıllık ve 5 yıllık GSK sırası ile % 92 ve % 73 bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p=0,01$) (şekil 6)

PSK değerlendirildiğinde ise başlangıçta nörolojik kayıp olmayan hastalarda ortalama PSK $57,3 \pm 4,4$ ay, 2 yıllık ve 5 yıllık PSK sırası ile % 78 ve % 50 bulunurken, nörolojik kayıp bulunan hastalarda ortalama PSK $48,3 \pm 11,8$ ay, 2 yıllık ve 5 yıllık PSK sırası ile % 59 ve % 25 bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0,05$)



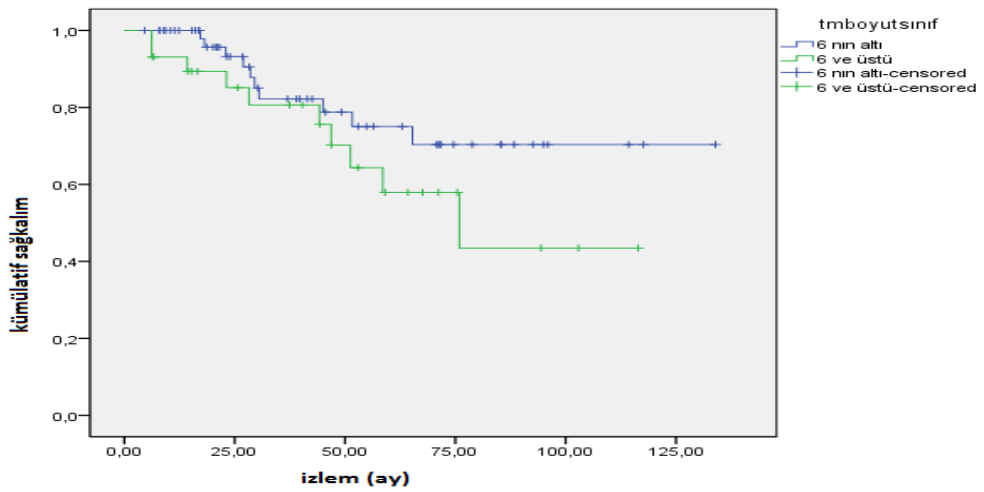
Şekil 6. Nörolojik kayıp olan ve olmayan hastaların GSK eğrisi

5.2.4. Tümör Boyutu

Hastalar tümör boyutu 6 cm ve üstü olan (30 hasta) ve 6 cm altı olan (58 hasta) grup olarak ayrıldığında ve GSK ve PSK incelendiğinde sonuçlar şu şekildeydi:

Tümör boyutu 6 cm altında olan hastalarda ortalama GSK $105,2 \pm 7,7$ ay, 2 yıllık, 5 yıllık ve 10 yıllık GSK sırası ile % 93, %75 ve %70 bulundu. Diğer grupta ise ortalama GSK $76,2 \pm 9,4$ ay, 2 yıllık ve 5 yıllık GSK sırası ile % 85 ve % 57 bulundu. 2 grup arasındaki GSK farkları istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p > 0,05$) (Şekil 7)

PSK 2 grup arasında karşılaştırıldığında, tümör boyutu 6 cm ve üzeri olan grupta ortalama PSK $56 \pm 8,7$ ay, 2 yıllık ve 5 yıllık PSK sırası ile % 69 ve % 43 bulunurken, tümör boyutu 6 cm altı olan grupta ortalama PSK $53,5 \pm 8,7$ ay, 2 yıllık ve 5 yıllık PSK sırası ile % 75 ve % 43 bulundu. Arada istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. ($p > 0,05$)



Şekil 7. Tümör boyutu ile GSK arasındaki ilişki

5.2.5. Orta Hattı Geçiş

Hastalar, tümörü orta hattı geçenler (25 hasta) ve geçmeyenler (62 hasta) olarak gruplandırıldı ve sağkalımları incelendi. Tümörü orta hattı geçen grupta ortalama GSK $68,3\pm7,7$ ay, 2 yıllık ve 5 yıllık GSK sırası ile % 79 ve % 64 bulunurken, tümörü orta hattı geçmeyen grupta ortalama GSK $101\pm7,5$ ay, 2 yıllık ve 5 yıllık GSK sırası ile % 94 ve % 70 bulundu. İki grup arasında GSK açısından anlamlı fark bulunmadı. ($p>0,05$)

PSK arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Tümörü orta hattı geçen grupta ortalama PSK $52,9\pm8,3$ ay, 2 yıllık ve 5 yıllık PSK sırası ile % 64 ve % 40 bulunurken, orta hattı geçmeyen grupta ortalama PSK $57,5\pm5,9$ ay, 2 yıllık ve 5 yıllık PSK sırası ile % 76 ve % 46 bulundu. ($p>0,05$)

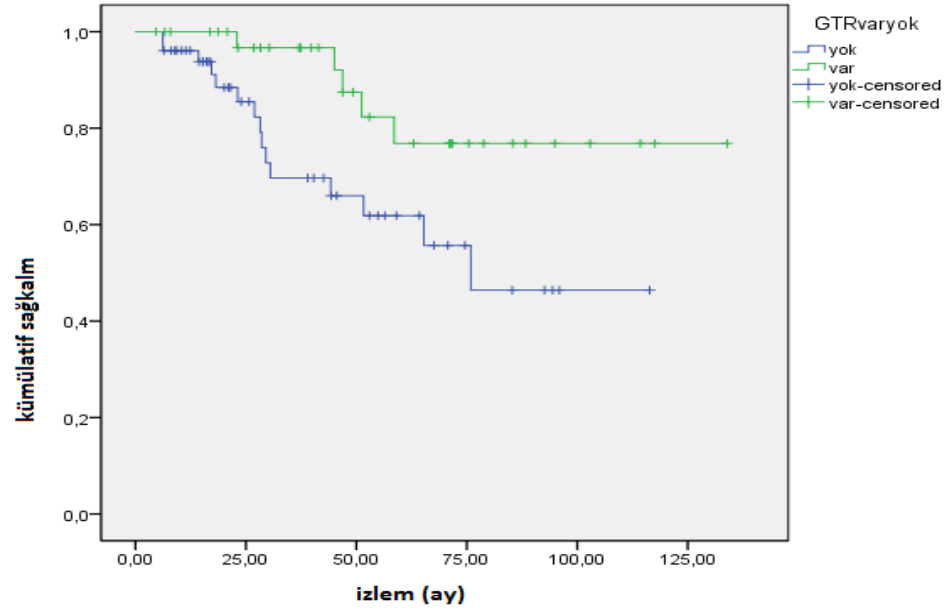
5.2.6. Cerrahi Şekil

Hastalar, cerrahi şekillerine göre GTR yapılanlar ve yapılmayanlar olarak sınıflandırıldı. GTR yapılan grupta (36 hasta) ortalama GSK 113 ± 8 ay, 2 yıllık ve 5 yıllık GSK sırası ile % 96 ve % 76 bulundu. GTR yapılmayan grupta (51 hasta) ise ortalama GSK $75,5\pm7,9$ ay, 2 yıllık ve 5 yıllık GSK sırası ile % 85 ve % 61 bulundu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (**$p=0,02$**)(şekil 8)

Progresyonsuz sağkalıma bakıldığında ise GTR yapılan grupta ortalama PSK $56,9\pm5,1$ ay, 2 yıllık ve 5 yıllık PSK % 85 ve % 48 bulunurken, GTR yapılmayan grupta ortalama PSK $54,8\pm7,8$ ay, 2 yıllık ve 5 yıllık PSK sırası ile %

63 ve %39 bulundu. Fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

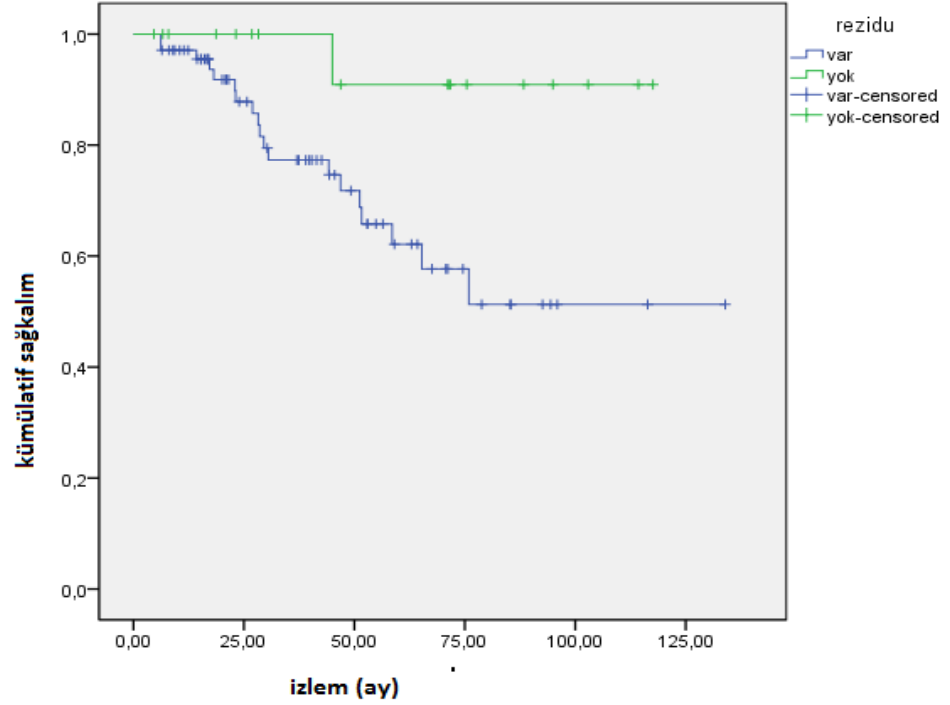
($p>0,05$)



Şekil 8. Cerrahi şekil ve GSK arasındaki ilişki

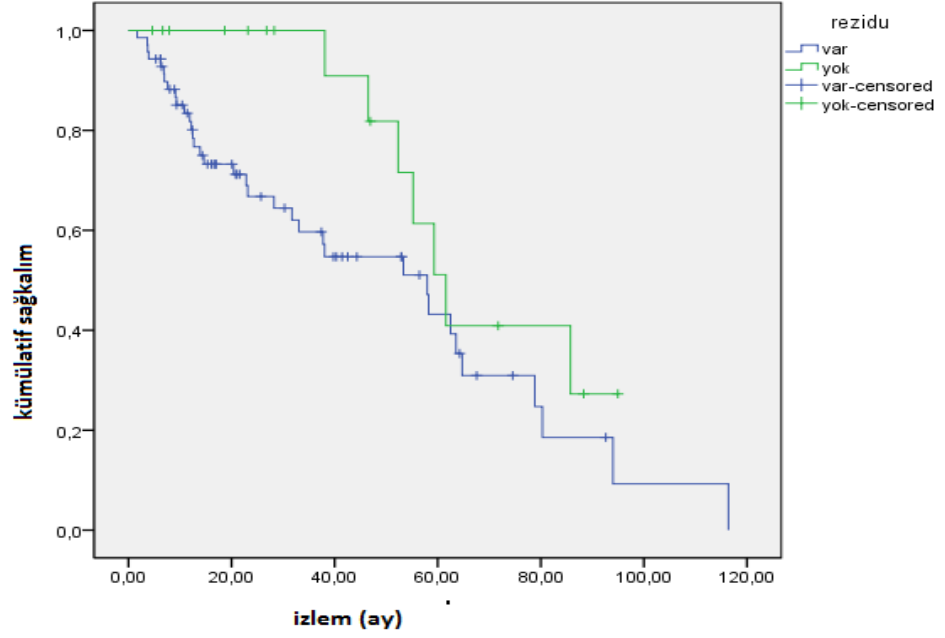
5.2.7. Rezidü Varlığı

Postoperatif rezidüye göre hastalar 2 gruba ayrıldı. Rezidü varlığı saptanan hasta grubunda (69 hasta) ortalama GSK $89,2 \pm 8$ ay, 2 yıllık ve 5 yıllık GSK sırası ile % 89 ve % 62 bulunurken, postop rezidü olmayan hastalarda (18 hasta) ortalama GSK $111 \pm 6,2$ ay, 5 yıllık GSK % 90 bulundu. GSK rezidü olmayan hastalarda istatistiksel anlamlı olarak daha iyi bulundu. ($p=0,03$)(Şekil 9)



Şekil 9.GSK rezidü arasındaki ilişki

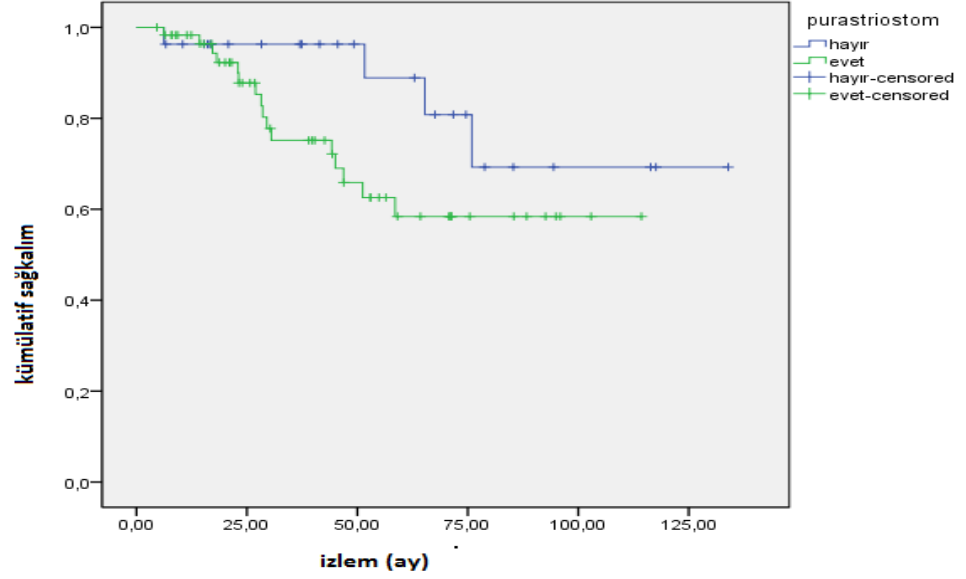
PSK değerlendirildiğinde rezidü olan hastalarda ortalama PSK $51,6 \pm 5,6$ ay, 2 yıllık ve 5 yıllık PSK sırası ile % 66 ve % 43 bulundu. Rezidü olmayan hastalarda ortalama PSK $68,6 \pm 6,4$ ay, 2 yıllık ve 5 yıllık PSK sırası ile % 90 ve % 51 bulundu. Rezidü olmayan hastalarda PSK daha iyiydi, fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($p > 0,05$) (şekil 10)



Şekil 10.Rezidü ile PSK arasındaki ilişki

5.2.8.Patoloji

Hastalar, patolojilerine göre astrositom grubu ve diğer patolojiler (oligodendrogliom ve oligoastrositom) olarak sınıflandırıldı. Patolojisi saf astrositom olan hastalarda (60 hasta) ortalama GSK $80,8 \pm 6,6$ ay, 2 yıllık ve 5 yıllık GSK sırası ile % 87 ve % 58 bulunurken, diğer hasta grubunda (27 hasta) ortalama GSK $110,8 \pm 9,9$ ay, 2 yıllık ve 5 yıllık GSK sırası ile % 96 ve % 88 bulundu. Fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p > 0.05$)(şekil 11)



Şekil 11.Patoloji ile GSK arasındaki ilişki

Progresyonsuz sağ kalıma bakıldığında ise saf astrositomlu olgularda ortalama PSK $50,9 \pm 4,8$ ay, 2 yıllık ve 5 yıllık PSK sırası ile % 69 ve % 40 bulunurken, diğer hasta grubunda ortalama PSK $61,2 \pm 9,1$ ay, 2 yıllık ve 5 yıllık PSK sırası ile % 81 ve % 50 bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmadı. ($p > 0.05$)

5.2.9. Ki 67

Hastalardan Ki 67 değerine bakılmış olanlar (37 hasta), Ki 67 değeri 3 ve üzeri olanlar (13 hasta,%14,8) ve 3'ün altı olanlar (24 hasta,%27,3) olarak sınıflandırıldı. Genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalıma bakıldığında 2 grup arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı. ($p > 0.05$)

5.2.10. Nöbet

Hastalar tanı anında nöbet varlığı olan 38 hasta (%43,2) ve nöbet olmayan 50 hasta (% 56,8) olarak 2 gruba ayrıldı. Tanı anında nöbet olan hastalarda ortalama GSK $107 \pm 8,1$ ay, 2 yıllık ve 5 yıllık GSK sırası ile % 91 ve % 71 bulunurken, nöbet olmayan hastalarda ortalama GSK $81,3 \pm 8,1$, 2 yıllık ve 5 yıllık GSK sırası ile % 89 ve % 67 bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p > 0.05$)

Progresyonsuz sağkalımda da yine istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. ($p > 0.05$)

Yapılan çok değişkenli analizlerde başlangıçta nörolojik kayıp varlığının bağımsız prognostik faktör olduğu saptandı. Bu analize göre başlangıçta nörolojik kayıp varlığı kötü prognozu göstermektedir. Çok değişkenli analiz sonuçları tablo 12 de gösterilmiştir.

Tablo 12. Çok değişkenli analiz sonuçları

<i>parametre</i>	<i>p</i>	<i>Risk oranı</i>	<i>% 95 güven aralığı</i>
Nörolojik kayıp	0,021	0,336	0,133-0,849
GTR	0,521	0,692	0,225-2,131
Rezidü	0,137	0,186	0,020-1,708

5.3. Malign Transformasyon Gösteren Hastaların Genel Özellikleri

Tüm hastaların % 17,8 'inde (16 hasta) malign transformasyon geliştiği saptandı. Malign transformasyon görülen hasta grubunun demografik özellikleri ayrıca incelendi. Hastaların 5'i kadın (%31,3), 11'i (68,7) erkekti. Ortalama yaşları 40,5 bulundu. Hastalardan 8'inin (%50) yaşı 40 ve üzeri, diğer 8'inin yaşı 40'ın altındaydı. Dokuz hasta (%56,3) nöbet şikayeti ile, 2 hasta (%12,5) baş ağrısı şikayeti, 1 hasta (%6,3) baş dönmesi şikayeti ile başvurmuştu. Altı hastada (%37,5) tanı anında fasiyal asimetri, konuşma bozukluğu, ekstremitelerde güçsüzlük gibi nörolojik bulgular vardı.

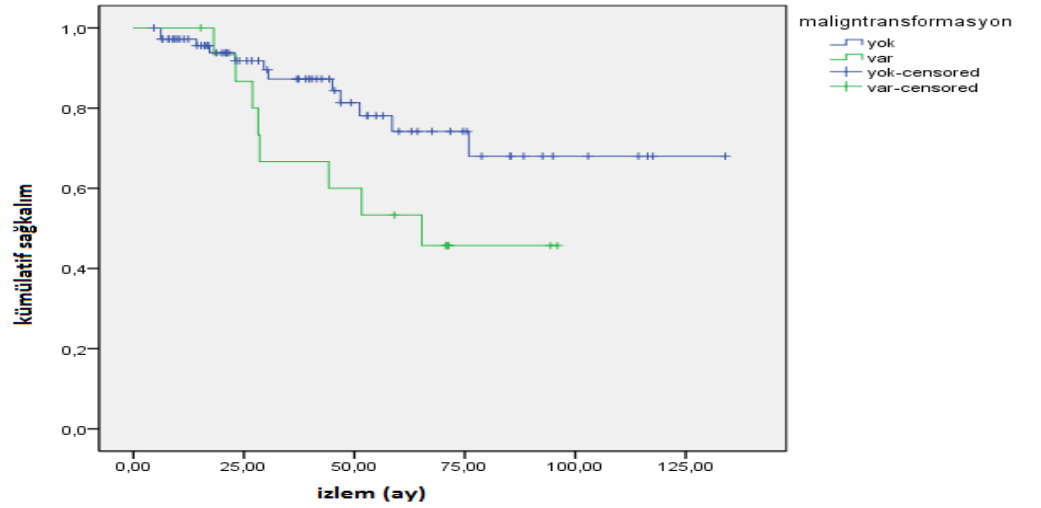
Bu hasta gurubunda tümör yerleşim yerleri şu şekildeydi; 7 hastada (%43,3) tümör temporal lob, 3 hastada parietal lob (%18,8) ve 6 hastada da frontal lob (%37,5) yerleşimliydi. Ortalama tümör boyutu 5 cm idi ve 5 hastada (%31,3) orta hattı geçiş vardı. Tümörü 6 cm ve üzeri olan 7 hasta (%43,8), 6 cm altında olan 9 hasta (%56,3) vardı.

İlk operasyonda hastalardan 3'üne GTR (%18,8), 9'una STR (%56,3), 1'ine parsiyel rezeksiyon ve 3 'üne de (%18,8) yalnızca biyopsi yapılmıştı. İlk tanı anındaki postoperatif patolojileri 2 oligodendrogliom (%12,5), 1 oligoastrositom (%6,3), 13 astrositom (%81,3) şeklindeydi. Postoperatif MR görüntülerine göre 14 hastada (%87,5) rezidü tümör varlığı saptanmıştı.

Hastalardan 12 tanesi (%75) postoperatif dönemde RT alan grupta, 4 tanesi ise (%25) progresyonda RT alan gruptaydı. Tüm hastalar malign transformasyon görüldüğünde temozolamid tedavisi almıştı. Bu hastalardan 3 tanesi (%18,8) 2. seri RT almıştı.

Malign transformasyon gösteren hasta grubunda ortalama GSK $63,5 \pm 8,2$ ay, 2 yıllık ve 5 yıllık GSK sırası ile % 86 ve % 53 bulundu. PSK ise ortalama $35,8 \pm 6,8$ ay, 2 yıllık ve 5 yıllık PSK sırası ile % 56 ve % 18 bulundu. Malign transformasyon olmayan hasta grubunda ortalama GSK $104 \pm 7,3$ ay, 2 yıllık ve 5 yıllık GSK sırası ile % 91 ve % 74 bulundu. Ortalama PSK $67 \pm 6,5$ ay iken, 2 yıllık ve 5 yıllık PSK % 78 ve % 57 bulundu. GSK farkları istatistiksel olarak anlamlılığa yakın ($p=0,06$), PSK farkları ise istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,002$) bulundu.(Şekil 12 ve 13)

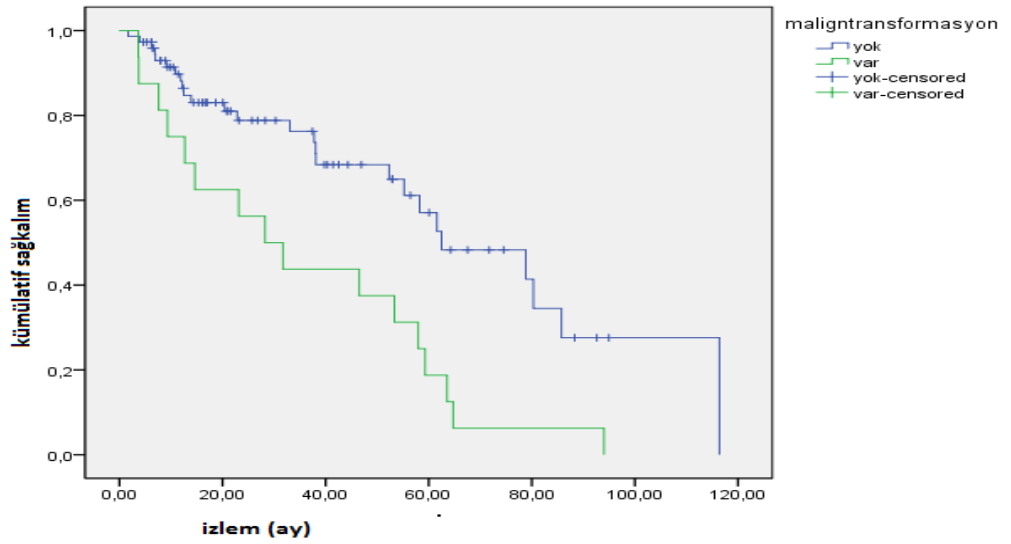
Hastaların malign transformasyonda görülen patolojileri 8 hastada glioblastom, 6 hastada grade 3 astrositom, 1 hastada grade 3 oligodendrogliom, 1 hastada da grade 3 oligoastrositom şeklinde bulunmuştu.



Şekil 12.Malign transformasyon gösteren hastalarda ve diğer grupta GSK

Hastalarda malign transformasyonla ilişkili olabilecek faktörler ki-kare testi ile değerlendirildi. Yaş (40 yaş altı-40 yaş üstü), cinsiyet, başlangıçta

nörolojik kayıp varlığı, tümör boyutu (6 cm ve üstü-6 cm altı), orta hattı geçiş varlığı, cerrahi şekli (GTR var-yok), patoloji (saf astrositom ve diğer patolojiler) ve RT veriliş zamanının (postoperatif-progresyonda) malign transformasyonla ilişkisi araştırıldı. Yalnızca cerrahi şekli malign transformasyonla ilişkili bulundu. Başlangıçta GTR yapılabilen hastalarda malign transformasyonun anlamlı olarak daha az görüldüğü saptandı. ($p=0,045$)



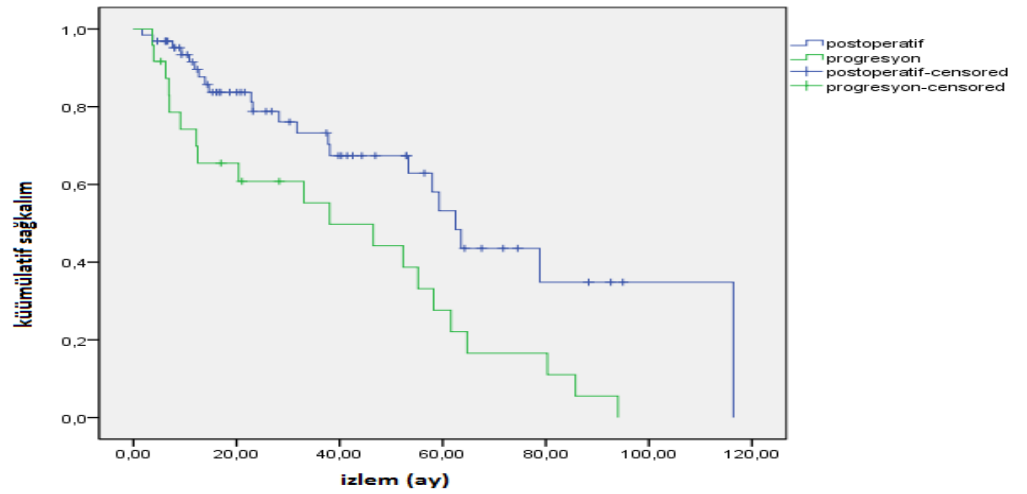
Şekil 13. Malign transformasyon gösteren hastalarda ve diğer grupta PSK

5.4. Postoperatif RT Alan Hasta Grubu ve Progresyonda RT Alan Hasta Gruplarının Sağkalım Açısından Karşılaştırılması

Bu gruptaki hasta sayısı 64 idi ve tüm hastaların % 73,3'üydü. Hastalardan 24'ü ise (%26,7) progresyonda RT alan gruptaydı. Postoperatif RT alan ve progresyonda RT alan hastaların özellikleri tablo 13'de gösterilmiştir.

İki grup GSK açısından karşılaştırıldığında postoperatif RT alan grupta GSK ortalama $83,8 \pm 6,9$ ay, 2 yıllık ve 5 yıllık GSK sırası ile %92 ve %66 bulunurken, progresyonda RT alan hasta grubunda ortalama GSK $101,9 \pm 11$ ay, 2 yıllık ve 5 yıllık GSK sırası ile %86 ve %69 bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p > 0,05$)

Progresyonsuz sağ kalıma bakıldığında ise postoperatif RT alan grupta ortalama PSK $68,2 \pm 7,3$ ay, 2 yıllık ve 5 yıllık PSK sırası ile %78 ve % 53 iken, progresyonda RT alan grupta ortalama PSK $40,6 \pm 6,4$ ay, 2 yıllık ve 5 yıllık PSK sırası ile %60 ve % 27 bulundu. Postoperatif RT grubundaki PSK avantajı istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p = 0,005$) (Şekil 14)



Şekil 14. Postop RT ve progresyonda RT alan gruplarda PSK

Tablo 13.Postoperatif RT alan ve progresyonda RT alan hastaların özellikleri

	<i>Postopereatif RT N (%)</i>	<i>Progresyonda RT N(%)</i>
Yaş 40 yaş üstü 40 yaş altı Ortalama yaş	37 (57,8) 27 (42,2) 41,4	6 (25) 18 (75) 35,8
Cinsiyet Kadın Erkek	27 (42,2) 37 (57,8)	9 (37,5) 15 (62,5)
Nörolojik defisit Var Yok	19 (29,7) 45(%70,3)	4 (16,7) 20 (83,3)
Tümör boyutu 6 cm ve üstü 6 cm altı ortalama	24 (37,5) 40(62,5) 4,9 cm	6 (25) 18 (75) 4,4 cm
Orta hattı geçiş Var Yok	20 (31,3) 44 (68,8)	5 (20,8) 19 (79,2)
Patoloji Oligodendrogliom Astrositom Oligoastrositom	16 (25) 44 (68,8) 4 (6,3)	4 (16,7) 17 (70,8) 3 (12,5)
Başvuru şikayeti Nöbet Baş ağrısı Nöbet+baş ağrısı	23 (35,9) 19 (29,7) 3 (4,7)	11 (45,8) 8 (33,3)
Cerrahi şekli Biyopsi Parsiyel rezeksiyon Subtotal rezeksiyon Gros total rezeksiyon	18 (28,1) 4 (6,3) 18 (28,1) 24 (37,5)	3 (12,5) 1 (4,2) 7 (29,2) 13 (54,2)
Rezidü Var Yok	52 (81,3) 12 (18,8)	18 (75) 6 (25)

5.5 Risk Gruplarına Göre Genel Sağkalım ve Progresyonsuz Sağkalım

Hastalar, Pignatti ve arkadaşları tarafından belirlenen, prognostik faktörlere (tümör boyut 6 cm ve üzeri olmak, tümörü orta hattı geçmek, astrositom histolojide olmak, başlangıçta nörolojik kayıp varlığı ve 40 yaş ve üzerinde olmak) göre tanımlanan risk gruplarına ayrıldı. 3 veya daha fazla risk faktörüne sahip olanlar yüksek riskli grup (27 hasta), daha az risk faktörüne sahip olanlar düşük risk grubu (61 hasta) olarak sınıflandırıldı.

Düşük risk grubunda ortalama GSK $105,9 \pm 7,5$ ay, 2 yıllık ve 5 yıllık GSK % 95 ve % 74 bulunurken, yüksek risk grubunda ortalama GSK $63,7 \pm 7,3$ ay, 2 yıllık ve 5 yıllık GSK sırası ile % 79 ve % 56 bulundu. ($P=0,06$)

Progresyonsuz sağ kalıma bakıldığında ise düşük risk grubunda ortalama progresyonsuz sağ kalım $60,5 \pm 6,1$ ay, 2 yıllık ve 5 yıllık progresyonsuz sağ kalımlar sırası ile %79 ve % 52 bulunurken, yüksek risk grubunda ortalama progresyonsuz sağ kalım $44 \pm 6,7$, 2 yıllık ve 5 yıllık progresyonsuz sağ kalımlar sırası ile % 60 ve % 27 bulundu. ($p>0,05$)

6.TARTIŞMA

Düşük dereceli gliomlar, diffüz, yavaş büyüyen ve davranış olarak çeşitlilik arzeden primer beyin tümörleridir(30). Nörolojik hastalıklar nedeniyle ölümden, stroktan sonra 2. sırada yer almaktadır(31). Ölüm sıklıkla progresif hastalıktan çok, malign transformasyon nedeniyle olmaktadır(31,32). Yüksek dereceli gliomlara göre daha genç yaşta görülmektedir ve sağkalımları daha uzundur (33). Düşük dereceli glial tümörlerde optimal tedavi halen tartışmalıdır (34). Yapılan pek çok prospektif çalışmaya rağmen (4,5,22,29,35), cerrahi, rezeksiyon genişliği ve optimal radyoterapi zamanı gibi konularda halen sorular mevcuttur. Bu nedenle prognostik faktörlerin bilinmesi, uygun tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi açısından önem teşkil etmektedir.

Düşük dereceli gliomlar sıklıkla 35-44 yaşlar arasında ve erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir (36,37). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak ortalama yaş 39 bulunmuş ve hastaların % 59'unun erkek olduğu saptanmıştır. En sık görülen glial tümörler astrositomlardır (38,39) ve yine literatürle uyumlu olarak bizim vakalarımızın % 69,3'ünü astrositomlar oluşturmaktadır. En sık başvuru semptomu literatürle uyumlu olarak (6) nöbet bulunmuştur.

Sağ kalım analizlerine bakıldığında, çalışmamızda tüm hastalarda GSK 97,5 ay, 2,5 ve 10 yıllık genel sağ kalımlar sırası ile %90, %68 ve % 60 bulunmuştur. 2 yıllık ve 5 yıllık progresyonsuz sağ kalımlar sırası ile % 73 ve % 44, ortalama progresyonsuz sağ kalım $56,4 \pm 5$ ay bulunmuştur. Uzun genel sağ

kalımlar (≥ 70 ay) ve progresyonsuz sağ kalımlar (36-95 ay) klinik çalışmalarda belirlenen sürelerle uyumlu bulunmuştur (6,40,41,42).

Prognostik faktörlerin değerlendirilmesi için çoğunlukla retrospektif olarak sağkalıma etki eden faktörler incelenmiştir. Literatürde belirtilen en önemli prognostik faktörler ileri yaş, büyük tümör çapı ($>4-6$ cm), tümörün orta hattı geçmesi, başlangıçta nörolojik kayıp varlığı ve kötü performans durumudur (34,40,43). Çalışmamızda prognostik faktör olarak cinsiyet, yaş, tümör boyutu, başlangıçta nörolojik kayıp varlığı, orta hattı geçiş, cerrahi şekli, postoperatif rezidü durumu, Ki 67 düzeyi, patoloji ve başlangıçta nöbet varlığı incelenmiştir. Yapılan tek değişkenli analiz sonuçlarına göre, başlangıçta nörolojik kayıp varlığı, gros total rezeksiyon yapılamaması, postoperatif rezidü varlığında genel sağ kalım istatistiksel anlamlı olarak daha kötü bulunurken, progresyonsuz sağ kalımda anlamlı farklılık bulunmamıştır. Çok değişkenli analizlerde ise, yalnızca başlangıçta nörolojik kayıp varlığı istatistiksel olarak anlamlı bağımsız prognostik faktör olarak bulunmuştur.

Prognostik faktör olarak yaş ele alındığında 40 yaş üstü hastalarda prognoz daha kötü olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir(6,44). Aynı şekilde Yeh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da 40 yaş altı hastalarda sağkalım daha iyi bulunmuştur(45). Lote ve arkadaşları ise 379 hastayı inceledikleri retrospektif çalışmasında, 20 yaş altı hastalarda sağkalımın daha iyi olduğunu göstermiştir (46). Buna karşılık intergrup 86-72-51 çalışmasında 40 yaş ve üstü hasta grubunda sağkalım farkı bulunmamıştır(47). Son yıllarda daha ileri yaş hastalarda düşük dereceli glial tümörlerin görülmesiyle, yaşın prognozadaki önemi daha da

artmıştır. Beklenildiği üzere, daha yaşlı hastalarda 5 yıllık genel sağ kalım %30-40 gibi daha düşük bulunmuştur (36,48,49) Chang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada genel sağ kalımla ilgili 4 kötü prognostik faktör tanımlanmıştır. Bunlar karnofski performans durumunun 80 ve altı olması, hasta yaşının 50 ve üzeri olması, tümör çapının 4 cm üzerinde olması ve tümörün önemli fonksiyonel sahada olması olarak tanımlanmıştır (42). Çalışmamızda, hastalar 40 yaş altı ve üstü gruba ayrılıp sağ kalım analizleri yapıldığında, 40 yaş altı grubun ortalama genel sağ kalımının (101 ay), 40 yaş üstü gruba göre (71 ay) literatürle uyumlu olarak daha iyi olduğu, fakat aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır.

Cinsiyet, prognostik faktör olarak incelendiğinde, kadın ve erkek cinsiyet arasında, çalışmamızda GSK ve PSK açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Tümör boyutu literatürde sağ kalımı etkileyen önemli prognostik faktörlerdendir. Tümörün 4-6 cm den büyük olması sağ kalımı olumsuz etkilemektedir (6,34,47). Bizim çalışmamızda hastalar, tümörü 6 cm ve üzeri boyutta olanlar ve 6 cm altında olanlar olarak ayrılmıştır. İki grup arasında hem ortalama genel sağ kalım (105 ay-76 ay), hem de 2 yıllık (%93-%85) ve 5 yıllık sağ kalımlar (%75-%57) arasında tümörü 6 cm altı olan grup lehine sağ kalım avantajı bulunmuş, fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. Aynı şekilde orta hattı geçiş incelendiğinde ortalama genel sağ kalım, 2 ve 5 yıllık sağ kalımlar arasında tümörü orta hattı geçmeyen grup lehine sağ kalım avantajı olduğu görülmüş, fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Oligodendrogliomlar ve mikst oligoastrozitomlar, astrozitomlardan farklı patolojik özelliklere sahiptir. Mikst oligoastrozitomların neredeyse yarısı oligodendrogliomların 1p ve 19 q delesyonu gibi kromozomal lezyonlarına sahiptir(6,50). Oligodendrogliomlar, astrozitomlara göre tedaviye daha iyi yanıt verirler ve daha iyi prognoza sahiptirler(39,51,52). Astrozitomlar daha kötü prognoza, oligoastrozitomlar ise iki grubun arasında prognoza sahiptirler(5,6). Bu nedenle çalışmamızda patoloji sonuçlarına göre hastalar gruplandırılırken patolojisi saf astrozitom olan grup ve olmayan grup olarak ayrılmıştır. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda, genel sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım, patolojisi saf astrozitom olanlarda daha kötü bulunmuştur fakat bu farklar istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. Literatürle paralel seyreden fakat istatistiksel olarak anlamlı çıkmayan bu sonuçlar, çalışmanın retrospektif yapılması, glial tümörlerin hem histopatolojik, klinik davranış, hem de tedavi açısından farklılık içermesi, hasta sayısının az olması nedeniyle çok merkezli, randomize, prospektif çalışmaların gerekliliğini göstermektedir.

Ki-67 hücresel proliferasyonu gösteren, çekirdeğe özgü bir antijendir. Hücre siklusunda, büyüme ve sentez safhalarında eksprese edilmektedir. Dinlenme (G0) ve erken G1 fazında eksprese edilmemektedir. Hücre siklusundaki aktif hücreler ile ilgili bilgi veren Ki-67'nin pek çok tümörde artmış olduğu gösterilmiştir(53,54,55). Proliferatif hücrelerin, proliferatif olmayan hücrelere göre daha radyosensitif oldukları uzun zamandır bilinmektedir (56,57,58). Teorik olarak yüksek Ki-67 düzeyi daha proliferatif tümörlere işaret etmektedir. Literatüre bakıldığında Ki-67 proliferasyon indeksi ve hasta prognozları arasında

karışık sonuçlar bulunmuştur. Pek çok çalışmada Ki-67 ile tümör progresyonu arasında ilişki tesbit edilirken (58,59,60,61,62,63,64), iki büyük seride anlamlı ilişki tesbit edilememiştir (65,66). Bu farklılıkların nedeni Ki-67 indeksinin farklı tesbit şekilleri olması, gözlemciler arasındaki farklılıklar ve tümör örneklerindeki Ki-67 indeksinin heterojen olmasıdır (67,68) Montine ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Ki-67 proliferasyon indeksi ≥ 7 olan astrositomlu hastalarda daha yüksek histolojik dereceli tümörler olduğu ve daha düşük sağ kalımları olduğu saptanmıştır.(69) Yine aynı çalışmada Ki-67 indeksi ≥ 3 olan hastaların daha düşük sağ kalım gösterdiği belirtilmiştir. Coons ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada ise, 81 oligodendrogliom ve mikst gliomlu hasta ele alınmış ve Ki-67 için istatistiksel anlamlı eşik değerin ≥ 5 olduğu saptanmıştır(70). Bu bilgiler ışığında çalışmamızda Ki-67 değerine daha önceden bakılmış hastalar ayrıca değerlendirilip, Ki-67 ≥ 3 olan hastalar ve < 3 olan hastalar olarak gruplandırılmıştır. Genel sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım açısından 2 grup arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Literatürde de belirtildiği üzere, hastalar arasında Ki-67 değeri bilinenlerin sayıca az olması, hastaların Ki-67 değerlerinin birbirine yakın olması, Ki-67'yi değerlendiren merkezlerin farklı olması ve tümör örneklerinde Ki-67 değerinin heterojenite göstermesi nedeniyle net değerlendirme yapılamadığı düşünülmüştür.

Cerrahi rezeksiyon genişliği, çalışmalarda farklılıklar içermektedir. Kimi çalışmalarda rezeksiyon genişliğinin sağkalımı etkilemediği belirtilirken, kimi çalışmalarda ise cerrahi şeklinin önemli bir prognostik faktör olduğu saptanmıştır (19,32,40,71,72,73). Bauman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada başlangıçtaki

cerrahinin genişliği tek değişkenli analizlerde genel sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım için iyi prognostik faktör olarak bulunmuşken, çok değişkenli analizlerde progresyonsuz sağ kalımı etkilemediği gösterilmiştir. Jung ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada gros total rezeksiyon yapılmasının tek değişkenli analizlerde genel sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalımı istatistiksel anlamlı olarak artırdığı, progresyonsuz sağ kalım içinse bağımsız prognostik faktör olduğu gösterilmiştir(74). Claus ve arkadaşları ise intraoperatif MR çalışmalarında subtotal rezeksiyon yapılan hastalarda rekürrens ve ölümün gros total rezeksiyon yapılan hastalara göre daha fazla olduğunu göstermişlerdir(75). Bizim çalışmamızda tek değişkenli analizlerde, gros total rezeksiyon yapılan hastalarda progresyonsuz sağ kalım etkilenmezken, genel sağ kalım istatistiksel anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur. Gros total rezeksiyon yapılan hastalarda GSK 113 ay, 2 ve 5 yıllık GSK sırası ile %96 ve %76 bulunurken, yapılamayn grupta ortalama GSK 75 ay, 2 ve 5 yıllık GSK sırası ile %85 ve %61 bulunmuştur($p=0,02$). Hastalarda rezidü varlığı yine tek değişkenli analizlerde kötü prognostik faktör olarak saptanmıştır. Çok değişkenli analizlerde her iki faktörün de prognozu etkilemediği görülmüştür. Daha agresif seyreden infiltratif tümörlerde grost total rezeksiyonun sıklıkla yapılamaması, bu hastaların zaten kötü prognozlu hastalar olduğuna işaret etmektedir.

Literatürde total rezeksiyonun uzun epilepsi öyküsü olan hastalarda nöbet kontrolünü artırdığı gösterilmiştir (76). Ayrıca bazı çalışmalarda total ve totale yakın cerrahi eksizyonun, rekürrens ve malign transformasyon riskini azalttığı gösterilmiştir(19,71,77,78). Malign transformasyon ile ilişkili faktörleri araştıran

çok sayıda çalışma yapılmıştır. Tümörün histolojik tipinin malign progresyon için bağımsız prognostik faktör olabileceği düşünülmektedir(71,79). Oligodendrogliomlardan ve mikst tümörlerden daha kötü prognoza sahip olan astrositomlar, rekürrens ve malign transformasyon açısından da daha riskli gruplardır. EORTC çalışmasında astrositom histolojik tipinin ve büyük tümör çapının kötü prognostik faktörler olduğu belirtilmiştir(3). Özellikle gemiositik astrositomlar daha agresif tümörlerdir ve diğer WHO grade 2 tümörlere göre daha hızlı malign transformasyon göstermektedirler(80-82). Jung ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada gemiositik astrositom histolojisinin malign transformasyon için bağımsız risk faktörü olduğu saptanmıştır(74). Bazı çalışmalarda MR da preoperatif kontrast artışının, tümör boyutunun ve subtotal rezeksiyonun malign transformasyonla ilgili faktörler olduğu raporlanmıştır(71,79). Jaeckle ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada malign transformasyonun, astrositomlara ve mikst gliomlara göre (%70) saf oligodendrogliomlarda daha az (%45) görüldüğü saptanmıştır(83). Berger ve arkadaşları rezidü tümör boyutu ile malign transformasyon arasında doğrudan ilişki raporlamıştır(84). Bizim çalışmamızda malign transformasyonla ilişkili olabilecek faktörler araştırılmış, yaş, cinsiyet, patoloji (astrositom grubu ve diğerleri), radyoterapi veriliş zamanı (postoperatif veya progresyonda), cerrahi şekli, tümör boyutu, orta hattı geçiş ve Ki-67 proliferasyon indeksi arasından cerrahi şekli istatistiksel olarak malign transformasyon ile ilişkili bulunmuştur. Gros total rezeksiyon yapılan hastalarda malign transformasyonun istatistiksel anlamlı olarak daha az görüldüğü tesbit edilmiştir. Malign transformasyon gösteren

hastalarda progresyon süresinin anlamlı olarak daha kısa olması, bu tümörlerin daha infiltratif ve agresif tümörler olduğunu ve gros total rezeksiyonun bu tümörlerde daha az yapılabildiğini düşündürmektedir.

Prognostik faktör olarak bakılan bir diğer faktör başlangıçta nöbet varlığıdır. Jung ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada başlangıçta semptomu olmayan ve başvuru semptomu nöbet olan hastaların, baş ağrısı ve diğer nörolojik semptomlarla başvuran hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha uzun sağ kalıma sahip olduklarını raporlamışlardır. (74) Literatürde, başlangıçta nöbet varlığının erken teşhis ve tedaviye olanak vermesi nedeniyle uzun sağ kalımla ilişkili olduğunu vurgulayan başka çalışmalar da vardır(85). Pignatti ve arkadaşları da tek değişkenli analizlerde nöbet varlığının uzun sağ kalımla ilişkili olduğunu vurgulamış, ancak çok değişkenli analizlerde nörolojik kayıp varlığının, nöbetin prognostik önemini ortadan kaldırdığını gözlemlemişlerdir(6). Çalışmamızda, başlangıçta nöbet şikayeti ile başvuran hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha uzun sağ kalım olduğu görülmüştür. Bu farkın da literatürde de belirtildiği üzere erken tanı ve tedavi olanağı sağlaması nedeniyle olabileceği düşünülmüştür.

Radyoterapi zamanlaması ile ilgili yapılan EORTC 22845 çalışmasında, cerrahi sonrasında bir grup hastaya 1,8 Gy günlük fraksiyon şeması ile 54 Gy RT verilmiş, kontrol grubu ise progresyona kadar izlenmiştir (29). Medyan 7,8 yıllık izlemden sonra, GSK RT grubunda 7,1 yıl, kontrol grubunda 7,9 yıl bulunmuştur. Progresyonsuz sağ kalım RT grubunda 5,4 yıl bulunurken, kontrol grubunda 3,7 yıl bulunmuştur($p=0,003$). Bu çalışmada izlem grubundaki hastaların çoğu

rekürrensde RT almış ve erken radyoterapi grubuna göre progresyondan sonraki sağ kalım daha uzun bulunmuştur. Radyoterapi erken dönemde olduğu kadar progresyonda da oldukça etkili bir tedavi şeklidir. Bauman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada EORTC çalışmasına benzer şekilde genel sağ kalımda anlamlı farklılık gösterilmemiştir(43). Schomas ve arkadaşları ise bu çalışmalara zıt olarak çok değişkenli analizlerde postoperatif RT'nin genel sağ kalımı artırdığını, progresyonsuz sağ kalıma ise etkisinin olmadığını belirtmişlerdir(34). Aynı çalışmada cerrahi olarak tümörü daha az çıkarılan olgularda postoperatif radyoterapinin GSK ve PSK üzerine daha belirgin bir etkisi olduğu gösterilmiştir. Düşük dereceli glial tümörlü hastalarda uzun sağ kalım beklentisi nedeniyle RT uzun dönem yan etkilerinin bilinmesi önem arz etmektedir. Kranial radyasyon beyin hasarı yanı sıra, nöropsikolojik değişiklikler de yapabilmektedir(86,87,88). Bunun yanı sıra prospektif çalışmalar RT alan ve almayan gruplar arasında nörokognitif fonksiyonlar açısından çok küçük farklılıklar bulunduğunu bildirmişlerdir.(89,90) Daha modern RT yöntemlerinin kullanılması, daha lokalize alanlardan ve düşük dozlarda tedavi yapılması ile birlikte, daha az nörokognitif yan etki görülmeye başlanmıştır(89,91,92). Douw ve arkadaşları yaptıkları çalışmada radyoterapi alan hastalarda uzun dönem kognitif fonksiyon ve yaşam kalitesi sonuçlarını incelemişlerdir. Ortalama 12 yıllık takip sonucu, RT alan hastalarda belirgin kognitif ve dikkat bozukluğu olduğunu, konuşma, psikomotor fonksiyon ve hafıza ile ilgili ise belirgin farklılık olmadığını göstermişlerdir. Bu çalışmada RT alan gruptan az da olsa RT almayan grupta da nörokognitif fonksiyon bozukluğu olduğu saptanmıştır.(93). Bizim çalışmamızda literatüre

benzer şekilde postoperatif RT alan grupta, progresyonda alan gruba göre progresyonsuz sağ kalım istatistiksel anlamlı olarak daha iyi bulunurken, genel sağ kalımda fark bulunmamıştır. Postoperatif RT alan grupta PSK 68 ay, 2 ve 5 yıllık PSK sırası ile %78 ve %53 bulunmuşken, progresyonda RT alan grupta PSK 40,6 ay, 2 ve 5 yıllık PSK sırası ile %60 ve %27 bulunmuştur($p=0,005$). Çalışmanın retrospektif yapılması nedeniyle RT kısa ve uzun dönem yan etkileri, hastaların nörokognitif durum ve yaşam kaliteleri değerlendirilememiştir. Tedavi yaklaşımları belirlenirken, bazı genetik faktörler de yol gösterici olabilmektedir. Hastaların 1p 19 q delesyon durumları adjuvan RT'nin faydası hakkında bilgi verebilmektedir ve tedavi kararı verilirken kullanılabilmektedir(94,95).

Pignatti ve arkadaşları prognostik faktörleri belirlerken aynı zamanda risk grupları da belirlemişlerdir. 3 ve üzeri risk faktörüne sahip hastalar yüksek riskli grup olarak tanımlanmış, yüksek riskli hastaların ortama sağkalımı 3,9 yıl, düşük riskli hastaların ise 10,8 yıl bulunmuştur. Bizim çalışmamızda benzer olarak hastalar risk gruplarına ayrılmış, düşük risk grubunun ortalama genel sağkalımı 8,8 yıl, yüksek risk grubundaki ise 5,3 yıl bulunmuştur.

Düşük dereceli glial tümörlü hastaların sıklıkla genç yaşta olması, uzun sağkalım beklentileri ve uygulanacak tedavilerin yan etkileri nedeniyle tedavi seçimleri dikkatle yapılmalıdır. Bu nedenle prognostik faktörlerin ve risk gruplarının aydınlatılması gerekmektedir. Bu amaçla prospektif, hasta sayısı çok olan, randomize çalışmaların yapılması, bir takım genetik ve moleküler faktörlerin prognoz üzerindeki etkisinin ayrıntılı olarak ortaya konulması, hastaların tedavi

öncesi ve sonrası takiplerinin düzenli yapıp tedavi yan etkilerinin belirlenmesi gerekmektedir.

7.SONUÇLAR

- ❖ Bu çalışmada düşük dereceli glial tümör tanılı hastaların tedavi sonuçları ve prognostik faktörlerin incelenmesi amaçlanmış ve kliniğimize başvuran 88 hastanın bilgileri retrospektif olarak incelenmiştir.
- ❖ Hastaların ortama yaşı 39,9 bulunmuştur. Hastaların % 59,1'inin erkek olduğu belirlenmiştir.
- ❖ Ortalama takip süresi 97,5 ay, 2, 5 ve 10 yıllık genel sağ kalımlar sırası ile % 90, %68 ve %60 bulunurken, ortalama progresyonsuz sağ kalım 56,4 ay, 2 yıllık ve 5 yıllık progresyonsuz sağ kalımlar %73 ve %44 bulunmuştur.
- ❖ Bu hastalar için gros total rezeksiyon yapılmaması, rezidü varlığı ve başlangıçta nörolojik kayıp varlığı tek değişkenli analizlerde istatistiksel anlamlı olarak genel sağ kalımı azaltırken, progresyonsuz sağ kalım üzerinde etkisi gösterilmemiştir.
- ❖ Başlangıçta nörolojik kayıp varlığı çok değişkenli analizlerde de istatistiksel olarak anlamlı bağımsız prognostik faktör olarak bulunmuştur.
- ❖ Başlangıçta nöbet varlığı, tümör boyutu, orta hattı geçiş, astrositom histoloji, Ki 67 değeri, cinsiyet ve yaş genel sağ kalımı ve progresyonsuz sağ kalımı bizim çalışmamızda etkilemediği gösterilmiştir.
- ❖ Postoperatif RT alan hastalarda, progresyonda RT alan hastalara göre progresyonsuz sağ kalımın istatistiksel anlamlı olarak daha uzun olduğu, ancak genel sağ kalımda fark olmadığı saptanmıştır.

- ❖ Malign transformasyona etki eden faktörler araştırılmış, gros total rezeksiyon yapılamayan hastalarda malign transformasyonun daha sık olduğu görülmüştür.
- ❖ Hastalar risk faktörlerine göre düşük risk grubu ve yüksek risk gruplarına ayrılmış genel sağ kalım istatistiksel olarak anlamlılığa yakın şekilde düşük risk grubunda daha iyi bulunmuş, progresyonsuz sağ kalımda ise istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır.

8.KAYNAKLAR

1. EC Halperin, CA Perez, LW Brady: Principles and Practice of Radiation Oncology, 5th edition. 2008
2. Gunderson L, Tepper J. Clinical Radiation Oncology, Third edition. 2012
3. Daniels TB, Brown PD, Felten SJ, Wu W, Buckner JC, Arusell RM, et al. Validation of EORTC prognostic factors for adults with low-grade glioma: a report using intergroup 86-72-51. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:218–24.
4. Karim AB, Afra D, Cornu P, et al. Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult: European Organization for Research and Treatment of Cancer Study 22845 with the Medical Research Council study BRO4: An interim analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:316–324.
5. Karim AB, Maat B, Hatlevoll R, et al. A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:549–556.
6. Pignatti F, van den Bent M, Curran D, et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol* 2002;20:2076–2084.
7. Dere F. Nöroanatomî. 1. Baskı, Adana: Ç.Ü. Basımevi, 1990; 10-113.
8. Robbins SL, Kumar V. Basic Patology. 4th ED., Philadelphia: WB. Saunders Company, 1987: 940-942.

9. Karadeniz AN, Frazer I. Erişkin Yaş Oligodendrogliomalı Hastalarda Kombine Tedavi ve Radyoterapi Sonuçları. Türk Onkoloji Dergisi, 1987 ; 3(1-2) : 605-611.
10. Levin A, Leibel SA, Gutin PH, Neoplasms of the Central Nervous. De VitaVT, Hellman S, Rosenberg SA Cancer Principles and Practice of Oncology. 5th ED, Philadelphia: J.B Lippincot-Raven Publishers, 1997:2022-2083.
11. <http://globocan.iarc.fr/>
12. www.CBTRUS.org. Statistical report: Primary brain tumors in the United States, 1998-2002 Central Brain Tumor Registry of the United States 2005. www.cbtrus.org/reports/reports.html June 14, 2006.
13. Mack EE, Wilson CB. Meningiomas induced by high-dose cranial irradiation. J Neurosurg 1993;79(1):28-31
- 14.L.W Brady, H.P. Heilmann, M. Molls, C.Nieder. Radiation Oncology An Evidence-Based Approach, 2008
15. L.W. Brady, H.P. Heilmann, M. Molls, C. Neider. Decision Making In Radiation Oncology,2011
- 16.SA Leibel, TL Phillips. Textbook of Radiation Oncology. Second Edition,2004
17. Carella RJ, Ransohoff J, Newall J:Role of radiation therapy in the management of menengioma. Neurosurgery. 1982;10;332.
- 18.Forsyth PA, Shaw EG, Scheithauer BW, et al: Supratentorial pilocytic astrocytomas. A clinicopathologic, prognostic and flow cytometric study of 51 patients. Cancer. 1993;72:1335.

19. Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, et al: Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas, *J Clin Oncol* 26(8):1338-1345, 2008.
20. Schomas DA, Laack NN, Rao RD, et al: Intracranial low-grade gliomas in adults. 30-year experience with long-term follow-up at Mayo Clinic, *Neurooncology* 11(4):437-445, 2009.
21. Shaw EG, Daumas-Duport C, Scheithauer BW, et al. Radiation therapy in the management of low-grade supratentorial astrocytomas. *J Neurosurg* 1989;70(6):853-861.
22. Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, et al. Prospective randomized trial of low-versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2002;20(9):2267-2276.
23. Hoang-Xuan K, Capelle L, Kujas M, et al: Temozolomide as initial treatment for adults with low-grade oligodendrogliomas or oligoastrocytomas and correlation with chromosome 1p deletions, *J Clin Oncol* 22(15):3133-3138, 2004.
24. Brada M, Viviers L, Abson C, et al: Phase II study of primary temozolomide chemotherapy in patients with WHO grade II gliomas, [See comment.] *Ann Oncol* 14(12):1715-1721, 2003.
25. Buckner JC, Gesme D, O'Fallon JR, et al: Phase II trial of procarbazine, lomustine, and vincristine as initial therapy for patients with low-

- grade oligodendroglioma or oligoastrocytoma. Efficacy and associations with chromosomal abnormalities, *J Clin Oncol* 21(2):251-255, 2003.
26. Pace A, Vidiri A, Galie E, et al: Temozolomide chemotherapy for progressive low-grade glioma. Clinical benefits and radiological response, [See comment.] *Ann Oncol* 14(12):1722-1726, 2003.
27. Quinn JA, Reardon DA, Friedman AH, et al: Phase II trial of temozolomide in patients with progressive low-grade glioma, [See comment.] *J Clin Oncol* 21(4):646-651, 2003.
28. Shaw EG, Wang MY, Coons SW, et al: Radiation therapy (RT) versus RT plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine (PCV) chemotherapy for adult lowgrade glioma (LGG). Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) Protocol 9802, *Neurooncology* 10(5):884-885, 2008.
29. van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, et al: Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults. The EORTC 22845 randomised trial, [See comment.] *Lancet* 366(9490):985-990, 2005. [Erratum appears in *Lancet* 367(9525):1818, 2006.]
- 30.B. G. Baumert&R. Stupp: Low-grade glioma:a challenge in therapeutic options:the role of radiotherapy.*Annals of Oncology* 19 (Supplement 7):217-222,2008
- 31.Jeremy H. Rees: Low-grade Gliomas in adults. *Current opinion in neurology* 2002, 15:657-661

32. Piepmeier J, Christopher S, Spencer D, et al. Variations in the natural history and survival of patients with supratentorial low-grade astrocytomas. *Neurosurgery* 1996; 38:872-879
33. R. Soffietti, B.G. Baumert, L. Bello, A. von Deimling, H. Duffau, M. Fre'nyay, W. Grisold, R. Grant, F. Graus, K. Hoang-Xuan, M. Klein, B. Melin, J. Rees, T. Siegal, A. Smits, R. Stup and W. Wick: Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO Task Force. *European Journal of Neurology* 2010; 17:1124-1133
34. Schiff D, Brown PD, Giannini C. Outcome in adult low grade glioma: the impact of prognostic factors and treatment. *Neurology* 2007; 69: 1366–1373.
35. David A. Schomas, Nadia N. Issa Laack, Ravi D. Rao, Fredric B. Meyer, Edward G. Shaw, Brian Patrick O'Neill, Caterina Giannini, and Paul D. Brown. Intracranial low-grade gliomas in adults: 30-year experience with long-term follow-up at Mayo Clinic. *Neuro-Oncology* 11, 437–445, 2009
36. Nader Pouratian & David Schiff. Management of Low-Grade Glioma. *Curr Neurol Neurosci Rep* (2010) 10:224–231
37. Central Brain Tumor Registry of the United States: Statistical Report: Primary Brain Tumors in the United States, 2000–2004. Available at <http://www.cbtrus.org/reports//2007-2008/2007report.pdf>. Accessed February 2010.
38. Kleihues P, Burger PC, Collins VP, Newcomb EW, Ohgaki H, Caveness WK: Pathology and Genetics of Tumours of the Central Nervous System. In: Kleihues

- P, Cavenee WK, editors. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon: IARC Press, 2000: 6-69.
39. Durmaz R, Vural M, Işıldi E, Coşan E, Ozkara E, Ba C, Çiftçi E, Arslantaş A, Atasoy M. Efficacy of Prognostic Factors on Survival in Patients with Low Grade Glioma. Turkish Neurosurgery 2008, Vol: 18, No: 4, 336-344
40. Bauman G, Lote K, Larson D, et al.: Pretreatment factors predict overall survival for patients with low-grade glioma: a recursive partitioning analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999, 45:923–929.
41. Claus EB, Black PM: Survival rates and patterns of care for patients diagnosed with supratentorial low-grade gliomas: data from the SEER program, 1973–2001. Cancer 2006, 106:1358–1363.
42. Chang EF, Smith JS, Chang SM, et al.: Preoperative prognostic classification system for hemispheric low-grade gliomas in adults. J Neurosurg 2008, 109:817–824. This comprehensive study of LGG risk factors describes the most recent LGG scoring system,
43. Bauman G, Fisher B, Watling C, et al.: Adult supratentorial lowgrade glioma: long-term experience at a single institution. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009, 75:1401–1407.
44. Lebrun C, Fontaine D, Ramaioli A, et al. Long-term outcome of oligodendrogliomas. Neurology 2004; 62:783–1787.
45. Yeh SA, Ho JT, Lui CC, Huang YJ, Hsiung YJ, Hsiung CY, Huang EY: Treatment outcomes and prognostic factors in patients with supratentorial low-grade gliomas. Br J Radiol 2005, 78:230-235

46. Lote K, Egeland T, Hager B, Stenwig B, Skullerud K, Berg-Johnsen J, Storm-Mathisen I, Hirschberg H: Survival, prognostic factors, and therapeutic efficacy in low-grade glioma: a retrospective study in 379 patients, *J Clin Oncol* 1997, 15:3129-3140
47. Thomas B. Daniels, Paul D. Brown, Sara J. Felten, Wenting WU, JAN C. Buckner, Robert M. Arusell, Walter J. Curran, Ross A. Abrams, David Schiff, And Edward G. Shaw. Validation of EORTC prognostic factors for adults with low-grade glioma: A report using Intergroup 86-72-51. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys*, Vol. 81, No. 1, pp. 218–224, 2011
48. Pouratian N, Mut M, Jagannathan J, et al.: Low-grade gliomas in older patients: a retrospective analysis of prognostic factors. *J Neurooncol* 2008, 90:341–350.
49. Schomas DA, Laack NN, Brown PD: Low-grade gliomas in older patients: long-term follow-up from Mayo Clinic. *Cancer* 2009, 115:3969–3978.
50. Maintz D, Fiedler K, Koopmann J, et al: Molecular genetic evidence for subtypes of oligoastrocytomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 56:1098-1104, 1997
51. Cavaliere R, Lopes MB, Schiff D: Low-grade gliomas: an update on pathology and therapy. *Lancet Neurol* 4: 760-770, 2005
52. Christian Hartmann, Bettina Hentschel, Marcos Tatagiba, Johannes Schramm, Oliver Schnell, Clemens Seidel, Robert Stein, Guido Reifenberger, Torsten Pietsch, Andreas von Deimling, Markus Loeffler, and Michael Weller. Molecular Markers in Low-Grade Gliomas: Predictive or Prognostic. *Clin Cancer Res*; 17(13) July 1, 2011

53. Sarıcanbaz İ. Kemoradyoterapi alan mide kanserli hastalarda CD133 ve Ki-67 nin prognostik önemi. Uzmanlık tezi: Gazi Üniversitesi, Ankara, 2011
54. Weidner N, Moore DH 2nd, Vartanian R. Correlation of Ki-67 antigen expression with mitotic figure index and tumor grade in breast carcinomas using the novel 'paraffin' reactive MIB1 antibody. *Hum Pathol* 1994;14:1150-60
55. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: From the known and the unknown. *J Cell Physiol* 2000;182:311-322
56. Bergonie J, Tribondeau L. Interpretation of some results of radiotherapy and an attempt at determining a logical technique of treatment. *Radiat Res* 1958;11:587-589
57. Little JB. Differential response of rapidly and slowly proliferating human cells to X-irradiation. *Radiology* 1969;93:307-313
58. Fisher B J, Naumova E, Leighton C C, Naumov G N, Kerkviet N, Fortin D, Macdonald D R, Cairncross G, Bauman G S, Stitt L. Ki-67: A prognostic factor for low-grade glioma. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* Vol.52, No.4 pp. 996-1001, 2002
59. Wakimoto H, Aoyagi M, Nakayama T, *et al.* Prognostic significance of Ki-67 labeling indices obtained using MIB-1 monoclonal antibody in patients with supratentorial astrocytomas. *Cancer* 1996;77:373–380.
60. McKeever P, Ross D, Strawderman M, *et al.* A comparison of the predictive power for survival in gliomas provided by MIB-1, bromodeoxyuridine and proliferating cell nuclear antigen with histopathologic and clinical parameters. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997;56:798–805.

61. Driven C, Koudstaal J, Mooij J, *et al.* The proliferative potential of the pilocytic astrocytoma: The relation between MIB-1 labeling and clinical and neuro-radiological followup. *J Neurooncol* 1998;37:9–16.
62. Aoyagi M, Nakayama T, Nagashima G, *et al.* Prognostic significance of Ki-67 labeling indices obtained using monoclonal antibody in patients with supratentorial astrocytomas. *Cancer* 1996;77:373–380.
63. Kros JM, Hop WC, Godschalk JJ, Krishnadath KK: Prognostic value of the proliferation-related antigen Ki-67 in oligodendrogliomas. *Cancer* 1996;78:1107-1113
64. Torp SH, Alsaker M: Ki-67 immunooreactivity, basic fibroblastic growth factor expression, and microvessel density as supplementary prognostic tools in low grade astrocytomas. An immunohistochemical study with special reference to the reliability of different Ki-67 antibodies. *Pathol Res Pract* 2002;198:261-265
65. Hilton DA, Love S, Barber R, *et al.* Accumulation of p53 and Ki-67 expression do not predict survival in patients with fibrillary astrocytomas or the response of these tumors to radiotherapy. *Neurosurgery* 1998;42:724–729.
66. Nakamura M, Knonishi N, Tsunoda S, *et al.* Analysis of prognostic and survival factors related to treatment of lowgrade astrocytomas in adults. *Oncology* 2000;56:108–116.
67. Torp S, Helseth E, Dalen A, *et al.* Relationships between Ki-67 labeling index, amplification of the epidermal growth factor receptor gene, and prognosis in human glioblastomas. *Acta Neurochir (Wien)* 1992;117:182–186.

68. Parkins CS, Darling JL, Gill SS, *et al.* Cell proliferation in serial biopsies through human malignant brain tumours: Measurement using Ki-67 antibody labeling. *Br J Neurosurg* 1991; 5:289–298.
69. Montine T, Vandersteenhoven J, Aguzzi A, *et al.* Prognostic significance of Ki-67 proliferation index in supratentorial fibrillary astrocytic neoplasms. *Neurosurgery* 1994;34:674–679.
70. Coons S, Johnson P, Pear D. The prognostic significance of Ki-67 labeling indices for oligodendrogliomas. *Neurosurgery* 1997;41:878–884.
71. Berger M, Deliganis A, Dobbins J, Keles GE: The effect of extent of resection on recurrence in patients with low grade cerebral hemisphere gliomas. *Cancer* 74: 1784–1791, 1994
72. Leighton C, Fisher B, Bauman G, Depiero S, Stitt L, MacDonald D, Cairncross G: Supratentorial lowgrade glioma in adults: an analysis of prognostic factors and timing of radiation. *J Clin Oncol* 15: 1294–1301, 1997
73. Shaw EG, Berkey B, Coons SW, *et al.* Recurrence following neurosurgeon-determined gross-total resection of adult supratentorial low-grade glioma: Results of a prospective clinical trial. *J Neurosurg* 2008;109:835–841.
74. Tae-Young Jung, Shin Jung, Jung-Ho Moona, In-Young Kim, Kyung-Sub Moona, Woo-Youl Jang. Early prognostic factors related to progression and malignant transformation of low-grade gliomas. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 113 (2011) 752– 757

75. Claus EB, Horlacher A, Hsu L, et al. Survival rates in patients with lowgrade glioma after intraoperative magnetic resonance image guidance. *Cancer*. 2005;103:1227–1233.
76. Chang EF, Potts MB, Keles GE, et al. Seizure characteristics and control following resection in 332 patients with low-grade gliomas. *J Neurosurg* 2008; 108: 227–235
77. Janny P, Cure H, Mohr M, Heldt N, Kwiatkowski F, Lemaire JJ, et al. Low grade supratentorial astrocytomas. Management and prognostic factors. *Cancer* 1994;73:1937–45.
78. Claus EB, Horlacher A, Hsu L, Schwartz RB, Dello-Iacono D, Talos F, et al. Survival rates in patients with low-grade glioma after intraoperative magnetic resonance image guidance. *Cancer* 2005;103:1227–33.
79. Kreth FW, Faist M, Rossner R, Volk B, Ostertag CB. Supratentorial World Health Organization Grade 2 astrocytomas and oligoastrocytomas. A new pattern of prognostic factors. *Cancer* 1997;79:370–9.
80. Geranmayeh F, Scheithauer BW, Spitzer C, Meyer FB, Svensson-Engwall AC, Graeber MB. Microglia in gemistocytic astrocytomas. *Neurosurgery* 2007;60:159–66 [discussion 166].
81. Krouwer HG, Davis RL, Silver P, Prados M. Gemistocytic astrocytomas: a reappraisal. *J Neurosurg* 1991;74:399–406.
82. Peraud A, Ansari H, Bise K, Reulen HJ. Clinical outcome of supratentorial astrocytoma WHO grade II. *Acta Neurochir (Wien)* 1998;140:1213–22.

83. Jaeckle K A, Decker P A, Ballman K V, Flynn P J, Giannini C, Scheithauer B W, Jenkins R B, Buckner J C. Transformation of low grade glioma and correlation with outcome: an NCCTG database analysis. *J Neurooncol* (2011)104:253-259
84. Berger M, Wilson C: *The gliomas*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1999
85. van Veelen ML, Avezaat CJ, Kros JM, van Putten W, Vecht C: Supratentorial low grade astrocytoma: Prognostic factors, dedifferentiation, and the issue of early versus late surgery. *J Neurol Neurosurg Psych* 64:581-587, 1998
86. Schultheiss TE, Kun LE, Ang KK, et al. Radiation response of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1093–1112.
87. Surma-aho O, Niemela M, Vilkkii J, et al. Adverse long-term effects of brain radiotherapy in adult low-grade glioma patients. *Neurology* 2001;56:1285–1290.
88. Archibald YM, Lunn D, Ruttan LA, et al. Cognitive functioning in long-term survivors of high-grade glioma. *J Neurosurg* 1994;80:247–253.
89. Klein M, Heimans JJ, Aaronson NK, et al. Effect of radiotherapy and other treatment-related factors on mid-term to longterm cognitive sequelae in low-grade gliomas: A comparative study. *Lancet* 2000;360:1361–1368.
90. Brown PD, Buckner JC, O’Fallon JR, et al. Effects of radiotherapy on cognitive function in patients with low-grade glioma measured by the Folstein mini-mental state examination. *J Clin Oncol* 2003;21:2519–2524.
91. Taphoorn MJ, Schiphorst AK, Snoek FJ, et al. Cognitive functions and quality of life in patients with low-grade gliomas: the impact of radiotherapy. *Ann Neurol* 1994; 36:48–54.

92. Laack NN, Brown PD, Ivnik RJ, et al. North Central Cancer Treatment Group. Cognitive function after radiotherapy for supratentorial low-grade glioma: a North Central Cancer Treatment Group prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 1175–1183.
93. Douw L, Klein M, Fagel SS, et al. Cognitive and radiological effects of radiotherapy in patients with low-grade glioma: long-term follow-up. *Lancet Neurol* 2009; 8: 810–818.
94. Gita Suneja, Michelle Alonso-Basanta, Robert Lustig, John Y. K. Lee, and Justin E. Bekelman. Postoperative Radiation Therapy for Low-Grade Glioma Patterns of Care Between 1998 and 2006. *Cancer* 2012;118:3735-42.
95. Jenkins RB, Blair H, Ballman KV, et al. A t(1;19)(q10;p10) mediates the combined deletions of 1p and 19q and predicts a better prognosis of patients with oligodendroglioma. *Cancer Res.* 2006;66:9852-9861.

9.ÖZET

Düşük dereceli gliomlar genellikle yavaş büyüyen primer beyin tümörleridir, fakat klinik davranış açısından heterojenite göstermektedirler. Sıklıkla genç yaşta görülmesi ve uzun sağ kalım beklentisi nedeniyle tedavi seçimi önem arz etmektedir. Primer tedavi seçeneği maksimum cerrahi rezeksiyondur. Cerrahi sonrası tedaviler tartışmalıdır. Bu nedenle prognostik faktörlerin ve riskli grupların bilinmesi tedavi kararı açısından oldukça önemlidir.

Bu çalışmada Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı' na başvurmuş düşük dereceli glial tümör tanılı 88 hastanın tedavi sonuçları ve prognoza etki eden faktörler retrospektif olarak incelenmiştir.

Hastaların ortama takip süresi 97,5 ay, 2 yıl, 5 ve 10 yıllık genel sağ kalımlar sırası ile %90,%68 ve %60, ortalama progresyonsuz sağ kalım 56,4 ay, 2 ve 5 yıllık progresyonsuz sağ kalımlar sırası ile %73 ve %44 bulunmuştur.

Prognostik faktörlerin incelenmesi sonucu gros total rezeksiyon yapılması, başlangıçta nörolojik kayıp olmaması ve postoperatif rezidü olmaması tek değişkenli analizlerde istatistiksel anlamlı olarak sağ kalım avantajı sağlarken, çok değişkenli analizlerde yalnızca başlangıçta nörolojik kayıp olması bağımsız prognostik faktör olarak saptanmıştır.

Hastalar radyoterapi aldıkları zamana göre gruplandırıldığında postoperatif RT alan hastaların, progresyonda RT alan hastalara göre progresyonsuz sağ kalımlarının istatistiksel anlamlı olarak daha iyi olduğu, ancak genel sağ kalımda fark bulunmadığı saptanmıştır.

Malign transformasyona neden olan faktörler değerlendirildiğinde gross total rezeksiyon yapılan hastalarda, malign transformasyonun istatistiksel anlamli olarak daha az görüldüğü gösterilmiştir.

Sonuç olarak düşük dereceli glial tümörlü hastaların prognostik faktörlerinin iyi bilinmesi, tedavi yaklaşımın belirlemede önemlidir. Bunun içinse çok merkezli, prospektif, randomize çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada başlangıçta nörolojik kayıp varlığının prognostik öneme sahip olduğu vurgulanmıştır.

Anahtar kelimeler: Düşük dereceli gliom, prognostik faktörler, radyoterapi

10.SUMMARY

Low grade gliomas are in general slow growing primary brain tumors, but they have a heterogeneous clinical behavior. It's important to decide the way of treatment, as they seen at young age and they have long survey. The main treatment is maximal surgical resection. Postoperatif treatment is controversial. For this reason, it's important to know the prognostic factors and risky patients groups for the decision of treatment.

In this study, we investigated retrospectively 88 patients treatment results and the factors which affect the prognosis with low grade glial tumor, who consulted the Radiation Oncology Department of Gazi University.

With a mean follow-up of 97,5 months, 2 years, 5 and 10 years survey are %90, %68 ve % 60 retropectively. The mean progression free survey was 56,4 months; 2 and 5 years progression free survey are %73 and %44 retrospectively.

When we examined the prognostic factors, we determined that having a surgery less than gross total resection, presence of neurologic deficit and postoperatif residue tumor are statistical significant negative prognostic factors in univariate analysis. Beside this, only presence of neurologic defisit at diagnosis was independent prognostic factor in multivariate analysis.

When the patients were grouped according to the time they had radiation therapy, we found that the patients who had postoperative radiation therapy have a longer progression free survey, compared to the patiens who had radiation

therapy at progression, and this difference was statistical significant. But there was no difference in general survey.

We investigated the factors which cause malign transformation. Malign transformation was seen fewer in the group of patients who had gross total resection and this was statistical significant.

As a result, for decision of treatment in low grade gliomas, the prognostic factors have to be known. For this, multi centre, prospective and randomized studies are needed. In this study we emphasized the prognostic meaning of having neurologic deficit at diagnosis.

Key words: low grade glioma, prognostic factors, radiation therapy

11.ÖZGEÇMİŞ

Adı: Hatice

Soyadı: Önder

Doğum Yeri ve Tarihi: İskilip-02.03.1983

Eğitimi:

2009-2013 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi

2001-2007 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

1998-2001 Tokat Anadolu Lisesi

1994-1998 Çorum Anadolu Lisesi

1989-1994 Çorum Albayrak İlkokulu

Yabancı dili: İngilizce