



T.C
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇHASTALIKLARI ANABİLİMDALI

PRİMER BEYİN TÜMÖRLERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER VE
TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Dr. Derya Demirtaş Esmer

Dr UZMANLIK TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. Abdurrahman Işıkdoğan

DİYARBAKIR
2013



T.C
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

PRİMER BEYİN TÜMÖRLERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER VE
TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Dr. Derya Demirtaş Esmer

Dr UZMANLIK TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. Abdurrahman Işıkdoğan

DİYARBAKIR

2013

TEŞEKKÜR

Bilimsel düşünme ve çalışmayı bizlere öğreten, engin bilgi ve birikimlerini bizimle paylaşan, bugünlere gelmemizde büyük emeği olan, hekimliği bizlere öğreten değerli hocamız Prof Dr. Ekrem MÜFTÜOĞLU'na başta olmak üzere, İç Hastalıkları A.B.D Başkanımız Prof Dr, M.Emin YILMAZ 'a yetişmemde büyük emekleri olan bütün değerli öğretim üyeleri; Prof Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN, Prof Dr. Orhan AYYILDIZ, Prof Dr. Kendal YALÇIN, Prof Dr. Alparslan TUZCU, Prof Dr. Ali Kemal Kadiroğlu, Prof Dr. Muhsin KAYA, Doç Dr Ebubekir ŞENATESŞ'e, Yrd Doç Dr. Yaşar YILDIRIM 'a, Yrd Doç Dr Zülfikar YILMAZ'a, Yrd Doç Dr Ali İNAL'e, Yrd Doç Dr Mehmet KÜÇÜKÖNER'e, Yrd Doç Dr Faruk KILINÇ'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Tezimin her aşamasında büyük emeği olan, yardımlarını esirgemeyen sayın Yrd Doç Dr. M.Ali KAPLAN'a,

Rotasyon eğitimim sırasında bilgilerini benden esirgemeyen Kardiyoloji A.B.D, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji A.B.D, Göğüs hastalıkları ve Tüberküloz A.B.D Başkanlarına ve öğretim üyelerine,

Birlikte çalışmaktan her zaman büyük mutluluk ve onur duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve İç Hastalıkları A.B.D çalışanlarına teşekkürlerimi sunuyorum.

Beni yetiştiren sevgili annem ve babama,

Ve,

Her zaman olduğu gibi tezim sırasında da hep desteğini bulduğum sevgili eşime teşekkürler...

Dr Derya Demirtaş Esmer

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Teşekkür.....	i
İçindekiler.....	ii
Simgeler ve kısaltmalar.....	iii
Şekiller	v
Tablolar	iv
Özet	vi
Summary	vii
1.Giriş ve Amaç	1
2.Tarihçe	3
3.Genel Bilgiler	
3.1. Beyin Tümörlerinin Sınıflandırılması.....	4
3.2. Epidemiyoloji	6
3.3. Astrositer tümörleri.....	8
3.3.1. Piloitik Astrositom(Who Gade 1)	8
3.3.2. Astrositom(Who Grade 2).....	9
3.3.3. Glioblastome Multiforme ve Anaplastik Astrositom(Who Grade3,4).....	11
3.4. Klinik Tablo.....	13
3.5. Radyolojik Görünüm.....	14
3.6. Patoloji.....	14
3.7. Hisoloji.....	15
3.8.Tedavi.....	17
3.8.1. Cerrahi.....	17
3.8.2. Radyoterapi.....	18
3.8.3. Kemoterapi.....	19
4. Materyal Metod.....	21
5.Bulgular.....	22
6.Tartışma.....	36
7.Sonuç	42
8.Kaynaklar.....	43

SİMGELER VE KISALTMALAR

AA	:Anaplastik Astrositom
BCNU	:Carmustine
CCNU	:Lamustine
CI	:Confidence İnterval
GBM	:Glioblastome Multiforme
KT	:Kemoterapi
PS	:Performans statüsü
RT	:Radyoterapi
WHO	:World Health Organisation

ŞEKİLLER

Şekil 1:Yaş-Genel sağkalım eğrileri

Şekil 2:Cinsiyet-Genel sağkalım eğrileri

Şekil 3:Performans statüsü-Genel sağkalım eğrileri

Şekil 4:Tümör çapı-Genel sağkalım eğrileri

Şekil 5:Patoloji-Genel sağkalım eğrileri

Şekil 6:Grade-Genel sağkalım eğrileri

Şekil 7:Lokalizasyon-Genel sağkalım eğrileri

Şekil 8:GBM li hastalarda adjuvan tedavi-sağkalım eğrileri

Şekil 9:GBM li hastalarda operasyon türü-sağkalım eğrileri

TABLÖLAR

Tablo 1: Hastaların Genel Özellikleri

Tablo 2: Hasta özellikleri ve Sağkalım üzerine etkileri

ÖZET

Giriş ve amaç: Primer beyin tümörlerinin büyük bir çoğunluğu, malign ve invaziv yayılım göstererek sınırlı bir alana sahip kafatası içinde hızla büyür ve hastanın yaşamını tehdit eder. Hastanın yaşı, fonksiyon düzeyi, cerrahinin tipi, tümör tipi, lokalizasyonu, büyüklüğü hastanın prognozunu veya sağkalımını ciddi şekilde etkiler.

Çalışmamızda; primer beyin tümörlerinin klinikopatolojik özelliklerinin incelenmesi ve cinsiyet, yaş, performans statüsü, tümörün patolojik tanısı, grade, lokalizasyonu, büyüklüğü, yapılan cerrahi tipi ve verilen adjuvan tedavinin sağkalım üzerine etkilerini incelemeyi amaçladık.

Materyal-Metod: 1994 Ocak – Haziran 2013 tarihleri arasında Dicle üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Polikliniğinde intrakranyal yerleşimli glial tümörlü tüm hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Bu süre içinde polikliniğimize 256 hasta primer beyin tümörü ön tanısıyla başvurdu. 192 hastanın patoloji raporuna ulaşıldı ve tümüne ait dosyalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalara ilişkin demografik özellikler, kliniğe başvuru yakınması, başvuru öncesi klinik yakınmaların süresi, başvuru sırasındaki Performans Statüsü, patolojik tanısı, grade, opere olup olmadığı, operasyon türü, aldığı tedaviler, radyolojik değerlendirmeleri, nüks-progresyon durumu, her hasta için kayıtları

Sonuçlar: Olguların 76'sı (%39,5) kadın ve 116'sı (%60,4) erkekti. Ortanca yaş tüm hastalarda 43 (14-78) idi. 158 hastanın performans statüsü 0-1 idi, 72 hastayla en sık tanı glioblastome multiforme ve 136 hasta grade 3-4 idi. Ortanca tümör çapı 45mm (15-100mm) iken en sık yerleşim yeri 77 hastayla frontal yerleşim idi. Tüm hastalar değerlendirildiğinde yaş (<43 vs >43) ve patoloji (GBM vs diğer) sağkalım üzerine istatistiksel olarak etkili bulunmuşken cinsiyet, tümör çapı, tümör lokalizasyonu ve performans durumu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Tartışma: Çalışmamızda hastaların yaşlı ve GBM tanısı olanların daha kötü seyrettiği saptandı. Performans durumu ve tümör lokalizasyonu hasta sayısının kısıtlı olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı düzeyde sağkalımı etkilememiş olsa da rakamsal olarak fark mevcuttu. Tümör lokalizasyonunun frontal lob lehine çıkan sağkalıma olan etkisi frontal lobda daha çok oligodendrogliomlu hastaların yerleşmiş olmasından kaynaklanabilir.

SUMMARY

Background: The great majorities of primary brain tumors show a malignant and invasive spread, grow rapidly within the skull that has a restricted area and threaten the life of the patient. The patient's age, level of function, type of surgery, tumor type, location, size, severely affect the patients prognosis or survival.

In our study we aimed to investigate; the clinicopathologic characteristic of primary brain tumors and the affect of some parameters like; age,gender, performance status,pathological diagnosis,grade,location,size , the type of surgical procedure on survey of patients.

Material-Method: All patients with intracranial tumors, who has came to Dicle University Faculty of Medicine, oncology policlinic, between january 1994 and june 2013, has been evaluated retrospectively. During this time 256 patients with primary brain tumors were admitted to our oncology policlinic. We reached pathology reports of 192 patients and reviewed their files retrospectively. Demographic charecteristics of patients in the clinic presenting symptoms, duration of symptoms before admission clinic, the performance status in the application, pathologic diagnosis, grade, whether it is operated, type of operation, the treatments, radiological assesement, nux-progression status for each patients had recorded.

Results: 76 (%39.5) of patients were women and 116 (%60,4) of them were men. In all patients median age was 43(14-78). 158 patient's performance status were 0-1, most pathologic diagnosis of 72 patients were glioblastome multiforme, and 136 patients had grade 3-4 pathology. Median tumors diameter was 45mm(15-100mm) and 77 of the patients were located in frontal lob.When all patients evaluated age(<43 and >43)and pathology (GBM and other) were statistically significant on survey but gender,tumor size,localization and performans status were not statistically significant on survey.

Conclussion: In our study the patients with GBM and older age had shorter survey.Due to the limited number of patients the performance status and tumor location did not statistically significant but had difference numerically.The affect of frontal lob tumor location on the survey may be due to more patients with oligodendrogliom that settled in the frontal lob.

GİRİŞ VE AMAÇ

Primer beyin tümörlerinin büyük bir çoğunluğu,malign ve invaziv yayılım göstererek sınırlı bir alana sahip kafatası içinde hızla büyür ve hastanın yaşamını tehdit eder.Primer beyin tümörlerinde tedaviye etkin yanıt alınamaması,hastalık sürecinin hızlı ilerlemesi ve ciddi nörolojik fonksiyon kaybı birey/ailenin umutsuzluk yaşamasına ve yaşam kalitesinin düşmesine neden olur.

Kansere bağlı ölümler arasında primer beyin tümörleri görece küçük bir bölümü oluşturur(yılda yaklaşık 100 000'de 3000).Ancak bu rakamın yaklaşık on katı kadar bir grupta diğer kanserlerin komplikasyonları sonucu MSS'nin tutulması ile ölüm ortaya çıkar.Erişkinlere kıyasla çocuklarda primer beyin tümörlerinin görülme sıklığı yüksek olup,löseminin ardından ikinci sırayı alır

Primer beyin tümörleri içinde en sık görülen gliomlardır.(%50),bunu meningiomlar(%15)izler.Çocuklarda ise dağılım daha farklıdır.Ayrıca erişkinlerde primer beyin tümörleri sıklıkla(%70) supratentorial yerleşim gösterirken,çocuklarda infratentorial yerleşim %70 oranındadır.

Primer beyin tümörleri ile ilgili Dünya Sağlık Örgütü'nün(WHO) son sınıflamasında,gliomların en sık tipi olan diffüz astrositik tümörler 4 gruba ayrılmıştır:

- grad 1 astrositom (çok nadirdir ve hamartomdan ayırdedilmesi güçtür),
- grad 2 astrositom,
- grad 3 anaplastik astrositom
- grad 4 glioblastoma multiforme.
- Primer beyin tümörlü hastalar,hastalığa özgü pek çok semptomu kanserin genel semptomları ve tedaviye bağlı(cerrahi,radyoterapi,kemoterapi ilaçları) gelişen semptomlarla birlikte yaşar.Tümörün lokalizasyonuna bağlı olarak nörolojik semptomlar yaygındır ve daha şiddetlidir.

Hastalarda görülen semptomlar,beynin her bir alanın farklı fonksiyonun bulunması nedeniyle tümörün bulunduğu yere,tipine ve büyüklüğüne bağlı olarak farklılıklar gösterir.

Biz bu çalışmamızda primer beyin tümörlerinin klinikopatolojik özelliklerini ve farklı değişkenlerin(cinsiyet,yaş,tümörün patolojik tipi,lokalizasyonu büyüklüğü yapılan tedavi şekli) sağkalım üzerine etkilerini incelemeyi amaçladık.

TARİHÇE

Beyin tümörleri tüm hastalıklar içinde en dramatik türlerden birini oluşturmaktadır. Çocukluk çağının en sık rastlanan ikinci malinitesini oluşturmaktadır. Erişkinlerde primer beyin tümörleri en sık 6. malignite olarak karşımıza çıkmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde tüm kanser ölümlerinin ise % 2'si primer beyin tümörlerinden kaynaklanmaktadır.

Son dönemlerde beyin tümörlerinin özellikle tanısında sağlanan gelişmeler beyin tümörlerinin sıklığının artmasında öneli rol oynamıştır. Aynı zamanda cerrahi tecrübelerin ve teknik gelişmelerin ilerlemesi de son dönemlerde primer beyin tümörlerinin giderek tedavi edilebilir veya önlenebilir olmasını sağlamaktadır.

Modern beyin tümör cerrahisi 1884'de Rickman Godlee tarafından yapılan operasyon ile başlamıştır. Her ne kadar mezolitik çağlarda dahi kraniumda operasyon kanıtları mevcut ise de ya da 19. yüzyıldan önce beyin tümörlerinin çıkarıldığına dair bilgiler mevcut ise de, nörolojik metodlar ile lokalizasyonun yapıldığı ve modern antiseptik cerrahi tekniklerinin uygulandığı ilk modern cerrahi Rickman Godlee tarafından İngiltere'de yapılmıştır [1].

Modern nöroloji ve nöroanatominin gelişimi ilk olarak Galen tarafından başlatılmış ardından gelen ana gelişmeler ise Andreas Vesalius ve ardından Thomas Willis tarafından sağlanmıştır. 19. yüzyıl boyunca tüm cerrahların korkulu rüyası olan süpurasyon, pütrifikasyon ve infeksiyon ise 1850'li yıllarda Lord Joseph Lister tarafından geliştirilen modern antiseptik metodlar sayesinde minimuma indirgenmiştir.

1884'deki Godlee'nin operasyonundan sonraki beyin tümörleri gelişmeleri ise daha çok cerrahi teknikler ile ilişkilidir.

GENEL BİLGİLER

BEYİN TÜMÖRLERİ SINIFLANDIRILMASI

Santral sinir sistemi tümörlerinin belirgin çeşitlilik göstermesi nedeni ile herkes tarafından kabul görmüş bir sınıflama gerçekleştirmek zordur. Günümüzde hemen hemen tamamen sınıflama patolojiye dayanmaktadır. Beyin tümörleri ilk olarak 1829'da Cruveilhier tarafından makroskopik olarak tanımlanmış 1836'da ise Bressler tarafından makroskopik olarak sınıflandırılmışlardır. Ancak beyin tümörlerinin bugünkü sınıflamanın temelini Virchow atmıştır. 1860'da beynin hücrelerarası matriksi olarak nöroglia'yı tariflemiştir. Yine Virchow tarafından tümörlerin makroskopik ve mikroskopik özellikleri arasında bağlantı kurulmasını sağlamış ve “*glioma*” tarifini de ilk kez yapmıştır.

Bailey ve Cushing 1926 yılında gliomaların bir sınıflamasını yaptılar [2]. Yapmış oldukları şema tam 14 tümör tipini içermekte idi. Ancak sınıflama karmaşıklığı dolayısı ile geniş bir kabul görmedi. Yirminci yüzyılın ortasında Kernohan yeni ve basit bir sınıflama geliştirdi [3]. Daha önce tanımlanmış olan karmaşık histogenetik sınıflama basit 5 glial tümör kategorisine indirildi. Astrositoma, Ependimoma, Nöroastrositoma, medulloblastoma ve oligodendroglioma. Ancak daha önemlisi, glial tümörleri 4 grade şeklinde kendi içinde gruplandırma sistemini geliştirdi. Bu sistem artan anaplazi ve azalan farklılaşmayı göstermekte idi. Ancak Grade I ve II arasında, Grade II ve IV arasında bir benzerlik olmasına karşılık, bu iki grup arasında belirgin bir biyolojik davranış farkı mevcut değildi. Bu nedenler ile Ringertz 1950'de 3 grade'li bir sistem ortaya koydu [4]. Yine 1980'lerde Dumas ve Duport şimdi St Anne-Mayo diye anılan hücre morfolojik özelliklerine dayanan bir 4 basamaklı grade sistemini ileri sürdü [5]. Bindokuzyüzdoksanüç'te WHO (World Health Organisation) tümörlerin sınıflandırmasını yayınlamış ve Grade I-IV arasında tümörler benign'den malign'e doğru sınıflanmıştır [6]. Bu sınıflama histopatolojik özellikler kadar

yaşam süresi verilerine de dayanmakta idi. Bugün için en sık kullanılan sistem ise 2000 yılında yeniden gözden geçirilerek düzenlemeler yapılan 1993'deki WHO sınıflandırmasıdır (tablo 1) [7].

Tablo 1: WHO santral sinir sistemi tümörleri histolojik sınıflandırması

Tablo 3. Dünya Sağlık Örgütü'ne Göre Beyin Tümörlerinin Sınıflandırılması	
Nöroepitelyal tümörler Astrositik tümörler • Pilositik astrositoma (Evre I) • Subependimal büyük hücreli astrositoma (Evre I) • Diffüz astrositoma (Evre II) • Pleomorphic xanthoastrositoma (Evre II) • Anaplastik astrositoma (Evre III) • Glioblastoma (Evre IV) Oligodendrogliyal tümörler • Oligodendroglioma (Evre II) • Anaplastik oligodendroglioma (Evre III) Oligoastrositik tümörler • Oligoastrositoma (Evre II) • Anaplastik oligoastrositoma (Evre III) Ependimal tümörler (Evre I-III) Choroid plexus tümörler (evre I-III) Diğer nöroepitelyal tümörler • Anjiogenik glioma (Evre I) • Üçüncü ventrikülün chordoid glioması (Evre II)	Nöronal ve miks nöronal-gliyal tümörler (Evre I-III) • Pineal tümörler (Evre I-IV) • Embriyonal tümörler (Evre IV) Kranial ve paraspinal sinir tümörleri • Schwannoma (Evre I) • Nörofibroma (Evre I) • Perineuroma (Evre I-III) • Periferik sinir kılıfı tümörleri (Evre II-IV) Meninks tümörleri • Menenjioma (Evre I) • Atipik menenjioma (Evre II) • Anaplastik menenjioma (Evre III) Lenfoma ve hematopoietik tümörler • Malign lenfoma (Düşük ve yüksek evre) • Plasmacytoma • Granülozyt sarcoma Diğer tümörler • Germ hücre tümörleri • Sella bölgesi tümörleri (Evre I)

Chandana, S.R., Movva, S., Arora, M., & Singh, T. (2008). Primary brain tumors in adults. *American Academy of Family Physicians*, 77 (10): 1423-1430'den alınmıştır.

EPİDEMİYOLOJİ

Santral sinir sistemi tümörleri yeni tanı konulan tüm malinitelerin %2'sini oluştururken çocukluk çağı malinitelerinin ise %20'sini oluştururlar.

Santral sinir sistemi tümörleri içinde, ilk 15 yaşındaki primer tümörlerin yaklaşık %40-45'i erişkin yaş grubunda ise %50-60'ı astrositer kökenli tümörlerdir.

Santral sinir sistemi tümörleri yaş dağılımı incelendiğinde çocukluk çağında pik yaptığı gözlenir. Yirmi yaşlarından 70 yaşına kadar giderek artan bir sıklık göstererek 70 yaşından sonra tekrar sıklığında azalma saptanır. Hemen tüm yaş gruplarında erkeklerde kadınlara göre hafif bir fazlalık saptanmaktadır.

Histolojik tiplerine göre insidens incelemelerinde ise çocukluk çağı ile erişkinlerde belirgin farklılık gözlenmiştir. Çocukluk çağında astrositoma ve medulloblastomalar diğer tümörlerden daha sık saptanırken erişkin yaş grubunda ise glial tümörler ve meningiomalar belirgin olarak sık gözlenirler [8]. İnsidens çalışmaları, yıllar içinde santral sinir sistemi tümörlerinin sıklığında hafif bir artış olduğunu göstermektedir. Bunun oluşumunda çevresel etkenlerin derecesinin ne olduğu tartışmalı olmakla beraber bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans incelemelerin yaygın olarak kullanılmaya başlanmasının tanıyı kolaylaştırması açısından bu durumu açıklayabileceği düşünülmüştür.

Santral sinir sistemi tümörleri yaş cins ve zaman içinde insidens oranlarında değişkenlik göstermekle birlikte popülasyonlar arasında da farklılık göstermektedir. Genetik ve çevresel etkenlerin önemli rol oynadığını gösteren kanıtlardan biri teknolojik olarak gelişmiş bir ülke olan Japonya'da, Amerika Birleşik Devletlerinden yaklaşık 3 kat daha az

primer beyin tümörü saptanmasıdır [9]. Aynı zamanda tüm Asya'da da SSS tümör sıklığı azdır. Yine aynı ülkede yaşayanlar arasında da beyaz ırkda SSS tümörü sıklığı siyah ırka göre belirgin olarak daha fazladır.

Genetik ve ailevi yatkınlık: Ailevi tümör sendromlarında belli herediter ve konjenital hastalıklar artmış bir SSS tümörü sıklığı ile birliktelik gösterir (Nörofibromatoz, Ataksiya Teleanjiektezi, Turcot sendromu gibi). Yine genetik çalışmalarda meningiomalarda kromozom 22'de kromozom 9 ve 10'da kayıplar gliomalarda saptanabilir.

Çevresel faktörler: Literatürde çok sayıda çevresel ajanlarla SSS tümörleri sıklığı arasında ilişki kuran yayınlar mevcuttur. Çevresel faktörler içinde en iyi ortaya konulan faktör radyasyondur. İn utero dönemde, çocukluk çağında ya da erişkin çağda radyasyona tedavi veya tanısal amaç ile maruz kalma, artmış SSS tümörleri sıklığı ile birliktedir [10]. Erişkinlerde yüksek doz radyasyon ile özellikle meningiom sıklığında artış gösterilmiştir. Hayvan deneylerinde ise yüksek doz radyasyon ile Glioblastoma multiforme yapılabilmektedir [11].

İnfeksiyon için de herhangi bir kesin kanıt olmasa da tüberküloz ve toksoplazma gondii ile yüksek grad glial tümörler arasında ilişki gösteren tek tek yayınlar mevcuttur.

Sigaranın pasif ya da aktif içiciliği ile SSS tümörlerinde artış gösteren çalışmalar olmakla birlikte kanıtlanmış Bir birliktelik mevcut değildir.

ASTROSİTER TÜMÖRLER

WHO klasifikasyonu astrositik tümörleri iki ana kategoriye ayırır. 1) diffüz infiltran astrositer tümörler 2) daha iyi sınırlı astrositomların özel varyantları Birinci grup astrositer tümörler, makroskopik görünenin ötesinde bir diffüz infiltrasyon gösterirler. Belirgin oranda da anaplastik progresyon gösterirler. İkinci grup ise genellikle iyi sınırlıdır ve komşu beyin dokusuna genellikle sınırlı infiltrasyon gösterirler. Genellikle anaplastik progresyona sahip değildirler. Diffuz tipteki astrositomlar artan anaplazi oranına göre sınıflandırılırlar. WHO grad sistemine göre; WHO grad II (astrositom), WHO grad III (anaplastik astrositom), WHO grad IV (Glioblastoma multiforme).

PİLOSİTİK ASTROSİTOM (WHO GRAD I)

Düşük grad glial tümörlerin sık bir varyantıdır. Tipik olarak  ocuk ve genç yaştaki erişkinleri etkiler. 1993 WHO sınıflamasında spesifik tip astrositer tümörler içinde yer almaktadır. Tüm intrakranyal glial tümörler içinde % 4-5 civarında saptanır. Çocukluk  ağı beyin tümörleri içinde ise %15’lik bir kısmı oluşturur. Serebellar pilositik astrositomlar tipik olarak 9-10 yaşlarda, serebral astrositomlar ise 20’li yaşlarda saptanır. Pilositik astrositomlar orta hat yapılarında yerleşim gösterirler. Serebellum, 3. ventrikül çevresi ve optik yollar sık yerleşim yerleridir. Tanı  ncesi klinik semptomların ortalama süresi 1 yıl civarındadır. Klinik semptomlar diğer glial t m rlerdekinden farklılık göstermezler. Görüntüleme yöntemlerinde iyi sınırlı, oval veya yuvarlak şekilli tümörlerdir. Bilgisayarlı tomografide hipodens veya izodens, yoğun kontrast tutumu gösterir. Kistik olanlarda ise mural nodul yoğun kontrast tutar. Manyetik rezonans incelemede tipik olarak iyi sınırlı etraf normal dokuya invazyon göstermeyen, T1’de hipointens, T2 de ise hiperintens lezyonlar olarak gözlenirler. Yoęun

kontrast tutumu MR’da da izlenir.

Histopatolojik olarak ise juvenil ve erişkin tip olarak iki tip ayrılabilir. Pilositik astrositomlu hastalarda, total rezeksiyon veya radikal subtotal rezeksiyon sonrası beklenen 10 yıllık yaşam süresi % 100’e ulaşmaktadır. Subtotal rezeksiyon sonrası ise beklenen yaşam süresi 10 yıllık % 85’e düşmektedir [12]. Yalnız biopsi alınan hastalarda ise 10 yıllık beklenen yaşam süresi ise % 44’dür. Pilositik astrositomlarda malign dejenerasyon beklenmez ve rekürrens olduğunda histolojik tip yine her zaman aynıdır.

ASTROSİTOM (WHO GRAD II)

Diffüz düşük gradlı glial tümörler, astrositomaların yaklaşık olarak %10-15’ini oluştururlar. Genellikle daha genç yaşları etkilerler ve ortalama etkilenen hastaların yaşları 35 dolayındadır. Hafif bir erkek predominansı mevcuttur. Sıklıkla nöbet, başağrısı ve yavaş ilerleyici nörolojik defisitlerle prezente olurlar. Genellikle yıllar ile ölçülebilen bir periyod içinde semptomlar gelişir. Karakteristik yerleşim bölgeleri subkortikal akmaddede ve tercihan frontal bölgededir. Bilgisayarlı tomografide karakteristik olarak iyi sınırlı, kontrast tutmayan, izodens veya hipodens, etrafında az miktarda ödem alanı bulunan tümörler olarak izlenirler. Manyetik rezonans incelemede ise T2 sekanslarda hiperintens, T1’de ise hipointens alanlar olarak görülürler. Genellikle MR incelemesinde BT incelemesine göre daha geniş bir lezyon alanı gözlenmektedir.

Makroskobik morfolojileri tümör tipine göre değişkenlik göstermektedir. Protoplazmik tipte, tümör süperfisyal gri maddede kortikal genişleme alanı olarak gözlenirken, tümör sınırları net olarak izlenemez. Kist formasyonu ise siktir. Yumuşak ve

homojen bir tümördür. Fibriler tümörler ise daha sert lastik kıvamındadır.

Diffüz infiltran astrositer tümörlerde tanımlanan histopatolojik tipler şunlardır.

- 1) fibriler astrositom
- 2) gemisitositik astrositom
- 3) protoplazmik astrositom

Bir grad II astrositer tümör içinde her 3 hücre tipi de belli oranlar içinde bulunurken, önde gelen hücre tipine göre o tümör sınıflandırılır. Bunların içinde en sık görülen fibriler tümörlerdir. Gemisitositik astrositom grad II astrositer tümörlerin %20'sini oluşturur, sıklık açısından 2. sıradadır. Gemisitositik astrositomların prognozu diğerlerine göre daha kötüdür.

Protoplazmik astrositer tümörler ise oldukça nadir olup tüm infiltran astrositomların %1'ini oluşturur. Fibriler astrositomlar değişken miktarda gliofibriler matriks içerirler. Astrositer tümör hücrelerinin sitoplazması perinükleer halka, fuziform veya belirgin elonge sitoplazma içerir. Gemisitositik astrositomlarda ise yuvarlak veya hafif angüle hücreler, eosinofilik sitoplazma ve ekzantrik nükleus mevcuttur. Protoplazmik astrositomlarda zayıf fibriller matriks mevcut olup, hücreler yıldızsal şekillidir. Bu hücre tiplerinin hepsinde hafif düzeyde atipi özellikleri mevcuttur. Hücresel yapısal değişkenlik derecesi minimal düzeyden belirgin kadar farklılık gösterebilir. Mitoz, endotelyal hiperplazi ve nekroz ise yoktur.

Tüm diffüz infiltran astrositomların anaplastik astrositomaya progresyon riski mevcuttur. Özellikle fibriler astrositik tümörlerde bu oran %80'e kadar çıkmaktadır. Ancak bu diferansiasyon farklılığının ne kadar bir latent periyotdan sonra geliştiği konusu tartışmalıdır.

Düşük grad glial tümörlerde prognozun iyi olabileceğine işaret eden faktörler şöyle sıralanabilir. Genç yaş; gros total veya radikal subtotal rezeksiyon uygulanmış olması; Karnofsky performans skalasının yüksek olması; BT veya MR’da kontrast tutumu; Operasyon öncesi semptomların süresinin uzun olması.

Düşük grad glial tümörlerde ortalama yaşam süresi 7,5 yıl kadar olup, beklenen 5 yıllık yaşam süresi % 60, 10 yıllık ise % 40 dolayındadır.

GLİOBLASTOMA MULTİFORME (GBM) VE ANAPLASTİK ASTROSİTOMA (AA) (WHO GRAD III ve IV)

Epidemiyoloji: Erişkin yaş grubundaki en sık primer beyin tümörüdür. Primer beyin tümörlerinin dağılımı büyük oranda yaşla ilintilidir. Gioblastoma ve astrositomanın insidensi 14 yaş altında 100,000’de 0,2-0,5 iken 45 yaş üzerinde ise 100,000’de 4,5’a çıkmaktadır [13].

Aynı şekilde astrositomaların yaş ile yerleşim alanları da değişkenlik göstermektedir. Yirmibeş yaş altında astrositomaların 2/3’ü infratentoryel iken 25 yaş üzerinde ise %90 supratentoryel yerleşim gösterirler.

GBM ve AA’nın tüm primer beyin tümörleri içindeki oranı değişik yayınlarda % 20’den %50’e kadar değişmektedir [13-16]. Sadece erişkin yaş grubu ele alınınca primer beyin tümörlerinin hemen hemen yarısından fazlasını GBM oluşturur. ABD’de GBM için ortalama yaş 60 dolayında iken AA veya diğer astrositomalarda ortalama yaş 50 dolayındadır [17].

GBM primer olarak gelişebilmekle birlikte daha düşük gradlı glial tümörlerden de progresyon ile gelişebilmektedir. Bu iki tip GBM, primer ve sekonder GBM olarak

anılmaktadır. Primer GBM daha yaşlı insanlarda ve daha kısa bir klinik tablo ile karşımıza çıkarken, sekonder GBM, daha genç hastalarda ve genellikle aylar veya yıllar süren klinik tablolar ile kliniklere başvurulur.

Yıllar içinde de glioblastoma sıklığı artmıştır. Özellikle gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda ABD ve Kanada'da yetmişli yıllardan seksenli yılları ortalarına kadar tespit edilen glioblastom olguları yaklaşık 2 kat kadar artış göstermiştir. Bunun nedeninin ise teknolojik gelişmeler ile tespit edilme oranının artması olarak ortaya konmuştur [18,19]. Yüksek grad glial tümörlerde buna benzer bir artış, son 7 yıl içinde %5'lik bir artış ile Fransa'da tespit edilmiştir [20].

AA ve GBM erkeklerde kadınlara göre, beyaz ırkda da siyah ırka göre bir miktar daha sıktır. GBM ve AA genellikle herhangi bir ailevi yatkınlık ya da tanımlanabilir bir çevresel etken olmaksızın sporadik olarak ortaya çıkarlar. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda ortaya atılan hipotezlere göre düşük grad astrositomlardan basamak basamak GBM'e ilerleyiş kromozom 10 ve 17'de yerleşim gösteren supresör genlerin kademeli kayıplarından ileri gelmektedir [21,22]. Bu kayıplar tümör büyümesini ve heterojenitesini artıran dominant onkojenlerin aktivasyonuna yol açmaktadır. Kromozom 10 ve 17'de kayıplar gliomalı hastalarda sıklıkla saptanmaktadır. Yine son zamanlarda primer ve sekonder GBM'lerde genetik profiller de farklılık göstermektedir. Primer GBM'lerde PTEN mutasyon veya delesyonları saptanırken sekonder GBM'lerde ise sıklıkla p 53 mutasyonları gözlenmektedir. Tüm bu bulgular glial tümörlerde bir genetik köken olduğunu göstermektedir.

GBM ve AA genellikle serebral hemisferlerin derin beyaz maddesinde yerleşirler. Bu tümörlerin büyük çoğunluğu hemisferlerde geniş dağılım göstermekle birlikte en sık olarak

frontal lob ve oksipital lob parietal lob sınırlarında gözlenirler. Genellikle dağınık yerleşim gösterme özellikleri ve derin yerleşimleri nedenleri ile birden fazla fonksiyonel beyin bölgesini işgal ederler ki bu da cerrahilerini zorlaştıran ana etkenlerdendir. Hemisferler dışında da yerleşim gösterebilirler. Örneğin beyin sapı glial tümörlerinin de hemen hemen yarısı yüksek malinite özellikleri gösterirler. Ayrıca GBM'lerin yaklaşık %10'u derin yerleşimli değildir, beyaz-gri madde sınırında yerleşerek metastazları taklit edebilirler

Klinik tablo:

AA ve GBM'de de diğer intraserebral yer kaplayıcı lezyonlarda olduğu gibi klinik tablo ve başvuru yakınmaları, histolojik tipten ziyade daha çok tümörün topografik yerleşimi ile bağlantılıdır. Klasik intrakranyal basınç artışı semptomları (Baş ağrısı, kusma, bilinç bozuklukları, 3 ve 6. sinir tutulumları) en sık rastlanmaktadır. Yüksek gradlı astrositer tümörler genellikle ventrikül sistemini tutmazlar. Bu nedenle genellikle hidrosefaliye yol açmazlar. Yerleşim bölgesine bağlı olarak nörolojik defisitler meydana gelmektedir. İrritatif etkiye bağlı olarak epileptik bulguların ortaya çıkması frontal ve temporal yerleşimli tümörlerde sıklıdır. Klasik olarak; baş ağrısı, epileptik nöbet ve hemiparezi triadı olguların yarısından fazlasında saptanır. Klinik hikayede uzun süreli epileptik nöbet ve/veya diğer nörolojik defisit varlığı genellikle daha düşük gradlı bir astrositer tümörden progresyonu gösterdiği için daha iyi prognozun göstergesidir.

Olguların büyük çoğunluğunda ilk klinik yakınma ile hekime başvuru arası süre 1 ay ile 1 yıl arasında değişmektedir. Nadir olarak hemorajik transformasyona bağlı, inmeye benzer şekilde ani başlangıçlı olarak ortaya çıkabilmektedir.

Radyolojik görünüm:

Malign astrositomalar değişken radyografik görünüme sahiptirler. Bilgisayarlı tomografide hipodens veya izodens görülürler. Kontrast tutulumu değişkendir. Santralde nekroz alanını gösteren hipodens bir alan ve etrafında kalın kontrast tutan bir alan gözlenir. Etrafında geniş bir ödem alanı ile çevrilidir.

Manyetik rezonans incelemede ise T1 ağırlıklı kesitlerde karakteristik olarak düşük sinyal intensitesi T2 ağırlıklı kesitlerde ise yüksek sinyal intensitesi gözlenir. Kalsifikasyon, eğer düşük grad bir astrositer tümörden gelişmemişse beklenmedik bir bulgudur. Tümör dokusu derin ak maddededir. Ak madde yolaklarını kullanarak infiltrasyon yapmaya ve sıklıkla korpus kallozumu kullanarak karşı hemisfere yayılım göstermeye yatkınlık gösterir. Uniform veya halkasal tarzda kontrast tutulumu saptanır. GBM'lerin %10'u, AA'ların ise % 20-30 kadarında kontrast tutulumu gözlenmeyebilir. Erişkin bir insanda, hemisferik ak maddede tek bir halkasal kontrast tutan lezyon aksi ispatlanıncaya kadar malign astrositer bir tümör olarak ele alınmalıdır.

AA ve GBM olgularında genellikle tümörün kendi çapı kadar ödem bulunur. Hemoraji GBM'lerde gözlenebilir. Cerrahi sonrası gelişen rekürrenslerde kontrast tutan lezyonun radyasyon nekrozundan ayrılması sorunu sık karşılaşılan bir sorundur. MR ve BT bu ayırmada yetersiz kalabilir. Bu durumda MR spektroskopisi bu ayırımın yapılmasında kolin seviyesinin radyoterapi sonrası artması dolayısı ile kullanılabilir.

PATOLOJİ Gros morfoloji:

AA ve GBM otopsi sırasında veya cerrahi sırasında karşılaşılan en dramatik lezyonlardır. Tümör genellikle soliddir. Santral bölgede likefaksiyon, nekroz ve mikrokistik

yapılar gözlenebilir. Genellikle geniş kist yapısı içermez. Bazen kırmızıya çalan gri-kahve renktedir. Kapsül içermez, normal dokuya diffüz infiltrasyon gösterir. Pia veya araknoid alana yayılabilir. Tümörün infiltrasyon alanını sınırlamada dura iyi bir bariyer oluşturur. Çevre doku parlak ve ödemlidir. Kalsifikasyon genellikle yoktur.

Histopatoloji: GBM’de hücre morfolojisi ve doku yapılanmasındaki ileri derecede değişkenlik Hemotoxylin-Eosin gibi rutin boyalarda ışık mikroskopisinde gözlenir. Hücrelerde hiperkromatik farklı büyüklüklerde nükleuslar izlenir. Pembe sitoplazma adeta ayakçıklar gibi multiple fibriler uzantılar içerir. Mitotik figürler her zaman mevcuttur. GBM’lerde endotelyal hiperplazi ve nekroz alanları mevcuttur. Bu iki değişiklik olmaksızın GBM tanısının konulmamalıdır.

AA’da ise artmış hücre yoğunluğu, sık mitotik figürler, atipik nükleer ve sitoplazmik morfoloji gözlenir ancak nekroz alanları mevcut değildir.

Histolojik özelliklerin bazılarının; nükleer değişkenlik, hücre dansitesi, endotelyal hiperplazi ve nekroz yaşam süresi üzerine anlamlı derecede etken olduğu gösterilmiştir.

Astrositlerin sitoplazmalarında bulunan glial fibriler asidik protein (GFAP), doğal olarak da astrositer tümörlerde de yüksek oranda saptanırlar. Ancak ileri derecede yüksek gradlı astrositer tümörlerde GFAP saptanmayabilir.

Son zamanlarda, “nükleolar organizatör bölgeleri” (NOR’s)’ı gösteren gümüş boyaları ve Ki-67 proliferasyon indeksi histopatolojik incelemelerde rutin tetkikler haline gelmeye başlamışlardır. NOR’s nükleolusda bulunur ve genlerin transkripsiyonunun bir göstergesidir.

Dolayısı ile AgNOR astrositik tümörlerde histolojik grad ile korelasyon gösterir.

Bazı proliferasyon göstergeleri, tümörün agresif davranışını öngörmeye, alışlagelmiş histopatolojik tanı ve gradlama sisteminden daha çok bilgi vermektedir. Bugün için bu konuda ilgi daha çok düşük gradlı tümörler üzerinde yoğunlaşmıştır. Hoshino ve ark. tümörlerin histopatolojik olarak aynı olmasına karşın farklı proliferatif potansiyelleri olabileceğini ortaya koymuştur [23].

Primer beyin tümörlerinde, lezyon lokalizasyonu, herhangi bir histolojik özellikten daha önemlidir. Sistemik kanserlerde tipik olan sistemik bulgular, kaşeksi, metastatik yayılımdan ziyade ölüm nedeni genellikle lokal rekürrensdir. Bu nedenlerden dolayı anaplastik astrositom ve glioblastoma multiforme sistemik kanser bulgularından yoksun olmakla birlikte, gerçek anlamda malign tümörlerdir.

Yakın zamana kadar 3 yıllık yaşam süresi GBM için %3, 5 yıllık yaşam süresi ise %0 olarak bildirilmekte idi. Ancak şimdi iyi dökümente edilmiş 10 yıllık yaşam süresi olan hastalar bile bildirilmiştir.

Malign astrositomlar hemen her zaman rekürrens gösterir. Genellikle de rekürrens, ilk lezyonun lokalizasyon yerinde olur ve ilk görüntüden daha yaygın bir patern gösterir. Araştırmalar göstermiştir ki rekürrenslerin büyük çoğunluğu orjinal lezyonun 2 cm'lik sınırları içinde meydana gelmektedir [24].

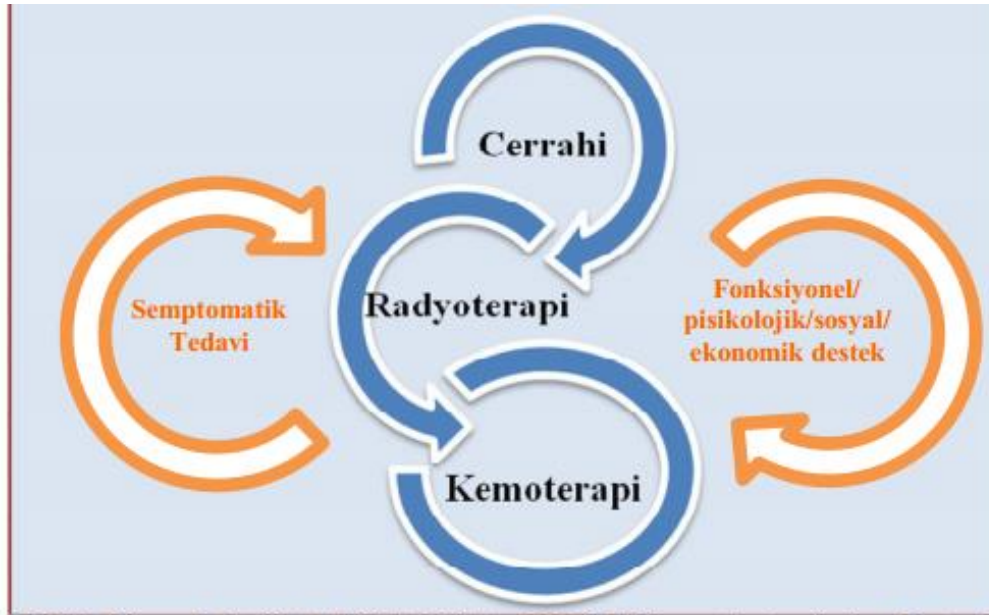
Malign astrositomların en sevdiği yayılım metodu, derin ak madde yolaklarının kullanılmasıdır. Özellikle de Korpus kallosumu kullanarak bir hemisferden diğerine yayılım

gösterir ki bu da klasik “kelebek tarzı gliom” olarak tanımlanır.

Malin astrositomlarda metastatik yayılım alışılmamış bir durum olup olguların % 5’inde daha azında saptanır [25]. Bu metastatik yayılımı için klasik yayılım yolu ise serebrospinal sıvı ileidir. Beyin sapı ve spinal kord sıklıkla metastatik yayılım bölgeleridir.

Ekstranöral metastazlar ise çok alışılmadık bir durum olup malin astrositer tümörlerde %1’den daha az sıklıktadır [26]. Tanımlanan bölgeler ise akciğerler, plevra, lenf nodları, kemik iliği ve karaciğerdir.

TEDAVİ



****Şekil 1. Primer Beyin Tümörü Tedavi Yöntemleri (Şekil 1 yazarlar tarafından oluşturulmuştur)***

Cerrahi: Bennett ve Godlee tarafından 1884’de yapılan ilk başarılı beyin tümörü tedavisinden bu yana malin astrositomaların tedavisinde cerrahi yöntemler halen ana tedavi modalitesidir. Ana amaç, beynin yapısal ve fonksiyonel bütünlüğüne mümkün olduğu kadar sağlayarak, mümkün olan en fazla beyin tümörü kitlesinin uzaklaştırılmasıdır.

Cerrahi aynı zamanda prognostik anlam kazanan dört ana unsurdan biri olarak saptanmıştır. Geniş rezeksiyon, hem pratikte hem de teorik olarak biopsiye oranla avantaj sağlamaktadır. Cerrahi ile mekanik olarak hücre azaltılması kemoterapiye veya radyoterapiye potansiyel dirençli tümör hücrelerinin de sayısının azaltılmasını sağlayacaktır.

Dikkatli preoperatif planlama ve ölçümler ile tümör lokalizasyonun tam yapılması, önemli anatomik yapılara komşuluğun hesaplanarak, minimal kortikal insizyon hattının seçilmesi şarttır.

Sterotaktik kraniotomi, intraoperatif elektrofizyolojik haritalama, intraoperatif Manyetik rezonans, son yıllarda özellikle sesli beyin bölgelerinde tümör sınırlarının belirlenmesinde giderek daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Rezeksiyon her yönde önemli ak madde izleninceye kadar devam edilmelidir.

Malin astrositer tümörlerde, cerrahi sonrası morbidite ve mortalite oranlarında modern anestezi, mikroşirürjikal tekniklerin gelişimi, pre ve postoperatif steroid kullanımı ile belirgin azalma saptanmıştır. Morbidite oranı %5-10, otuz günlük mortalite ise %2-3 civarındadır [27].

Radyoterapi:

İyonize radyoterapi: serbest radikaller ve elektronlar vasıtası ile DNA heliksinde hasara yol açarak etkisini gösterir. DNA’da tek veya çift sarmalde kırıklara yol açar ki bunların bir kısmı endojen yollar ile tamire uğrar. Genel bir kural olarak, oksijenin moleküler

düzeyde düşük olmasırelatif olarak iyonize radyasyona dirence yol açar. Astrositer tümörlerde özellikle santral bölgelerde oksijen basıncı düşüklüğü nedeni ile radyoterapiye direnç söz konusudur. Bununla birlikte malign astrositer tümörlerde cerrahiye eklenen adjuvant radyoterapinin beklenen yaşam süresinde yaklaşık 5 aylık bir uzama sağlamaktadır.

Brakiterapi: Son yıllarda, yüksek doz radyasyonun etraf dokuyu koruyarak, tümöre sınırlı bölgede radyasyon terapisinin uygulandığı bu metoda ilgi belirgin artmıştır. 40-100 radlık günler süren devamlı radyasyon terapisi reoksijenasyona ve dolayısı ile daha çok hücrede etki yapar. Özellikle rekürren lezyonlarda uygulanan bu tedavi en etkili radyoterapi şeklidir. Beklenen ortalama yaşam süresi 1 yılın üzerine çıkmaktadır

Kemoterapi: Kemoterapi beyin tümörlerinin bazı tipleri için önemli bir tedavi seçeneğidir (28)Ayrıca tekrarlayan beyin tümörlerinde de kullanılmaktadır.(29). Kemoterapinin yararı sınırlı olsada, cerrahi ve radyoterapi ile birlikte kullanıldığında adjuvan etkisi vardır(29,30),kemoterapik ajanların doğal savunma mekanizması olan kan-beyin bariyeri nedeniyle bazı tümörlerde kullanımı sınırlıdır. Kan-beyin bariyerini geçen kemoterapik ajanlar;carmustine (BCNU), lomustine (CCNU), procarbazine, thiotepa, methotrexate, temozolomide (temodal)'dir.

Kemoterapide iki ya da daha fazla kemoterapik ajanın birlikte kullanımını içeren kombine tedavi yaygındır (28). Kemoterapi; oral, intravenöz infüzyon, intraarteriyel, intraventriküler, intratümoral ve epidural yolla verilebilir (31). İntravenöz ve oral kemoterapi daha kolay uygulanabilir (30). Kemoterapi çok seçenekli yaklaşımla ameliyattan önce, ameliyat sırasında tümörün mümkün olduğunca çıkarılmasından hemen sonra, radyasyon tedavisi ile birlikte, radyasyon tedavisi tamamlandıktan sonra ve tümör nüks ederse uygulanabilmektedir (31) Kemoterapi ve radyoterapi sırasında kortikosteroid serebral ödemi

azaltmak, mannitol ozmotik etkisi ile kanbeyin bariyerini engellemek amacıyla kemoterapik ajanlarla birlikte kullanılır. Son zamanlarda tedavide bazı alkilleyici ajanlar, antimetabolitler ve doğal ürünlerde kullanılmaktadır (31). Kanbeyin bariyeri nedeniyle kemoterapik ajanların büyük dozlarda verilmesi vücudun diğer sistemleri tarafından iyi bir şekilde tolere edilemez. Bu nedenle yeni tedavi yaklaşımları araştırılmaktadır. Cerrahi ile tümör rezeksiyonundan sonra oluşan boşluğa lokal olarak kemoterapik ajanlar yerleştirilmektedir. Diğer yaklaşımlardan birisi de mannitol ile kan beyin bariyerinin bozulması ve genel anestezi altında intraarteriyel kemoterapi verilmesidir (32). Kemoterapik ajanların doğası nedeniyle toksik etkilerine yönelik önlemler alınmalı ve hasta izlenmelidir. Kemoterapinin en çok görülen yan etkileri; bulantı-kusma, sıvı elektrolit dengesizliği, renal toksisite, saç dökülmesi, kilo kaybı, nötropeni, yorgunluk, ishal, mukozit ve kısırlıktır (28).

Rekürren malign astrositer tümörlerde bugün için en etkili tedavi yaklaşımları reoperasyon ya da interstisyel brakiterapidir. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki her iki tedavide de hastalara ek olarak yaklaşık 8-9 aylık bir yaşam süresi sağlanmaktadır. Genel yaklaşım olarak çoğu hastaya ek tedavi yapılmaksızın reoperasyon yaygın olarak tercih edilmektedir. Kötü prognostik beklentinin olduğu, bihemisferik yayılımın olduğu, intraventriküler yayılımı olan ya da BOS vasıtası ile uzak yayılımı olan malign astrositer tümörlerde ise tedavinin yaşam süresine etkisi belirgin değildir.

MATERYAL VE METOD

1994 Ocak –Haziran 2013 tarihleri arasında Dicle üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Polikliniğinde intrakranyal yerleşimli glial tümörlü tüm hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Bu süre içinde polikliniğimize 256 hasta primer beyin tümörü ön tanısıyla başvurdu. 192 hastanın patoloji raporuna ulaşıldı ve tümüne ait dosyalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalara ilişkin demografik özellikler, kliniğe başvuru yakınması, başvuru öncesi klinik yakınmaların süresi, başvuru sırasındaki Performans Statüsü, patolojik tanısı, grade, opere olup olmadığı, operasyon türü, aldığı tedaviler, radyolojik değerlendirmeleri, nüks-progresyon durumu, her hasta için kayıtlıdır.

İstatiksel hesaplamalar için yaygın olarak kullanılan ve bulunabilen SPSS programı (SPSS for Windows; version 10. 0; SPSS, Inc. , Chicago, IL) kullanıldı. $p<0.05$ istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi. kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Genel sağkalım, tanı tarihinden ölüm yada takipten çıkış tarihine kadar geçen süre olarak belirlendi. Sağkalım analizleri Kaplan-meier testi ile ve log-rank test kullanılarak değerlendirildi.

Araştırılan değişkenler şu şekilde sıralanmıştır. 1) hastanın yaşı; 2) cins; 3) cerrahisi 4) cerrahi rezeksiyon miktarı; 5)aldıkları tedaviler 6)tümörün patolojisi 7)grade 8)tümör lokalizasyonu; 9) tümör radyolojik çapı.

BULGULAR

Toplam 192 hastanın dosyalarından klinik bulguları, radyolojik incelemeleri, prognostik inceleme sonuçları ve patoloji raporlarına ulaşıldı. Olguların 76'sı (%39,5) kadın ve 116'sı (%60,4) erkekti. Ortanca yaş tüm hastalarda 43 (14-78) idi. Hastaların başvuru anındaki performans statülerine (PS) bakıldığında, tüm hastaların 81'inin (%42,2) performans statüsü:0 dı, 77'sinin (%40. 1) performans statüsü 1, 27'sinin (%14,1) performans statüsü 2, 3' ünün (%1,6) performans statüsü 3, 3'ünün (%1,6) performans statüsü 4 idi. Hastaların 72'sinin (%37,7) patolojik tanısı glioblastome multiforme, 56'sının (%29,3) astrositom, 28'inin (%14,7) oligodendrogliom iken 35 hastada tanı diğer histolojilerde idi (%18,3). Hastalardan 18'i (%9,6) grade 1, 34'ü (%18,1) grade2, 52'si (%27,7)grade 3, 84'ü (%44,7) grade4 idi. Radyolojik incelemede en büyük tümör çapı ve lokalizasyonuna bakıldı. 9 hastanın radyoloji raporlarına ulaşamadı. Geriye kalan 183 hastada en büyük tümör çapı ortalca 45mm idi (15-100mm). Tümör lokalizasyonu incelendiğinde; hastaların 77'sinde (%42,1) frontal yerleşimli, 33'ünde (%18) parietal yerleşimli,39'unda (%21,3)temporal yerleşimli, 14'ünde (%7,7)oksipital yerleşimli, 8'inde (%4,4) beyin sapı ve medulla yerleşimli,12'sinde (%6,6)serebellum yerleşimli olarak izlendi.(şekil1).



Hastaların aldığı tedaviler cerrahi operasyon ve cerrahi sonrası adjuvan tedavi olarak gruplandırıldı. Hastaların 169'u (%88) opere edilmişken geriye kalan 23 hasta (%12) opere edilmemişti. Yapılan cerrahi işlemler değerlendirildiğinde hastaların 108'inde (%61) tümöral kitle total olarak çıkarılmış, 51'inde (%28,8) subtotal olarak çıkarılmış, 17'sinde (%9,6) ise biopsi yapılmış. Adjuvan tedaviler değerlendirildiğinde hastaların bir kısmı sadece adjuvan RT, bir kısmı adjuvan RT eşzamanlı KT ve bir kısmı da sadece KT şeklinde tedavi aldığı görüldü. Operasyon sonrası 15 hastanın tedavi alıp almadığı bilgisine ulaşılamadı, geriye kalan 177 hastanın 11i (%6,2) hiç adjuvan tedavi almadığı saptanırken, 166 hastanın (%93,8) adjuvan tedavi aldığı görüldü. Bunların da 169'unun (%99,4) adjuvan RT aldığı saptandı. Adjuvan RT+KT alan hastaların 125'inde (%72,3) tedavi RT+temazolamid iken 48 hastada (%27,7) temozolamid dışı KT rejimleri kullanılmıştı.(tablo 1).

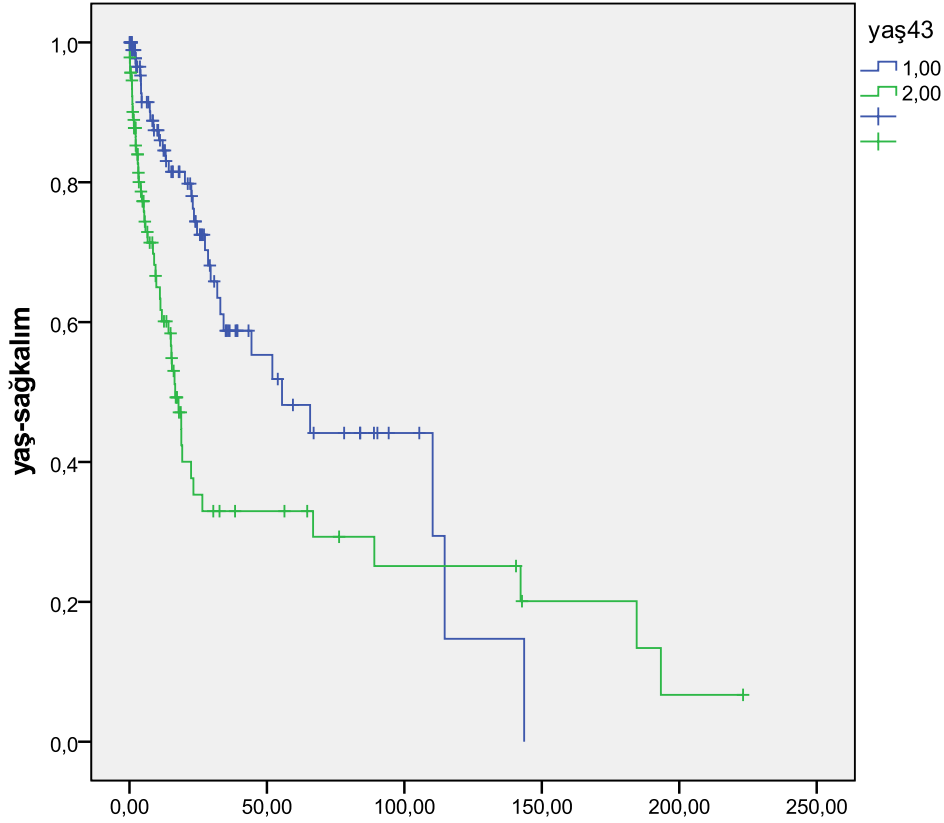
Tablo 1:hastaların genel özellikleri

	Kadın		erkek		toplam	
	no:	%	no	%	no	%
HASTA SAYISI:	76	39,5	116	60,5	192	
ORTALAMA YAŞ	45		41		43	
PERFORMANS STATÜSÜ						
0-1	65	41,1	93	58,8	158	82,7
2_4	11	33,3	22	66,6	33	17,3
PATOLOJİ:						
oligo	13	17,3	15	12,9	28	14,6
gbm	27	36	45	38,7	72	37,6
astrossitom	25	33,3	31	26,7	56	29,3
diğer	10	13,3	25	21,5	35	18,3
GRADE:						
1_2	21	28,3	31	27,1	52	27,6
3_4	53	71,7	83	72,8	136	72,3
LOKALİZASYON:						
frontal	29	39,7	48	43,6	77	42
parietal	17	23	16	14,5	33	18
oksipital	6	5,4	8	7,2	14	7,6
temporal	17	23,2	22	20	39	21,3
beyin sapı ve medullaspinalis	2	2,7	6	5,4	8	4,3
serebellum	2	2,7	10	9	12	6,5
OPERASYON TÜRÜ:						
total	42	58,3	66	63,4	108	61,3
subtotal	23	31,9	28	26,9	51	28,9
biopsi	7	9,7	10	9,6	17	9,6
ADJUVAN TEDAVİ						
var	63	91,3	103	95,3	166	93,7
yok	6	8,7	5	4,7	11	6,3

Tablo2: Hasta özelliklerinin sağkalım üzerine etkisi

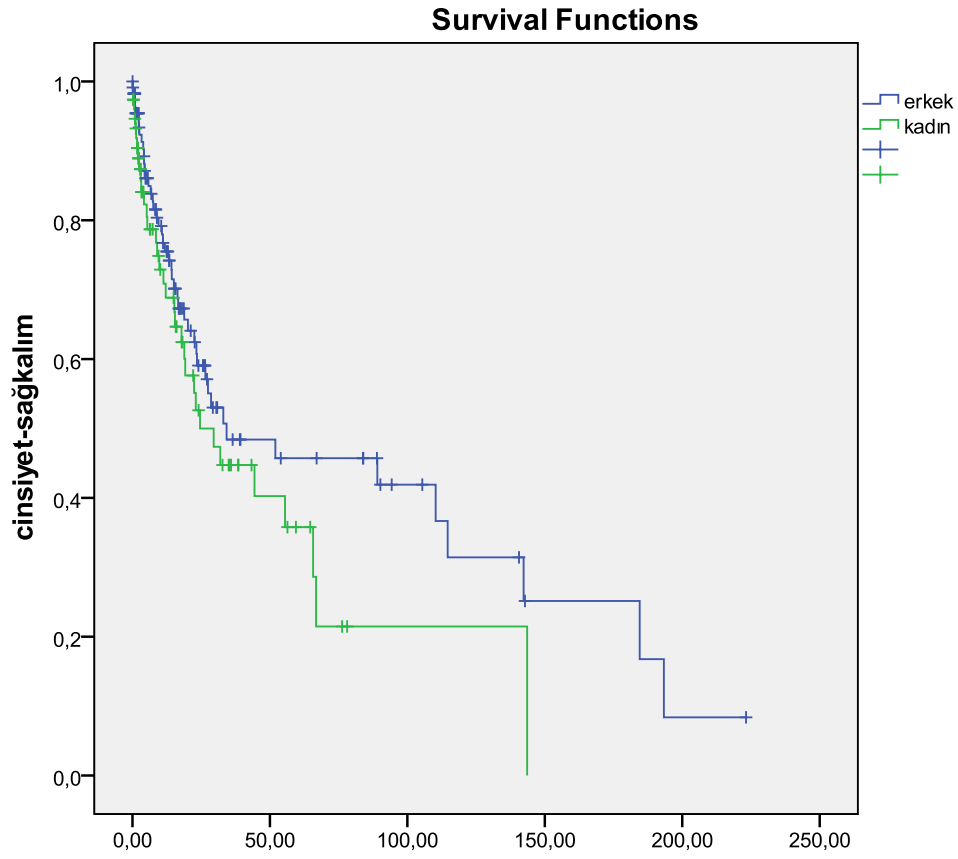
SAĞKALIM				
	%95 CI			
	median	Min	max	P değeri
CİNSİYET				0,157
kadın	24,5	11,5	37,5	
erkek	34,2	0	92,5	
YAŞ				0,001
<43	55,4	26,1	84,8	
>43	16,6	12,7	20,5	
TÜMÖR ÇAPI				0,859
<2CM	29,5	17,8	41,2	
>2CM	31,9	0	76,2	
PS				0,125
0_1	33	11,2	54,8	
2_4	18,8	0	44,6	
OPERASYON				0,082
total/subtotal	34,2	11,3	57,1	
biopsi	19,1	5,7	32,5	
PATOLOJİK TANI				0,002
gbm	19,1	14,4	23,9	
oligo	114,6	54,5	174,7	
astrositom	89	4,4	173,6	
diğer	51,9	12,5	91,4	
GRADE				0,016
1	65,7	0	157,9	
2	66,7	23,1	110,4	
3	51,9	0	121,9	
4	20,1	13,4	26,9	
LOKALİZASYON				0,379
frontal	66,7	0	153,8	
parietal	17,8	7,8	27,8	
temporal	71,4	16,1	32,9	
okspital	31,9	0	106,7	
beyin sapı ve MS	22,5	7,3	37,6	
cerebellum	51,9	14,2	89,7	

Yaş ve sağkalım oranlarına bakıldığında; hastalarımızda ortalama yaş 43'tü, hastaları 43 yaş öncesi ve sonrası olmak üzere iki grup olarak ele aldığımızda, 43 yaş öncesi grupta median sağkalım 55,4 ay (%95 CI; 26,1 ay-84,8 ay) olarak hesaplandı. 43 yaş sonrası grupta median sağkalım 16,6 ay (%95 CI ; 12,7-20,5) olarak hesaplandı. ($p=0,001$) (Şekil 1).



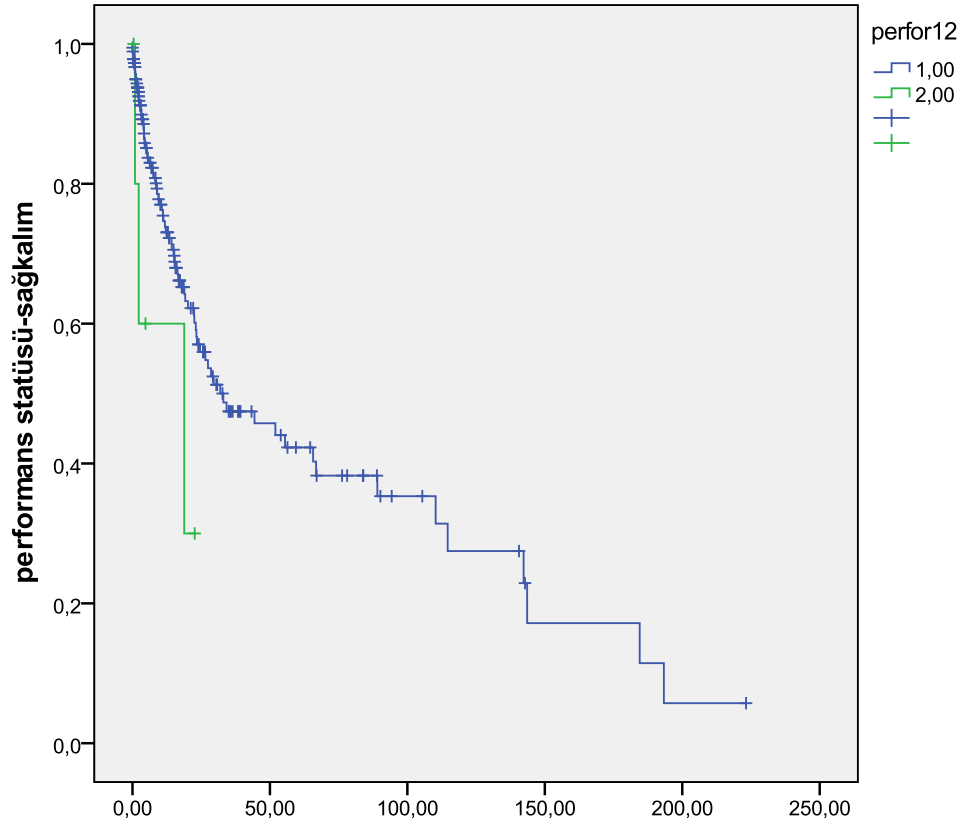
Şekil 1; yaş-genel sağkalım eğrileri

Cinsiyet ve sağkalım oranlarına bakıldığında; erkek hastalarda median sağkalım; 34,2 ay, kadın hastalarda median sağkalım 24,5 ay (%95 CI ; 11,5-37,5) olarak hesaplandı. ($p=0,157$) (Şekil 2).



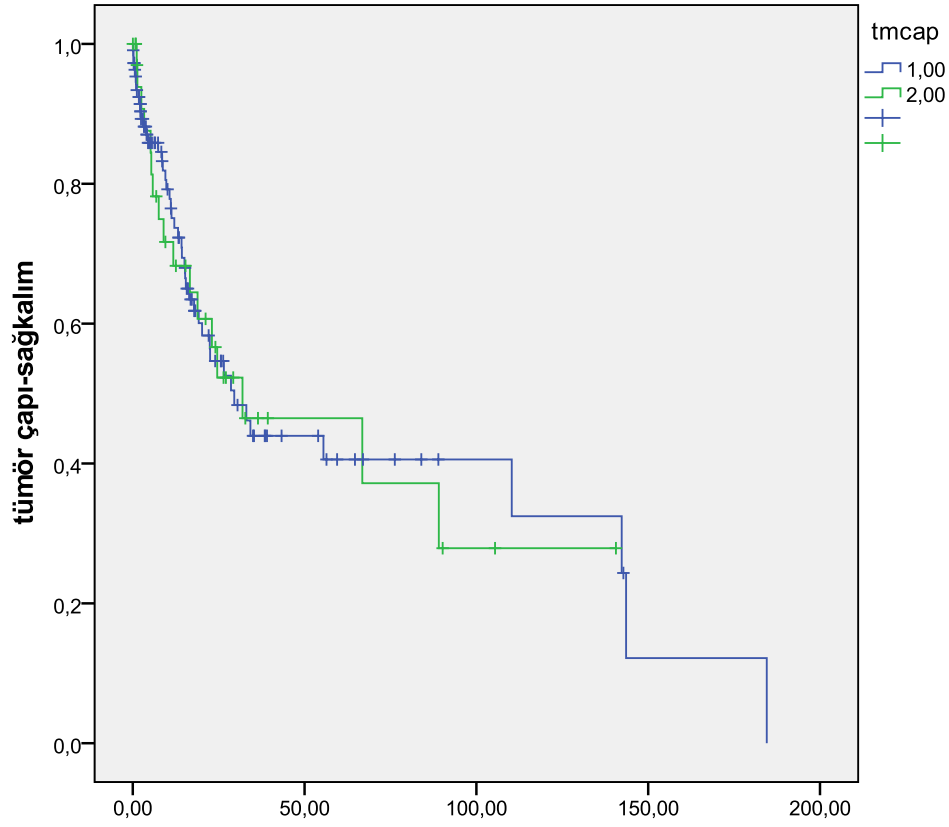
Şekil 2. Cinsiyet-genel sağkalım eğrileri

Performans statüsü ve sağkalım oranlarına bakıldığında; hastaları PS 0-1 olanlar bir grup, 2 ve üstü olanlar ikinci grup olacak şekilde ayırdık, PS 0-1 olanlarda median sağkalım 33 ay (%95 CI ;11-54,8 ay) diğer grupta ise median sağkalım 18,8 ay olarak hesaplandı. ($p=0,125$) (Şekil 3).



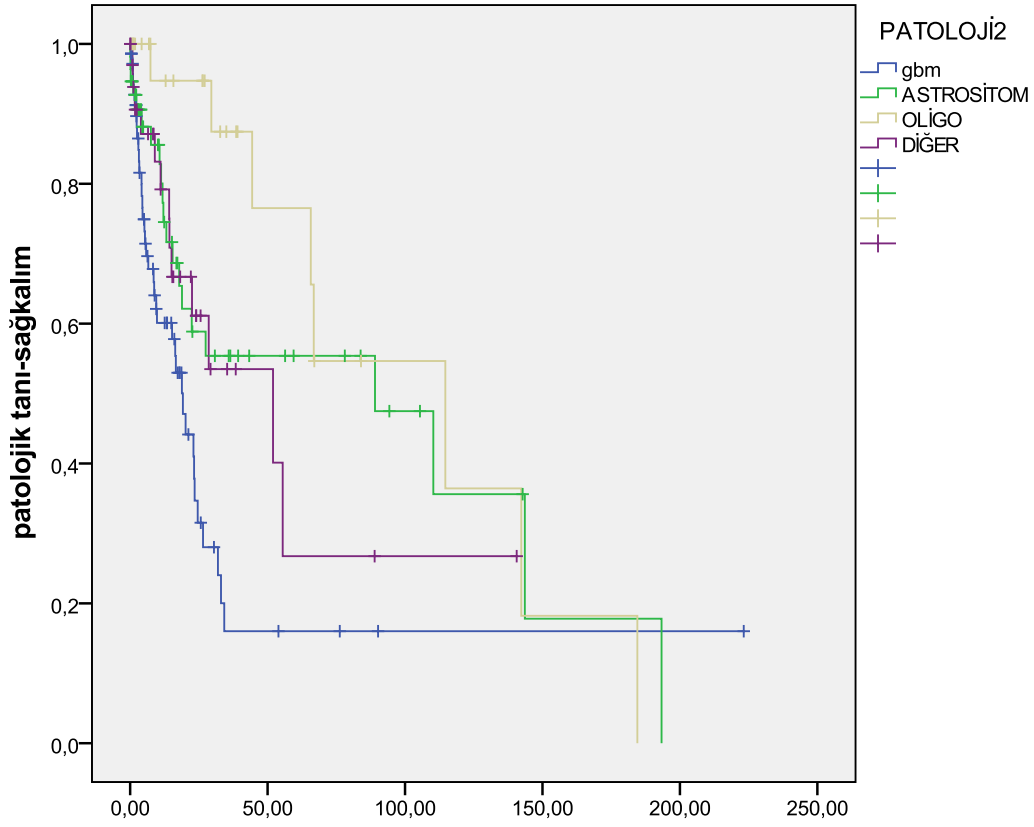
Şekil 3. Performans statüsü ve genel sağkalım eğrileri

Tümör çapı ve sağkalım oranlarına bakıldığında; hastaları tümör çapı 2 cm'den küçük ve 2cm ve üzeri olmak üzere iki grup şeklinde ele aldık. Tümör çapı 2 cm'den küçük olanlarda median sağkalım; 29,5 ay (%95CI ; 17,8-41,2) olarak hesaplandı. Tümör çapı 2cm ve üzeri olanlarda ise median yaşam süresi; 31 ay olarak hesaplandı. ($p=0,859$) (Şekil 4).



Şekil 4. Tümör çapı ve genel sağkalım eğrileri

Patolojik tanı ve sağkalım oranlarına bakıldığında; tüm hastalardan glioblastome multiforme tanılı olanların median yaşam süresi 19,1 ay (%95 CI; 14,4ay-23. 9 ay), olarak hesaplandı, astrositom tanılı olanlarda median yaşam süresi 89ay,(%95CI; 4,4ay-173,6ay)olarak hesaplandı.Oligodendrogliom tanılı olanlarda median yaşam süresi 114ay,(%95CI;54,5ay- 174,7ay) diğer tanılı grupta median yaşam süresi 51,9ay (%95CI;12,5ay - 91,4ay) olarak hesaplandı.(p=0002)(Şekil 5).

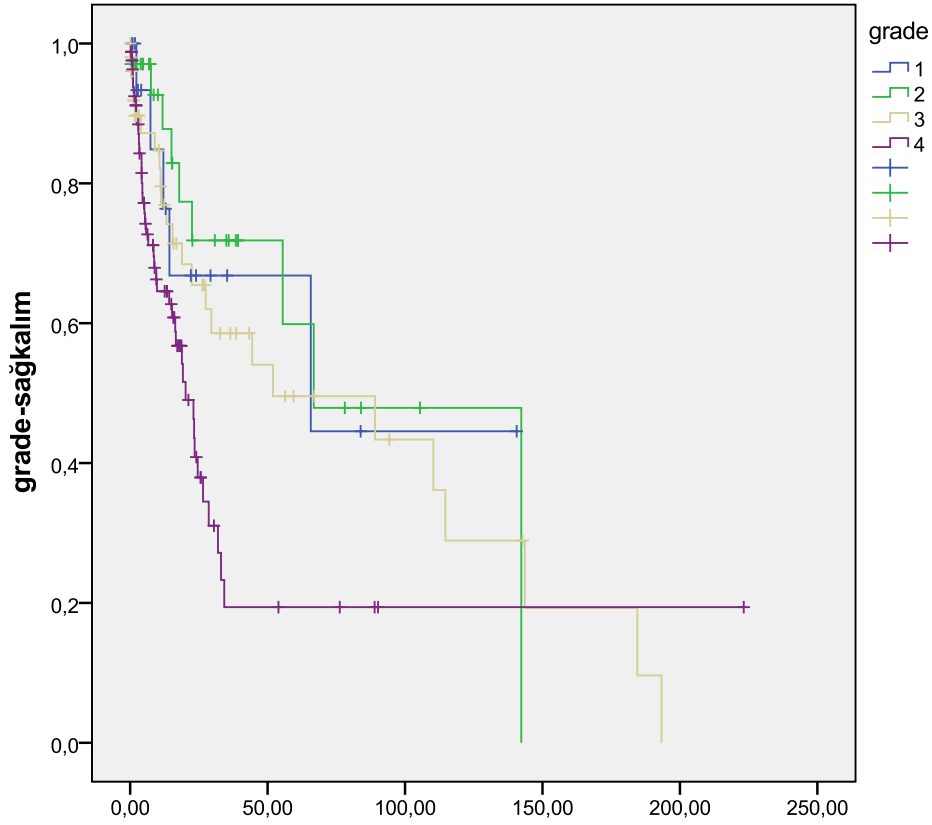


Sekil 5. Patolojiye göre Genel sağkalım eğrileri

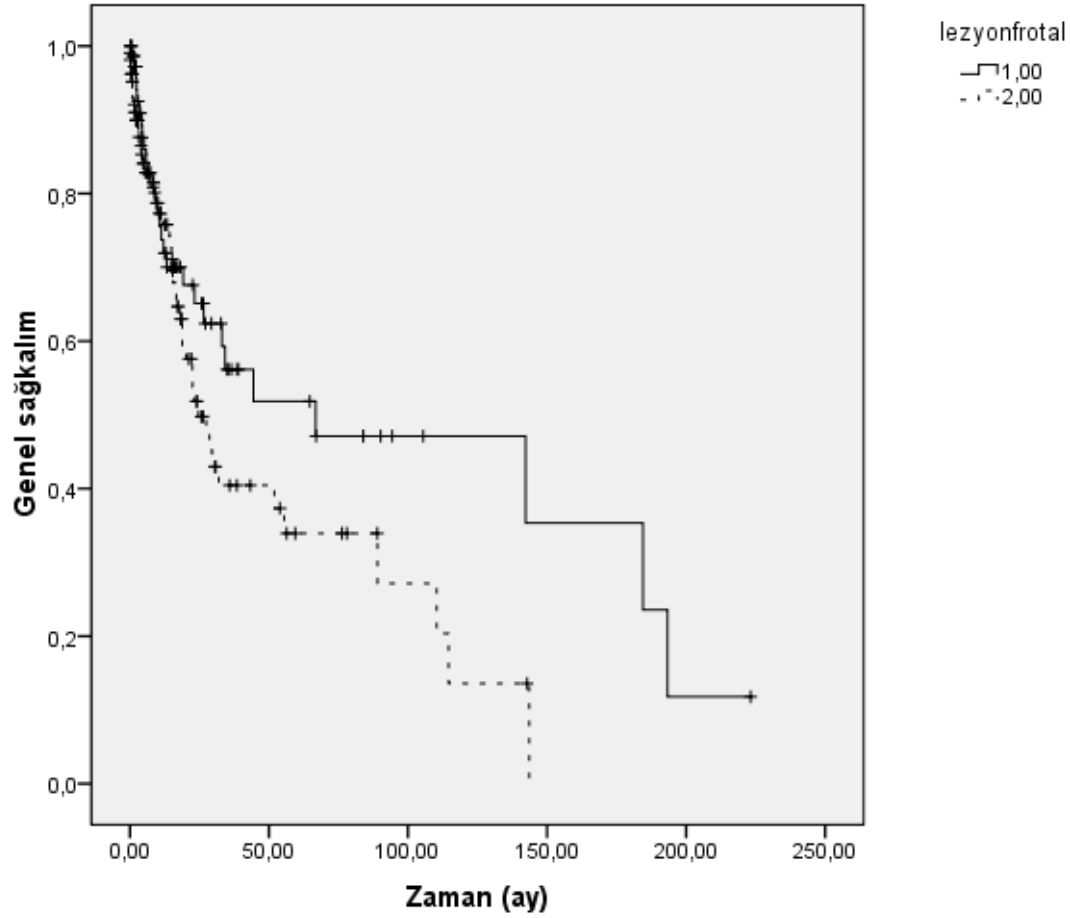
Grade ve sağkalım oranlarına bakıldığında; Grade1 lerde median yaşam süresi 65,7ay ,(%95CI 0,0 -157,9ay)olarak hesaplandı. Grade2 lerde median yaşam süresi 66,7ay (%95 CI; 23,1ay - 110,4 ay),Grade3 lerde median yaşam süresi51,9ay(%95 CI;0- 121). Grade4 lerde median yaşam süresi 20,1 ay (%95 CI; 13,4ay - 26,9 ay)olarak hesaplandı($p=0,016$) (şekil 6).

Tümör lokalizasyonu ve sağkalım oranlarına bakıldığında; Frontal lob yerleşimli olanlarda median yaşam süresi;66,7ay (%95CI ; 0ay-153,6ay)olarak hesaplandı. Parietal lob yerleşimlilerde median yaşam süresi; 17,8ay (%95CI; 7,8ay-27,8ay)olarak hesaplandı. Temporal lob yerleşimlilerde median yaşam süresi 24,5ay(%95CI; 16,1ay-32,9 ay)olarak hesaplandı.,Oksipital yerleşimlilerde median yaşam süresi 31,9ay (%95 CI; 0ay-106,7ay)olarak hesaplandı. Beyin sapı ve medulla spinalis yerleşimlilerde median yaşam

süresi 22,5ay (%95 CI; 7,3 ay- 37,6 ay)olarak hesaplandı, Serebellum yerleşimlilerde median yaşam süresi 51,9ay (%95 CI; 14,2ay -89,7 ay) olarak hesaplandı.(p=0,379). Hastalar frontal lob yerleşimliler ve diğerleri olarak ayrıldığında 66.7 aya karşılık 24.6 ay frontal lob lehine sağkalım trendi bulundu (p=0.07). (şekil 7). Bu sağkalım farkına neden olacak sebepler araştırıldığında frontal lobda yerleşen tümörlerin daha düşük gradlı tümörlerden oluştuğu gözlemlendi. Grad 2 oligodenrogloma vaka oranı frontal lob yerleşimli tümörlerde %26.3 iken diğer yerleşim bölgelerinde bu oran yalnızca %5.2 bulundu.



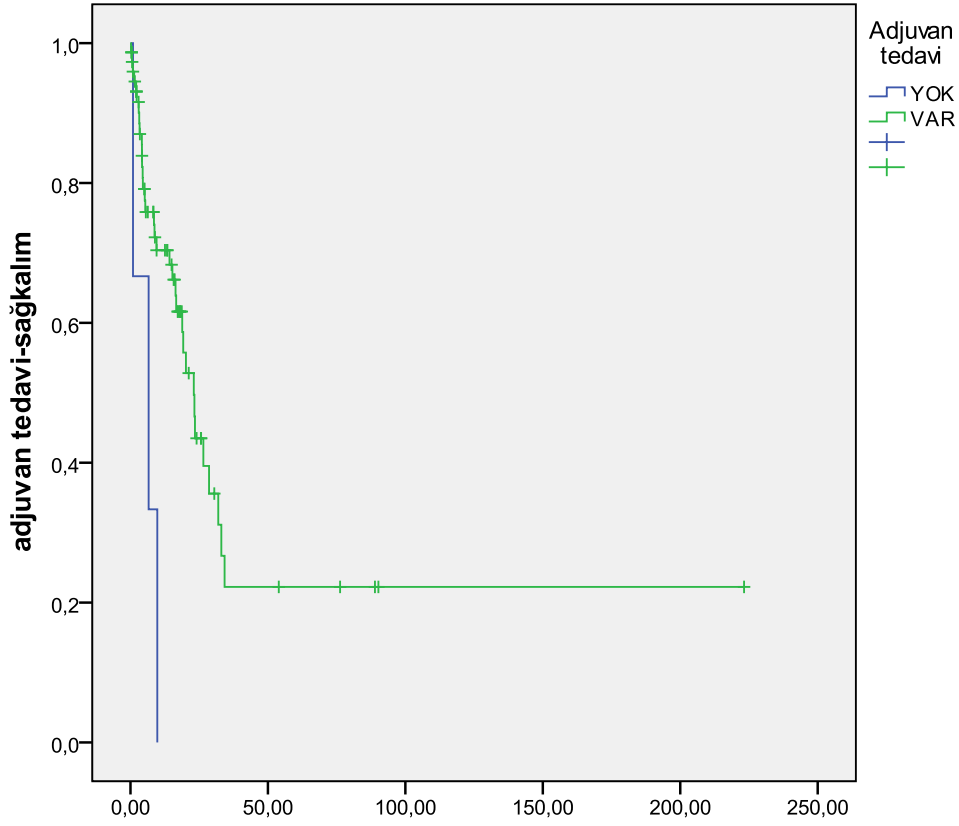
Şekil 6. Grade göre genel sağkalım eğrileri



Şekil 7. Tümör lokalizasyonu ve genel sağkalım eğrileri

Bundan sonraki bölümde hastaların klinikopatolojik özellikleri histolojik tanı grubuna göre değerlendirildi.

Glioblastome multiforme tanılı hastalar kendi içinde tümör çapı ve sağkalım oranları kıyaslandığında tümör en büyük çapı 2 cm'den küçük olanlarda median yaşam süresi 66,7ay (%95CI 0ay -153 ay)olarak hesaplandı.Tümör çapı 2 cm ve üzerinde olanlarda median yaşam süresi 24,5ay (%95CI; 17,6ay-31,5 ay)olarak hesaplandı($p=0,627$). GBM li hastalardan adjuvan tedavi alanlarda median yaşam süresi 23ay(%95 CI; 17,9ay-28,1 ay)olarak hesaplandı.Adjuvan tedavi almayanlarda ise median yaşam süresi 6,6ay(%95 CI; 0ay-15,7ay)olarak hesaplandı($p=0,008$) (şekil 8).

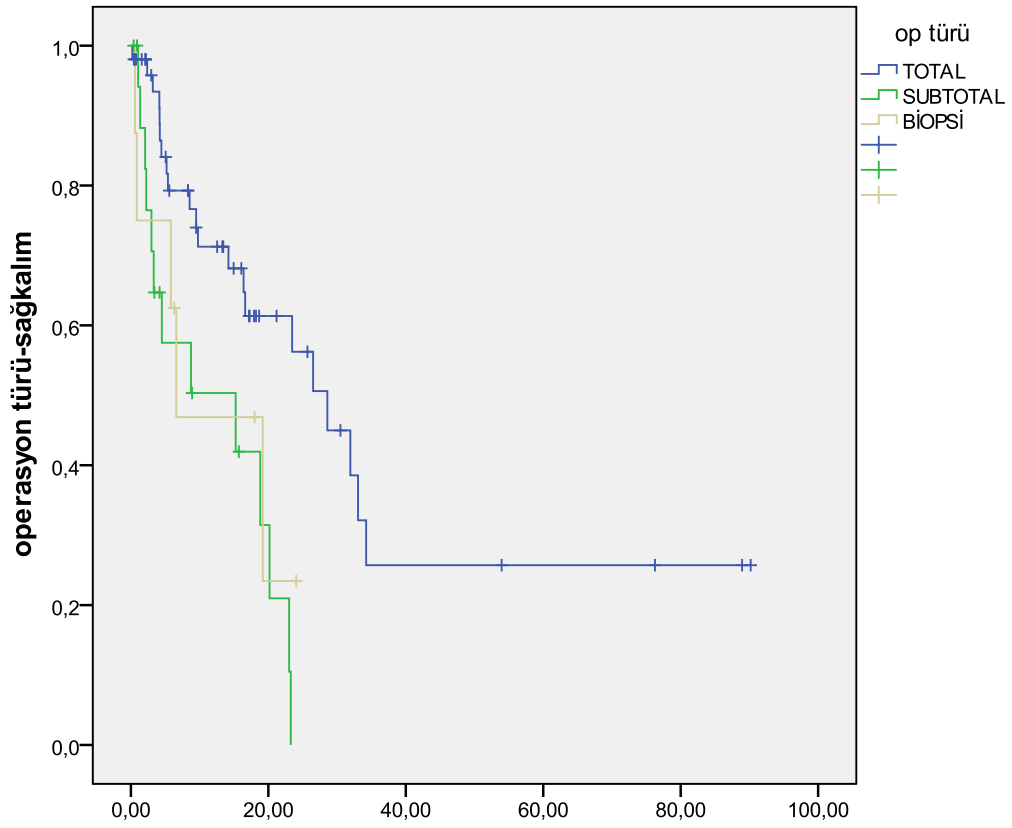


Şekil 8. GBM li hastalarda adjuvan tedavi ve sağkalım eğrileri.

GBM tanılı hastalarda total rezeksiyon yapılanlarda median yaşam süresi 28,5ay (%95 CI; 19,6 - 37,5 ay)olarak hesaplandı.Subtotal rezeksiyon yapılanlarda median yaşam süresi 15,2 ay (%95CI; 0ay - 32,9ay), biopsi yapılanlarda median yaşam süresi 6,6ay(%95 CI; 0ay - 19,1 ay) olarak hesaplandı.($p=0,003$)(şekil 9).

Astrositom tanılı hastalar kendi içinde tümör çapı ve sağkalım kıyaslandığında tümör çapı 2cmden küçük olanlarda median yaşam süresi 22,4ay(%95 CI; 0ay - 99ay)olarak hesaplandı.Tümör çapı 2 cm ve üzeri olanlarda median yaşam süresi 18,8ay (%95 CI; 0ay - 90 ay)olarak hesaplandı($p=0,765$) Astrositomlu hastalardan adjuvan tedavi alanlarda median yaşam süresi 89ay (%95 CI; 14,2- 163ay)olarak hesaplandı.Adjuvan tedavi almayanlarda ise

median yaşam süresi 7,5 ay, (%95 CI; 0ay-18,2 ay) olarak hesaplandı ($p=0,284$). Astrositomlu hastalarda total rezeksiyon yapılanlarda median yaşam süresi 89ay, (%95 CI; 0ay - 188 ay) olarak hesaplandı. Subtotal rezeksiyon yapılanlarda median sağkalıma ulaşamamıştı ve biopsi yapılanlarda median yaşam süresi 13ay, (%95 CI; 10ay-16 ay) olarak hesaplandı. ($p=0,248$).



Şekil9.GBMli hastada operasyon türü ve sağkalım eğrileri.

Oligodendrogliomlu hastalar kendi içinde tümör çapı ve sağkalım oranları kıyaslandığında tümör çapı 2 cm'den küçük olanlarda median yaşam süresi 142 ay (%95 CI; 28,8ay - 255,7 ay) olarak hesaplandı. tümör çapı 2 cm ve üzeri olanlarda median yaşam süresi 29,5 ay olarak hesaplandı ($p=0,664$). Oligodendrogliomlu hastalarda total rezeksiyon yapılanlarda median yaşam süresi 65,7 (%95 CI; 0ay- 157 ay) olarak hesaplandı., subtotal

rezeksiyon yapılanlarda median yaşam süresi 142 ay olarak hesaplandı.Biopsi yapılanlarda median yaşam süresi 7,3 ay,olarak hesaplandı.($p<0,0001$).

TARTIŞMA

Primer beyin tümörleri, kişinin yaşamını tehdit eden ve yaşam kalitesini düşüren önemli ve dikkatle izlenmesi gereken bir hastalık grubudur. Santral sinir sistemi tümörleri; yeni tanı konulan tüm malignitelerin %2 sini oluştururken çocukluk çağı malignitelerinin % 20 sini oluşturur. Erişkin yaş grubunun en sık primer beyin tümörü glioblastome multiformedir ve primer beyin tümörlerinin hemen hemen yarısından fazlasını oluşturur.

Primer beyin tümörleri farklı sonuçları olan ve farklı davranış stratejileri içeren heterojen bir grup neoplazmdır. Primer beyin tümörleri, nadir görülen, noninvaziv ve cerrahi olarak kurabl olan pilositik astrositomdan, erişkinlerde çok sık görülen oldukça invaziv ve neredeyse inkurabl olan glioblastome multiformeye kadar değişen çok geniş bir yelpazede yer alır. Beyin tümörlerinin bu heterojenitesi, prognostik özellikleri ve tedavi seçeneklerinden dolayı her hasta bireysel olarak ele alınmalı ve dikkatlice gözden geçirilmelidir. Beyin tümörleri hastanın yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyen, venöz tromboemboli, psikiyatrik bozukluk, halsizlik, endokrinopatoloji, nöbet, ödem gibi komplikasyon ve semptom aralığına sahip olduğundan dolayı bu hastalara yaklaşımda nörocerrahi, onkoloji, nöroloji, radyasyon onkolojisi, nöroradyolojiye içeren bir takım çalışması gerekmektedir.

Malign beyin tümörleri ile yapılan hemen her insidans çalışmasında erkek cins lehine bir baskınlık söz konusudur. (33,16) Fransadan Trouillas ve ark.nın yaptığı bir çalışmada glioblastome multiforme için bu oran erkek lehine 1,66 olarak saptanmıştır (33). Bizim çalışmamızda erkek/kadın oranı 1,56 olarak literatür ile uyumludur. Cinsiyetin prognoz üzerine etkisi üzerinde çok durulmayan bir durumdur ve genellikle yaşam süresini değiştirmedeği ifade edilir (34).

Asco 2004 yılı yıllık toplantısında Gorlia ve ark erkek cins ile kötü prognoz arasında ilişki göstermişler ancak bu durumu serilerinde erkeklerde multipl tümörün daha fazla olması ile açıklamışlardır (35). Johns Hopkins hastanesinden Ravey-Cantwell ve ark nın bir yayında

ise kadın cinsinde yaşam süresinin anlamlı derece daha kısa olduğunu göstermişlerdir(36). Bizim çalışmamızda kadın cinsinde ortalama yaşam süresi 24,5ay,erkek cinsinde 32,2aydı ve cinsiyetin sağkalım üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi..(p=0,157)

Hemen tüm literatürlerde ortak nokta malign glial tümörlü hastalarda yaşı en önemli prognostik faktör olduğudur.(19,37,38,39,40,42,43) Genç hastalarda yaşam süresi daha uzun saptanmaktadır.Bizim çalışmamızda da yaş önemli bir prognostik faktördür ve yaşı sağkalım üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlıydı.(p=0,001) Hastalarımızdaki yaş ortalaması 43 olup genel literatür ile uyumludur. Yaşlı nüfusta immünkompetansın düşük olması ve genel olarak cerrahiye eklenen adjuvan tedaviye direnç gelişmesi muhtemel nedenler olarak sayılabilir.

Olgularımızın yaklaşık 1/2 si ilk yakınmadan sonra 0-2 ay içinde hastaneye başvurmuş.Genel literatürde belirtildiği gibi tümör tarafından oluşturulan volumetrik genişlemenin beyin kompanse edilebilir mekanizmasını aşması ile oluşan baş ağrısı en sık semptom olarak ortaya çıkmaktadır(44).Bizim çalışmamızda ne sürenin ne de klinik tablonun yaşam süresi üzerine etkisi saptanmadı(p=0,287)

Genel literatürde PS'nin prognozu kötü yönde etkilediğine dair çok sayıda çalışma mevcuttur.(19,45,46,47,48,49,50,51)Bizim çalışmamızda PS'nin sağkalım üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.(p=0,125).Bunun nedeni performans statüsü 2 ve üzeri olan grupta hasta sayısının az olmasıydı.

Primer beyin tümörlerinin en sık yerleşim yeri posterior fossa(cerebellum,medulla,pons) olarak bilinir,bizim çalışmamızda ise en sık karşılaşılan lokalizasyon frontal lobtu(%42,2) ve frontal lob yerleşimlilerde yaşam süresi diğer lokalizasyonlara göre daha uzundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.(p=0,376)Bunun nedeni frontal lob yerleşimli tümörlerin daha düşük gradeli olmasıydı.

Tümör büyüklüğünün çalışmamızda, yaşam süresi üzerine etkisi anlamsızdı.(p :0,859). Tümör çapı 2 cm ve üzeri olanlarda ortalama yaşam süresi 31,5 ayken,tümör çapı 2cm den küçük olanlarda ise 29,5aydı.Bu konuda temel beklenti tümör çapının fazla olmasıyla ile klinik tablonun kötülüğü arasında ilinti olması dolayısıyla yaşam süresinin daha kısa olmasıdır.Ancak çalışmalar göstermiştir ki,genellikle tümör volumu ile yaşam süresi arasında ilişki yoktur(19).

Yapılan çalışmalarda grade1-2 tümörlerde ortalama sağkalım 7-10 yıl olup hastalar genellikle grade3 -4 e dönüşüm yoluyla kaybedilir,grade3 lerde ort 2yıl,grade 4 lerde ise 8 ay kadardır.bizim çalışmamızda ise grade 1 lerde yaşam süresi ortalama 66,7 ay grade 4lerde ise 20 aydı.(p:0,016)

Beyin tümörlü hastalarda,ilk beyin tümörü cerrahisinden bu yana primer tedavi yöntemi cerrahidir.Mekanik olarak tümör hücre kitlesinin azaltılması,hücre sayısını azaltmakta en çabuk ve en etkili yöntemdir.Bu aynı zamanda post op dönemde RT ve KT ye hassas hücre sayısında artışa neden olur.Hashimo ve ark nın bir çalışmasında basının ortadan kalkması ile tümör merkezindeki hücrelerde KT ve RT ye hassasiyet artmıştır(23).Bu nedenle sitoredüksiyonun en az gerçekleştiği sterotaksik biopsi yapılan hastalarda beklenen yaşam süresi daha azdır.Çalışmamızda biopsi yapılan hastalarda yaşam süresi konvansiyonel cerrahi yapılanlara göre anlamlı derecede azdır.

Daha önceki çalışmalarda en önemli prognostik faktörlerden birisi uygulanan cerrahideki rezeksiyon miktarıdır. Rezeksiyon miktarı, tümör boyutu,lokalizasyonu,hastanın genel ve nörolojik tablosu,cerrahın tecrübesi ile direkt ilişkilidir.Cerrahi rezeksiyon miktarı aynı zamanda cerrahi sonrası yeni nörolojik defisit gelişim riski taşır(52).Literatürde saptanan yaşam süresi farklılığının yaşam süresi üzerinden etki ettiği ve bağımsız bir faktör olmadığı izlenmiştir.

Buchner rezeksiyon miktarının en önemli bağımsız prognostik faktör olduğunu ortaya koymuştur(53).Gorlia ise yaş ile birlikte en önemli ikinci prognostik faktör olarak rezeksiyon miktarını saptamıştır(54).

Kemoterapi; Kemoterapi beyin tümörlerinin bazı tipleri için önemli bir tedavi seçeneğidir. Ayrıca tekrarlayan beyin tümörlerinde de kullanılmaktadır. Kemoterapinin yararı sınırlı olsada, cerrahi ve radyoterapi ile birlikte kullanıldığında adjuvan etkisi vardır.Bizim çalışmamızda hastaların %93,8 i tek başına adjuvan KT veya adjuvan RT eşzamanlı KT almıştı. Çalışmamızda hastaların büyük çoğunluğu kemoterapi aldığından RT alan ve almayan hastalarda sağkalım karşılaştırması yapılamadı.

Univarite analizlerde tavisine RT eklenen hastalarda sadece cerrahi uygulanan hastalara göre yaşam süresinde uzama saptanmıştır.(sırası ile 8,9 ay ve 5,9 ay)Salcman 'ın 1561 hastayı derlediği serisinde yalnız cerrahi uygulanan hastalarda yaşam süresi ortalama 4 ay, cerrahiye RT eklendiğinde ise ortalama 9 ay civarındaydı(40).Beyin tümör çalışma grubunun 1978 yılındaki yayınında yalnız başına cerrahi uygulanan hastalarda yaşam süresi17 hafta iken RT eklendiğinde 37,5 haftaya uzamakta idi(55).Bizim çalışmamızda hastaların%99,4ü cerrahi sonrası RT almıştı. Çalışmamızda hastaların büyük çoğunluğu radyoterapi aldığından RT alan ve almayan hastalarda sağkalım karşılaştırması yapılamadı.

Glioblastome multiforme:

Avrupa kanser araştırma ve tedavi organizasyonu(EORTC) çalışmasına göre RT eş zamanlı temazolamid(75mg/m²) ve sonrasında 6 kür 150-200 mg/m² alan GBM li hastalar,yalnız RT alan hastalara kıyasla anlamlı şekilde uzamış sağkalım göstermiştir.Sağkalım yaklaşık olarak 2,5 ay artmıştır,2 yıllık sağkalım kombine tedaviyle %9dan %28 e çıkmıştır.(56).Bizim çalışmamızda adjuvan tedavi alnarda ortalama sağkalım 23ay,almayanlarda ise 6,6 aydı,istatistiksel olarak anlamlılık sınırında bir fark vardı.(p=0,08)

GBM li 565 hastadan yapılan prospektif çalışmada ;agresif cerrahinin tek başına biopsiye göre güçlü bir prognostik faktör olduğunu göstermiştir.($p<0,0001$).Retrospektif analizlerde ,gros total rezeksiyonun,özellikle iyi performans statüsü olanlarda surveyi uzattığını göstermiştir.(57,58)Bizim çalışmamızda total rezeksiyon yapılanlarda ortalama sağkalım 28,5 ay,biopsi yapılanlarda ortalama 6,6 ay olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi.($p=0,003$)

Çalışmalar göstermiştir ki tümör volümü ve yaşam süresi arasında ilişki yoktur(19).Bizim çalışmamızda;tümör çapı 1cm den küçük olanlarda ortalama sağkalım 20 ay,2cmden büyük olanlarda ortalama 23 aydı,istatistiksel olarak anlamsız.($p=0,627$)

Astrositom:

Erken çalışmalar medyan sağkalımı 14 aydan 36 aya çıkaran RT nin rolünü oturtmuştur(56).PCV gibi Nitrozüre bazlı rejimlerle post op KT sağ kalımı anlamlı şekilde artırmıştır.Bizim çalışmamızda adjuvan tedavi alnlarda ortalama sağkalım 89 ay iken almayanlarda 7,5 aydı rakamsal olarak belirgin farklılık olduğu halde tedavi almayan grupta hasta sayısının az olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p=0,284$)

Düşük grade astrositomlarda maximum tümör rezeksiyonunun rolü net değildir.High grade astrositomlarda ise mevcut birçok retrospektif biyomedikal literatür agresif cerrahinin surveye katkısı olduğunu göstermiştir.Bizim çalışmamızda total rezeksiyon yapılanlarda ortalama sağkalım 89 ay biopsi yapılanlarda ise 13 aydı ve hasta sayısının az olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,248$)

Çalışmalar göstermiştir ki genellikle yaşam süresi ve tümör volumu arasında ilişki yoktur.Bizim çalışmamızda;tümör çapı 1 cm altında olanlarda ortalama sağkalım 22,4ay, 2cmden büyük olanlarda 18,8 aydı ve istatistiksel olarak anlamlı değildi.($p=0,284$)

Oligodendrogliomlar:

Düşük dereceli oligodendrogliomlar düşük risk faktörleri varsa ve gross total rezeksiyon yapılmışsa adjuvan tedavi verilmeden takip edilebilir ve çoğu kez tedavi gerektirmez. Ancak yüksek risk faktörlerine sahip olanlarda total rezeksiyona rağmen agresif seyredebilir ve adjuvan tedavi gerekir. Tedavi gerektiği zaman oligodendrogliomlar kemosensitiftir ve temozolamid ile tedavi edilebilir. RT gerekli olana kadar ertelenebilir, Yüksek gradeli oligodendrogliomların hepsi tanı sırasında adjuvan tedavi gerektirir. Bazı çalışmalar göstermiştir ki RT ye KT eklenmesi sağkalım süresini 2 yıla kadar artırabilir.

Çoğu retrospektif literatür agresif cerrahinin biopsiye göre daha yararlı olduğunu iddia eder(59). Maximal güvenli rezeksiyon mailgn progresyon ve rekürensida önleyecektir. Bizim çalışmamızda; total rezeksiyon yapılanlarda sağkalım ortalama; 65 ay, biopsi yapılanlarda ortalama 7 ay olarak bulundu ve istatiksel olarak anlamlıydı. ($P < 0,001$)

SONUÇLAR:

Primer beyin tümörü tanısıyla takip edilen 192 hastadan şu sonuçlar elde edilmiştir:

1. Yaşın sağkalım üzerine etkisi anlamlıydı. İleri yaşlarda sağkalım anlamlı derecede kısalmıştı.
2. Tümörün patolojik tanısının sağkalım üzerine etkisi anlamlıydı. Glioblastome multiforme tanılı hastalarda sağkalım daha kısaydı.
3. Tümörün gradenin sağkalıma etkisi anlamlıydı. Grade 1 den 4 e doğru sağkalım süreleri kısalmaktaydı.
4. Cerrahi rezeksiyon miktarının sağkalım üzerine etkisi anlamlıydı. Total rezeksiyon yapılanlarda biopsi yapılanlara göre sağkalım süresi belirgin biçimde uzamıştı.
5. Adjuvan tedavinin sağkalım üzerine etkisi anlamlıydı. Adjuvan tedavi alan hasta grubunda yaşam süresi, hiç adjuvan tedavi almayan gruba göre anlamlı derecede uzundu.
6. Hasta cinsiyetinin, tümör lokalizasyonunun, tümör çapının ve performans statüsünün sağkalım üzerine anlamlı etkisi yoktu.
7. Frontal lob yerleşimli tümörler diğer bölgelere göre daha uzun yaşama eğilimi göstermekteydi. Bunun nedeni oligodendrogliomların daha çok frontal lobda yerleşmeleri olarak değerlendirilebilir.

KAYNAKLAR

- 1 . Kaye HA, Laws ER. Historical perspective. In: Kaye HA, Laws ER.(ed). Brain tumors. 2nd edn. Churchill Livingstone: 2001; pp 3-8.
- 2 . Bailey P, Cushing H. A Classification of Tumors of the Glioma Group on a Histogenetic Basis. Philadelphia: JB Lippincott; pp 146-167.
- 3 . Kernohan JW, Mabon RF, Svien HJ. A simplified classification of gliomas. Proc staff meetings, Mayo Clinic 1949 24: 71-74.
- 4 . Ringertz N Grading of gliomas. Acta Pathol Microbiol Scand. 1950;27(1):51-64.
5. Daumas-Duport C, Scheithauer B, O'Fallon J, Kelly P. Grading of astrocytomas. A simple and reproducible method. Cancer. 1988 Nov 15;62(10):2152-65.
6. Kliehues P, Burger PC, Scheithauer BW. WHO International Histological Classification of Tumors. In: Histological typing of tumours of the central Nervous System. 2nd edn. New York: Springer-Verlag 1993.
7. Kliehues P, Cavenee WK. WHO Classification of Tumors, Pathology and Genetics of tumors of the Nervous System. International Agency for Research on Cancer (IARC). Lyon.
8. Giles GG, Gonzales MF. In: Kaye HA, Laws ER.(ed). Brain tumors. 2nd edn. Churchill Livingstone: 2001; pp 51-70.
9. Parkin D, Whelan S, Ferlay J. Cancer Incidence in Five Continents, Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); Vol 7. IARC Scientific Publication. No 143.
10. Salvati M, Artico M, Caruso R, Rocchi G, Orlando ER, Nucci F. A report on radiation-induced gliomas. Cancer. 1991 Jan 15;67(2):392-7.
11. Krupp JH. Nine-year mortality experience in proton-exposed *Macaca mulatta*. Radiat Res. 1976 Aug;67(2):244-51
12. Kreth FW, Faist M, Rossner R, Birg W, Volk B, Ostertag CB. The risk of interstitial radiotherapy of low-grade gliomas. Radiother Oncol. 1997 Jun;43(3):253-60.

13. Cohen A, Modan B. Some epidemiologic aspects of neoplastic diseases in Israeli immigrant population. 3. Brain tumors. *Cancer*. 1968 Dec;22(6):1323-8.
14. Walker AE, Robins M, Weinfeld FD. Epidemiology of brain tumors: the national survey of intracranial neoplasms. *Neurology*. 1985 Feb;35(2):219-26.
15. Mahaley MS Jr, Whaley RA, Blue M, Bertsch L. Central neurotoxicity following intracarotid BCNU chemotherapy for malignant gliomas. *J Neurooncol*. 1986;3(4):297-314.
16. Mao Y, Desmeules M, Semenciw RM, Hill G, Gaudette L,. Increasing brain cancer rates in Canada. *CMAJ*. 1991 Dec 15;145(12):1583-91.
17. Mahaley MS Jr, Mettlin C, Natarajan N, Laws ER Jr, Peace BB. National survey of patterns of care for brain-tumor patients. *J Neurosurg*. 1989 Dec;71(6):826-36.
18. Greig NH, Ries LG, Yancik R, Rapoport SI. Increasing annual incidence of primary malignant brain tumors in the elderly. *J Natl Cancer Inst*. 1990 Oct 17;82(20):1621-4.
19. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, et al.. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *Neurosurg*. 2001 Aug;95(2):190-8.
20. Fleury A, Henry-Amar M, Raverdy N, Schaffer P, Poisson M, Descriptive epidemiology of cerebral gliomas in France. *Cancer*. 1997 Mar 15;79(6):1195-202.
21. James CD, Carlom E, Dumanski JP, Hansen M, Nordenskjold M,. Clonal genomic alterations in glioma malignancy stages. *Cancer Res*. 1988 Oct 1;48(19):5546-51.
22. James CD, Carlom E, Nordenskjold M, Collins VP, Cavenee WK. Mitotic recombination of chromosome 17 in astrocytomas. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989 Apr;86(8):2858-62.
23. Hoshino T. A commentary on the biology and growth kinetics of low-grade and highgrade gliomas. *J Neurosurg*. 1984 Nov;61(5):895-900.

24. Hochberg FH, Pruitt A. Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma. *Neurology*. 1980 Sep;30(9):907-11.
25. Vertosick FT Jr, Selker RG. Brain stem and spinal metastases of supratentorial glioblastoma multiforme: a clinical series. *Neurosurgery*. 1990 Oct;27(4):516-21.
26. Schuster H, Jellinger K, Gund A, Regele H. Extracranial metastases of anaplastic cerebral gliomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 1976;35(4):247-59.
27. Salcman M. The value of cytoreductive surgery. *Clin Neurosurg*. 1994;41:464-88)
28. J.M.J Aan de Brugh, M. Schaap, E. Vignati et al. (AANN, 2006.)
29. DeAngelis LM, Yahalom J, Thaler HT, Kher U. Combined modality therapy for primary brain tumors, *J Clin Oncol*. 1992;10:635
30. Carrie C, Lasset C, Alapetti C, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in adult patients with glioblastoma. Retrospective study of 156 patients. *Cancer* 1994;74:2352.
31. Brandes AA, Vastola F, Basso U, et al. A prospective study on glioblastoma in the elderly. *Cancer* 2003;97;657;662E.
32. Merchant TE, Foladi M. Ependymoma; new therapeutic approaches including radiation and chemotherapy. *Neurooncol* 2005;75-287
33. Trouillas P, Menaud G, De The G, Aimard G, Devic M. Epidemiological study of primary tumors of the neuraxis in the Rhone-Alps region. Quantitative data on the etiology and geographical distribution of 1670 tumors], *Rev Neurol (Paris)*. 1975 Oct;131(10):691-708. French.
34. Jeremic B, Milicic B, Grujicic D, et al. Multivariate analysis of clinical prognostic factors in patients with glioblastoma multiforme treated with combined modality approach. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2003 Aug;129(8):477-84.
35. T. Gorlia, R. Stupp, E. A. Eisenhauer, et al. European Organisation for Research and

Treatment of Cancer (EORTC) Brain And Radiotherapy Groups, National Cancer Institute of Canada (NCIC) Clinical Trials Clinical prognostic factors affecting survival in patients with newly diagnosed Glioblastoma Multiforme (GBM) Group 40th ASCO Annual Meeting. New Orleans, LA. June 5-8, 2004. Abstract No.9599 (Clinical Study)

36.. Reavey-Cantwell JF, Haroun RI, Zahurak M, et al, The prognostic value of tumor markers in patients with glioblastoma multiforme: analysis of 32 patients and review of the literature. *J Neurooncol.* 2001 Dec;55(3):195-204.

37. Hung KS, Hwang SL. Prognostic significance of annexin VII expression in glioblastomas multiforme in humans. *J Neurosurg.* 2003 Nov;99(5):886-92.

38. Fazenzy-Dorner B, Wenzel C, Veitl M, et al,. Survival and prognostic factors of patients with unresectable glioblastoma multiforme. *Anticancer Drugs.* 2003 Apr;14(4):305-12.

39. Walker MD, Green SB, Byar DP, et al. Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med.* 1980 Dec 4;303(23):1323-9.

40. Salzman M. Survival in glioblastoma: historical perspective. *Neurosurgery.* 1980 Nov;7(5):435-9.

41. Hirano H, Asakura T, Yokoyama S, et al. The prognostic factors in astrocytic tumors: analysis by the Kaplan-Meier method and the Weibull log-linear model [Article in Japanese]. *No Shinkei Geka.* 1996 Sep;24(9):809-15.

42. Santi M, Olsen C, Rushing EJ et al. Spinal cord malignant astrocytomas. Clinicopathologic features in 36 cases. *Cancer.* 2003 Aug 1;98(3):554-61

43. Davis FG, Grutsch J, Barlas S, Brem S. Survival rates in patients with primary malignant brain tumors stratified by patient age and tumor histological type: an analysis based on Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) data, 1973-1991. *J Neurosurg.* 1998 Jan;88(1):1-10.

44. McKeran RO et Thomas DGT. The clinical studies of glioma. In: Thomas DGT et Graham DI (eds), Brain tumors scientific Basis, Clinical investigation, and current therapy. London: Butterworth; pp 194-230.
45. Jeremic B, Milicic B, Grujicic D, Dagovic A, Aleksandrovic J. Multivariate analysis of clinical prognostic factors in patients with glioblastoma multiforme treated with a combined modality approach. J Cancer Res Clin Oncol. 2003 Aug;129(8):477-84.
46. Gamburg ES, Strottmann JM, Mohiuddin M, et al. The prognostic significance of midline shift at presentation on survival in patients with glioblastoma multiforme. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000 Dec 1;48(5):1359-62
47. Kathleen R. Lamborn, Susan M. Chang, Michael D. Prados. Prognostic factors for survival of patients with glioblastoma: Recursive partitioning analysis. NeuroOncology, Vol. 6, No. 3, July 2004, 227 -- 235. (Retrospective Study, Abstract & Notes)
48. Scott JN, Rewcastle NB, Cairncross JG, Forsyth P. Which glioblastoma multiforme patient will become a longterm survivor? A population-based study. Ann Neurol. 1999 Aug;46(2):183-8
49. Jeremic B, Milicic B, Grujicic D, et al. Clinical prognostic factors in patients with malignant glioma treated with combined modality approach. Am J Clin Oncol. 2004 Apr;27(2):195-204.
50. Muacevic A, Kreth FWJ. Quality-adjusted survival after tumor resection and/or radiation therapy for elderly patients with glioblastoma multiforme Neurol. 2003 May;250(5):561-8.
51. Shinojima N, Kochi M, Hamada J, et al,. The influence of sex and the presence of giant cells on postoperative long-term survival in adult patients with supratentorial glioblastoma multiforme. J Neurosurg. 2004 Aug;101(2):219-26.

52. Sawaya R, Hammoud M, Schoppa D, Hess KR, Wu SZ, Shi WM, Wildrick DM. Neurosurgical outcomes in a modern series of 400 craniotomies for treatment of parenchymal tumors. *Neurosurgery*. 1998 May;42(5):1044-55; discussion 1055-6.
53. Buckner JC. Factors influencing survival in high-grade gliomas. *Semin Oncol*. 2003 Dec;30(6 Suppl 19):10-4.
54. T. Gorlia, R. Stupp, E. A. Eisenhauer, R. O. Mirimanoff, M. J. Van Den Bent, K. Belanger, D. Lacombe, A. Allgeier, European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Brain And Radiotherapy Groups, National Cancer Institute of Canada (NCIC) Clinical Trials Clinical prognostic factors affecting survival in patients with newly diagnosed Glioblastoma Multiforme (GBM) Group40th ASCO Annual Meeting. New Orleans, LA. June 5-8, 2004. Abstract No.9599
55. Walker MD, Alexander E Jr, Owens G, et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg*. 1978 Sep;49(3):333-43.
56. De Angelis LM, Seiferheld W, Schold SC, et al. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. *J Clin Oncol* 2002;20:4643-4648
57. Simpson JR, Horton J, Scott C, et al. Influence of location and extent of surgery on survival of patients with GBM; results of three consecutive Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:239
58. Wood JR, Green SB, Shapiro WR. The prognostic importance of tumor size in malignant gliomas, a computed tomography scan study by Brain Tumor Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 1988;6:338,343

59.Lo SS Cho KH,Hall WA et al,Does the extend of surgery have an impact on the survival of patients who recieve post operatif Radiation therapy for supratentorial low grade gliomas?Int J cancer 2001;96 sup LL 71-96

60.Smith JS Chang EF Lamborn KR et al,Role of Extend of resection in the long term Outcome of Low grade Hemispheric Gliomas.J clin oncol2008;26;1338-1345.