

**MALİGN ASTROSİTER TÜMÖRLÜ HASTALARDA YAŞAM
SÜRESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER VE Ki-67 (MIB I)
PROLİFERASYON İNDEKSİNİN PROGNOZ ÜZERİNE
ETKİSİ**

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Bekir TUĞCU

İÇİNDEKİLER

<i>Tarihçe</i>	<i>1</i>
<i>Genel bilgiler</i>		
<i>Beyin tümörleri sınıflandırması</i>	<i>2-8</i>
<i>Epidemiyoloji</i>	<i>8-10</i>
<i>Pilositik astrositom (WHO grad I)</i>	<i>10-11</i>
<i>Astrositom (WHO grad II)</i>	<i>11-13</i>
<i>Glioblastoma multiforme ve</i>		
<i>Anaplastik astrositom</i>	<i>13-23</i>
<i>Yöntem</i>	<i>24-26</i>
<i>Bulgular</i>	<i>27-41</i>
<i>Tartışma</i>	<i>42-51</i>
<i>Sonuç</i>	<i>52</i>
<i>Özet</i>	<i>53-54</i>
<i>Kaynaklar</i>	<i>55-63</i>

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. malinite 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 önemli 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 beyin 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

NÖROEPİTELYAL DOKU TÜMÖRLERİ

1. **Astrositik tümörler**
 - a. Diffüz astrositoma

1. Fibriler astrositoma
 2. Protoplazmik astrositoma
 3. Gemiositik astrositoma
 - b. Anaplastik astrositoma
 - c. Glioblastoma multiforme
 1. Dev hücreli glioblastoma
 2. gliosarkom
 - d. Piloitik astrositoma
 - e. Pleomorfik ksantroastroitom
 - f. Subependimal dev hücreli astrositom
- 2. Oligodendroglial tümörler**
 - a. Oligodendrogliom
 - b. Anaplastik oligodendrogliom
- 3. Mixed gliomalar**
 - a. Oligoastroitom
 - b. Anaplastik oligoastroitom
- 4. Ependimal tümörler**
 - a. Ependimoma
 1. Sellüler
 2. Papiller
 3. Clear cell
 4. tanisitik
 - b. Anaplastik ependimoma
 - c. Miksopapiller ependimoma
 - d. subependimoma
- 5. Koroid plexus tümörleri**
 - a. Koroid pleksus papillomu
 - b. Koroid pleksus karsinomu
- 6. Nöronal ve mixt nöroglial tümörler**
 - a. Gangliositom
 - b. Serebellumun displastik gangliositomu
 - c. Desmoplastik infantil astrositomu
 - d. Disembriyoplastik nöroepitelyal tümör
 - e. Gangliogliom
 - f. Anaplastik gangliogliom
 - g. Santral nörositom
 - h. Serebellar liponörositom
 - i. Filum terminalenin paragangliomu
- 7. Nöroblastik tümörler**
 - a. Olfaktor nöroblastom (estesionöroblastom)
 - b. Olfaktor nöroepitelyom
 - c. Adrenal gland ve sempatik sinir sistemi nöroblastomu
- 8. Pineal parenkimal tümörler**
 - a. Pineasitom
 - b. Pineablastom
 - c. Orta derecede diferansiyon gösteren pneal parenkimal tümör
- 9. Embriyonal tümörler**
 - a. Medullaepitelyom
 - b. Ependimoblastom
 - c. Medullablastom
 1. Desmoblastik medullablastom

2. Large cell medulloblastom
3. Medullomyoblastom
4. Melanositik medulloblastom
- d. Supratentoryel primitif nöroektodermal tümörler
 1. Nöroblastom
 2. ganglionöroblastom
- e. Atipik teratoid/rabdoid tümör

10. Orijini belirsiz glial tümörler

- a. Astroblastom
- b. Gliomatosis serebri
- c. 3. ventrikül koroid gliomu

MENİNGEAL TÜRÖRLER

1. Meningotelyal hücre tümörleri

- a. Meningioma
- b. Meningotelyal
- c. Fibröz
- d. Transisyonal
- e. Psammatöz
- f. Anjiyomatöz
- g. Mikrokistik
- h. Sekretuar
- i. Metaplastik
- j. Lenfoplazmasit zengin
- k. Clear cell
- l. Kordoid
- m. Atipik
- n. Papiller
- o. Rabdoid
- p. Anaplastik meningiom

2. Mezenkimal meningotelyal hücre kökenli olmayan tümörler

- a. Lipom
- b. Anjiolipom
- c. Hibernom
- d. Liposarkom
- e. Soliter fibröz tümör
- f. Fibrosarkom
- g. Malign fibröz histiositom
- h. Leiomyom
- i. Leiomyosarkom
- j. Rabdomyom
- k. Rabdomyosarkom
- l. Kondrom
- m. Kondrosarkom
- n. Osteom
- o. Osteosarkom
- p. Osteokondrom
- q. Hemanjiyom
- r. Epiteloid hemanjiyoendotelyom
- s. Hemanjiyoperisitom

- t. Anjiyosarkom
- u. Kaposi sarkomu
- 3. Primer melanositik doku**
 - a. Diffüz melanositosis
 - b. Melanositom
 - c. Malign melanom
 - d. Meningeal melanomatosis
- 4. Belirsiz histogenez tümörleri**
 - a. Hemanjiblastom

PERİFERİK SİNİR TÜMÖRLERİ

- 1. Schwannoma**
 - a. Sellüler
 - b. Pleksiform
 - c. melanositik
- 2. Nörofibrom**
 - a. pleksiform
- 3. Perinörom**
 - a. İntranöral perinörom
 - b. Yumuşak doku perinöromu
- 4. Malign periferik sinir kılıfı tümörleri (MPSNT)**
 - a. Epiteloid
 - b. Diverjant mezenkimal ve / veya epiteloid farklılaşma gösteren MPSNT
 - c. Melanotik
 - d. Melanotik psammomatöz

LENFOMALAR VE HEMOPOETİK TÜMÖRLER

- 1. Malign lenfoma**
- 2. Plazmositom**
- 3. Granülositik sarkom**

GERM HÜCRELİ TÜMÖRLER

- 1. Germinom**
- 2. Embriyonal karsinom**
- 3. Yolk sac tümör**
- 4. Koriyokarsinom**
- 5. Teratom**
 - a. Matür
 - b. İmmatür
 - c. Malign transformasyon gösteren teratom
- 6. Mixt germ hücreli tümör**

SELLAR BÖLGE TÜMÖRLERİ

- 1. Kraniofaringeom**
 - a. Adamantinomatöz
 - b. Papiller

2. Granüler hücreli tümör

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).

PILOSİTİK ASTROSİTOM (WHO GRAD I)

Düşük grad glial tümörlerin sık bir varyantıdır. Tipik olarak çocuk 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 çağı 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 öncesi klinik semptomların ortalama süresi 1 yıl civarındadır. Klinik semptomlar diğer glial tümörlerdekinden 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. Yoğun 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. Piloitik 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 süperfisyel 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 astrositolar değişken miktarda gliofibriler matriks içerirler. Astrositer tümör hücrelerinin sitoplazması perinükleer halka, fuziform veya belirgin elonge sitoplazma içerir. Gemisitotik astrositolar ise yuvarlak veya hafif angüle hücreler, eosinofilik sitoplazma ve ekzantrik nükleus mevcuttur. Protoplazmik astrositolar 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, endotelial hiperplazi ve nekroz ise yoktur.

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

Düşük grad gliyal 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 gliyal 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. Glioblastoma 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 başvururlar.

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.

Glioblastoma multiforme ve Anaplastik astrositomların yerleşim bölgeleri:

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 intrakraniyal 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 sıklıkla görülür. 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 organizasyon 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. Dolayısıyla ile AgNOR astrositik tümörlerde histolojik grad ile korelasyon gösterir.

Beyin tümörleri proliferasyon potansiyeli

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].

Bu amaç ile kullanılan tümör proliferasyon göstergeleri aşağıda özellikleri ile tartışılmıştır.

Mitotik figür sayısı

Mitotik indeks olarak da tanımlanan bu ölçüm, doku kesitlerinde rutin Hemotoksilin-Eosin boyası ile mitotik figürlerin basitçe sayımına dayanır. Bir mikroskopik alanda sayılabilen mitotik figür sayısı “mitotik indeks” olarak tanımlanır. Çoğu tümör ve glial tümörler dahil tümörlerde gradlama şemasını belirleyen en önemli özellik tanımlanabilir mitotik figürlerdir. Mitotik figürlerin apoptotik hücrelerden ve parçalanmış nükleuslarda tanımlanması kısmen subjektiftir. Aynı zamanda en malign tümörlerde bile mitotik figürler durmuş olabilir. Mitotik figür sayılması ile hücre siklusunda sadece M fazı tanımlanabilir.

H timidin

Bu yöntem, cerrahi öncesi tritium ile işaretlenmiş timidin'in hastaya sistemik yolla verilmesi ve radyoaktif pirimidin'in replike olan DNA'ya girmesi ile işaretlenmiş DNA'nın biopsi materyallerinde saptanması. Radyoaktif madde kullanımı bu tetkiki sınırlandıran en önemli etkidir.

Bromodeoksiüridin Iododeoksiüridin (BUdR-IUdR)

5 Bromodeoksiüridin halojene edilmiş timidin anloğudur. Hücre siklusunun S fazında DNA'ya integre olur. Tıpkı H timidin gibi cerrahi öncesi hastaya BUdR'nin verilmesini gerektirir. Biopsi materyalinde. BUdR'e karşı monoklonal antikorlar standart immunohistokimyasal metodlarla saptanır. BUdR işaretli indeksler tümör büyümesi, rekürens oranı, hasta yaşam süresi ile korelasyon gösterir. Direkt sistemik uygulama gerektirmesi yaygın kullanımını sınırlamaktadır. Gerekli olan doku miktarının fazla olması, suboptimal doku elde edilebilmesi de yine yaygın kullanımını engellemektedir.

Nükleolar organize edici bölge ilişkili proteinler (AgNOR)

Nükleolar organize edici bölgeler (NOR's), ribozomal RNA genlerini encode eden nükleolusda bulunan DNA loop'larıdır. NOR's 13, 14, 15, 21 ve 22. kromozomların kısa kollarında lokalizedir. NOR's ile birliktelik gösteren arginofilik nonhiston proteinler mevcuttur. Bu NOR's ile birlikte olan proteinleri, interfaz nükleus da gösterebilen gümüş kolloid histolojik teknikler mevcuttur (AgNOR's). Bu şekilde ortaya konulabilen proteinler RNA polimeraz 1, C 23 ve B 23 proteinleridir. AgNOR diğer göstergelerden farklı olarak hücre siklusunda 1 veya daha fazla faza sıkı bir şekilde bağımlı olan bir tetkik değildir. Tümör büyüme potansiyelini indirekt bir ölçümünü gösterir.

AgNOR smear örneklerinde, frozen kesitlerinde ve parafin kesitlerde kolaylıkla ve çabukça uygulanabilir. AgNOR sayısı ile glial tümörlerde histolojik grad arasında pozitif bir korelasyon gösterilmiştir. AgNOR tekniğinin standardizasyonunun çok kötü olması ve gözlemciler arası uyumsuzluk bu tetkiki sınılamaktadır.

Ki-67 / MIB 1

İlk defa 1983 tarihinde Hodgkin lenfoma hücre kültüründen derive edilen nükleer fraksiyon ile immünize edilmiş olan farelerde üretilmiş olan monoklonal bir antikordur. 395 kilodalton ağırlığında non-histon bir proteindir. Siklusun G1, S, G2 ve M fazlarındaki hücrelerinde bulunan nonhiston nükleer proteinde lokalize bir antijen olan Ki-67 epitopuna karşı gelişir. Bu proteinin tam olarak fonksiyonu bilinmemektedir. Ki-67 "labeling indeks" diğer proliferasyon indeksleri ile ve bir çok primer beyin tümöründe grad ile doğru korelasyon gösterir. Ki-67 düzeyine bakabilmek için mutlaka donmuş kesitler üzerinde çalışmak gerekmektedir. Bu kullanımını sınırlayıcı bir neden olarak karşımıza çıkmaktadır. Çünkü genellikle arşivlerde biopsi materyalleri parafin kesitlerde saklanmaktadır. Ancak son 10 yılda Ki-67 indeksini gösteren monoklonal antikörlerin (MIB I gibi) kullanılması bu dezavantajı ortadan kaldırmıştır. Monoklonal antikörler rutin parafin bloklardan elde edilen kesitlerde

uygulanabilmektedir. MIB I labeling indeks de yine yapılan çalışmalarda beyin tümörlerinde yüksek grad ile korelasyon göstermiştir.

Beyin tümörlerinde malinite potansiyeli

Primer beyin tümörlerinde, lezyon lokalizasyonu, herhangi bir histolojik zellikden daha önemlidir. Sistemik kanserlerde tipik olan sistemik bulgular, kaşeksi, metastatik yayılımdan ziyade ölüm nedeni genellikle lokal rekrrenstir. 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 astrositolar hemen her zaman rekürens gösterir. Genellikle de rekürens, ilk lezyonun lokalizasyon yerinde olur ve ilk görüntüden daha yaygın bir patern gösterir. Araştırmalar göstermiştir ki rekrenslerin 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

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 ödemli ak madde izleninceye kadar devam edilmelidir.

Malin astrositer tümörlerde, cerrahi sonrası morbidite ve mortalite oranlarında modern anestezi, mikroşirurjikal 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: Malign astrositer tümörlerde hücrel polimorfizmin çok olması ve ilaçların artan dozlarında nörotoksite ortaya çıkması kemoterapinin etkinliğini sınırlar. BCNU ve CCNU gibi nitrozüre ilaçlar en çok denenilen ancak anlamlı derecede yaşam süresini uzatmayan ilaçlardır.

Rekürren malign astrositer tümörlerde tedavi:

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, intraventricüler yayılımı olan ya da BOS vasıtası ile uzak yayılımı olan malign astrositer tümörlerde ise ek tedavinin yaşam süresine etkisi belirgin değildir.

MATERYAL VE METOD

1998 Ocak- Mart 2004 tarihleri arasında Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları hastanesi 2. Nöroşirurji Kliniğinde cerrahi olarak tedavi edilen intrakranyal yerleşimli glial tümörlü tüm hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Bu süre içinde kliniğimizde 84 hasta astrositer kökenli glial tümör tanısı ile opere edildi. Seksen dört olgunun 68 tanesi patoloji sonucuna göre WHO grad III ve IV (anaplastik astrositom ve glioblastoma multiforme) olarak sınıflandırıldı. Onaltı olgu ise düşük gradlı astrositer tümör olarak takibe alındı ve bu çalışma dışında bırakıldı. 68 malign astrositer tümörlü hastanın 48'inin patolojisine ulaşıldı. Patolojik değerlendirmelerin tekrar yapılamadığı 20 malign astrositer tümörlü hasta çalışmadan çıkarıldı.

Kırk-sekiz yüksek grad astrositer tümörlü hastanın tümüne ait dosyalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalara ilişkin demografik özellikler, kliniğe başvuru yakınması, başvuru öncesi klinik yakınmaların süresi, başvuru sırasındaki Karnofsky Performans Skalası her hasta için kayıtlandı.

Hastaların klinik yakınmaların başlangıcından hastaneye başvuruncaya kadar geçen süre 0-1 ay; 1-2 ay; 2-6 ay; 6-12 ay ve 12-24 ay olarak sınıflandırıldı.

Klinik başvuru yakınması; nöbet geçirme, nörolojik defisit, kafa içi basıncı artışı sendromu (KİBAS), veya KİBAS'a eşlik eden nörolojik defisit olarak sınıflandırıldı.

Hastaneye başvuru sırasındaki günlük yaşam aktivitesi için performans ölçümü için Karnofsky Performans Skalası kullanıldı. Karnofsky Performans Skalasına göre hastalar bağımlılık oranını gösteren "cut-off" değeri olan 70'in altı ve üstü olarak iki gruba ayrıldılar.

Tüm hastalara ait radyolojik tetkikler yeniden değerlendirilerek manyetik rezonans veya Bilgisayarlı tomografi kesitlerinde ölçülebilen en geniş tümör çapı, kist mevcudiyeti, tümör etrafından ödem mevcudiyeti, orta hatta shift varlığı, tümörün kontrast tutumu her hasta için ayrı ayrı kayıtları.

Tüm hastalara uygulanmış olan tedavi modalitesi, cerrahi tedavi sonrası uygulanmış olan adjuvant tedaviler şu şekilde sınıflandırıldı: sterotaksi; sterotaksi + radyoterapi; cerrahi rezeksiyon; cerrahi rezeksiyon + radyoterapi. Rezeksiyon miktarını belirlemek için tüm hastalara erken dönemde Gd-DTPA'lı manyetik rezonans inceleme yapıldı. Rezeksiyon miktarı total rezeksiyon, subtotal rezeksiyon ve parsiyel rezeksiyon olarak gruplara ayrıldı. Bu sınıflama şu şekilde yapıldı.

Total gross-total rezeksiyon (tespit edilebilen rezidü tümör dokusu yok)

Subtotal (başlangıçtaki tümör kitlesinden %10'undan daha az rezidü)

Parsiyel rezeksiyon (başlangıçtaki tümör kitlesinden %10'undan daha az rezidü) olarak tanımlandı.

Her hasta için hastaneden çıkarıldığı andaki klinik tablosu Glasgow Outcome Skalası kullanılarak belirlendi.

Grade 1: Ölüm

Grade 2: Persistan vejetatif durumda

Grade 3: Ağır dizabilite, günlük aktiviteler için bağımlı olma

Grade 4: Orta derecede dizabilite, günlük yaşam aktiviteleri için bağımsız durumda olma

Grade 5: İyi derecede düzelme, minör defisite rağmen normal yaşamını sürdürebilir durumda olma.

Aynı şekilde hastaneden çıkış sırasındaki klinik tablo Karnofsky Performans Skalasına göre bağımlılığı gösteren 70 değeri altı ve üstü olarak tüm hastalar için kayıtları.

İlk yapılan cerrahi sonrası tekrarlanan operasyonlar kaydedildi. Tüm hastalara telefon ile ulaşılarak son durumları yakınlarından öğrenildi. Yaşayan hastaların son durumları Karnofsky skalasına göre 70 üstü ve altı olarak gruplandırılırken, ölüm gerçekleşmiş ise ilk operasyon sonrası yaşam süresi not edildi.

Patolojik değerlendirmeler için tüm hastaların retrospektif olarak patoloji piyeslerine ulaşılmaya çalışıldı. Toplam 48 olgunun patoloji piyeslerine ulaşıldı. 4-5 'luk parafin kesitler %3'lük hidrojen peroksit ile 15 dk yıkandı ve sonra PBS ile 5 dk. yıkandı. Primer antikorda (Ki 67 –Clone MIB I- Rabbit monoclonal antibody), Ki-67 (MIB I)'de 1 dk bekletildikten sonra PBS ile 10 dk., Biotinli Linkde 10 dk bekletildikten sonra PBS ile 5 dk, Streptavidin HRP'de 1 dk beklettikten sonra PBS ile 5 dk yıkandı. AEC/DAB solüsyonunda 5 dk beklettikten sonra 3 ayrı distile su kabında 5'er dk yıkandıktan sonra Mayer hemotoksilende 5 dk. bekletildikten sonra distile suda yıkandı. Amonyaklı su yardından distile su ile yıkandı ve gliserin jeli ile kapatıldı. Aynı patolog tarafından ortalama Ki-67 proliferasyon indeksi değerlendirildi.

İstatiksel hesaplamalar için yaygın olarak kullanılan ve bulunabilen SPSS programı (SPSS for Windows; version 10.0; SPSS, Inc., Chicago, IL) kullanıldı. Tüm hastalar için median yaşam süresi Kaplan Meier metodu kullanılarak elde edildi. Yaşam süresi; ölen hastalarda histolojik tanı anı ile ölüm arasında geçen süre hafta olarak, hasta halen yaşıyor ise histolojik tanı ile telefonla bilgi aldığı süre arasında geçen süre hafta olarak hesaplandı. Her bir değişkenin yaşam süresi üzerine olan olası etkisi log-rank testi ile değerlendirildi. Multivariate analiz için basamaklı Cox regresyon analizi uygulandı. Araştırılan değişkenler şu

şekilde sıralanmıştır. 1) hastanın yaşı; 2) cins; 3) cerrahi öncesi ve sonrası Karnofsky performans skalası; 4) cerrahi rezeksiyon miktarı; 5) tümör lokalizasyonu; 6) tümör radyolojik özellikleri; 6) uygulanan tedavi modalitesi; 7) reoperasyon; 8) Ki-67 proliferasyon indeksi. Nümerik değişkenler için ANOVA, nominal ve ordinal değişkenler için Pearson χ^2 testi kullanılarak hesaplandı. P değeri 0.05'den düşük değerler istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

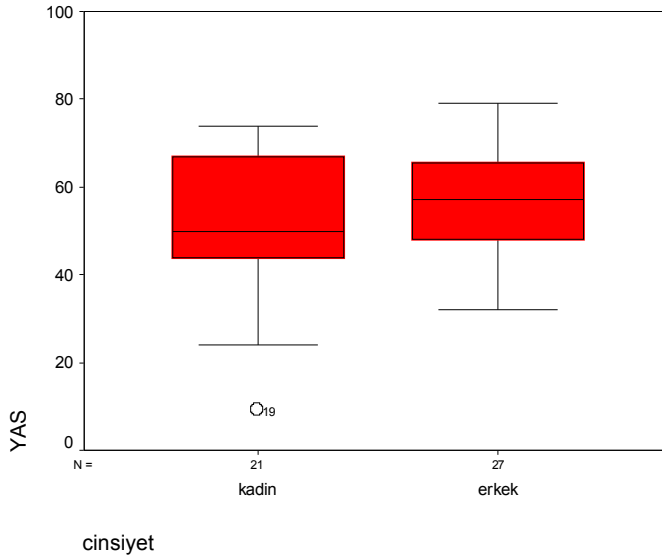
BULGULAR

Klinik veriler:

Beş yıllık süre içinde toplam 48 hastanın tüm klinik bulguları, radyolojik incelemeleri, prognostik inceleme sonuçları ve patolojik piyeslerine ulaşıldı.

Olguların 21'i (%43,8) kadın ve 27'si (%56,2)si ise erkekti. Yaş ortalaması tüm hastalarda 54,12 ($\pm 15,18$) olup hastaların yaşı 9 ila 79 arasında değişmektedir. Yaş ortalaması kadınlarda 51,52 (9-74 arasında), erkeklerde ise 56,15 (32-79 arasında) idi (Şekil 1).

Şekil 1: cinsiyete göre yaş dağılımı.



Hastaların ilk klinik şikayetlerinden hastaneye başvuruya kadar geçen süre olguların yarısından fazlasında 2 ay gibi kısa bir süre iken , %90'nında ise sadece 8 aydı. Başvuruya değin geçen süre tablo 1 de gösterilmiştir.

Tablo1: ilk klinik şikayet ile başvuru arasında geçen süre

Süre	n	%
0-1 ay	13	27,1
1-2 ay	14	29,2
2-6 ay	12	25
6-12 ay	8	16,7
12-24 ay	1	2,1

Başvuru şikayetleri incelendiğinde en sık başvuru şikayetinin KİBAS olduğu dikkati çekmiştir. Olguların 1/3'ünde tek şikayet KİBAS bulguları iken ¼'ünde ise KİBAS bulguları nörolojik defisite eşlik etmekte idi. Başvuru klinik bulgusu tablo 2'de özetlendi.

Tablo 2: Başvuru yakınması

Şikayet	n	%
KİBAS	15	31,3
KİBAS + nörolojik defisit	12	25
Nörolojik defisit	13	27,2
Epileptik nöbet	8	16,7

Hastaneye başvuru sırasındaki klinik durum ağırlığı Karnofsky skalasına göre olguların 18'inde (%37,5) 70'in altında olarak bağımlılık göstermekte idi. 30 olguda ise (%62,5) Karnofsky skalası 70 veya üzerinde idi.

Radyolojik incelemede tümör dokusunun lokalizasyon, boyutu, kistik yapı, orta hatta şift, ödem varlığı, kontrast tutum mevcudiyetine ilişkin bulgular tablo 3'de özetlendi.

Tablo 3: Radyolojik özellikler

	n	%
Lokalizasyon		
Sesli bölge	19	39,6
Sessiz bölge	29	60,4
Kontrast tutumu		
Var	46	95,8

Yok	2	4,2
Orta hatta şift		
Var	33	68,8
Yok	15	31,2
Kistik yapı		
Var	13	27,1
Yok	35	72,9
Tablo 3 radyolojik özellikler (devamı)		
Ödem varlığı		
Var	48	100
Yok	0	0
Kitle en geniş çapı ortalama 4,2 cm (1-10 cm arası)		

Olguların 4'ü (%8,3) sterotaksik biopsi yapıldıktan sonra gözleme alındı. Biri sterotaksik biopsi sonrası radyoterapi, 13'ünde cerrahi tedavi sonrası gözlem, 30'unda ise (% 62,5) cerrahi tedavi ve adjuvant tedavi olarak da radyoterapi uygulandı.

Postoperatif dönemde yapılan BT veya MR incelemesinde olguların 27 sinde (% 56.3) total rezeksiyon, 15 inde (%31.3) subtotal rezeksiyon, 1 inde ise parsiyel rezeksiyon uygulanırken, 5 inde (%10.4) sadece sterotaksi uygulanmıştı.

Hastaların hastaneden taburcu edildiklerindeki klinik durumlarını gösteren Glaskow Outcome Skalasına göre tablo 4'de özetlendi.

Tablo 4: Hastaneden çıkış sırasında Glasgow Outcome Skalası

GOS	n	%
1	1	2,1
2	1	2,1
3	6	12,5
4	13	27,1
5	27	56,3

Hastaneden çıkış esnasında, Hastaların bağımlılık düzeyini gösteren Karnofsky skalasına göre, 9 u (%18,8) 70 in altında iken, 39 u ise (%81,2) 70 veya üzerinde olarak bağımsızdı.

Hastaların 11 ine (%22,9) en az bir kez daha operasyon uygulandı.

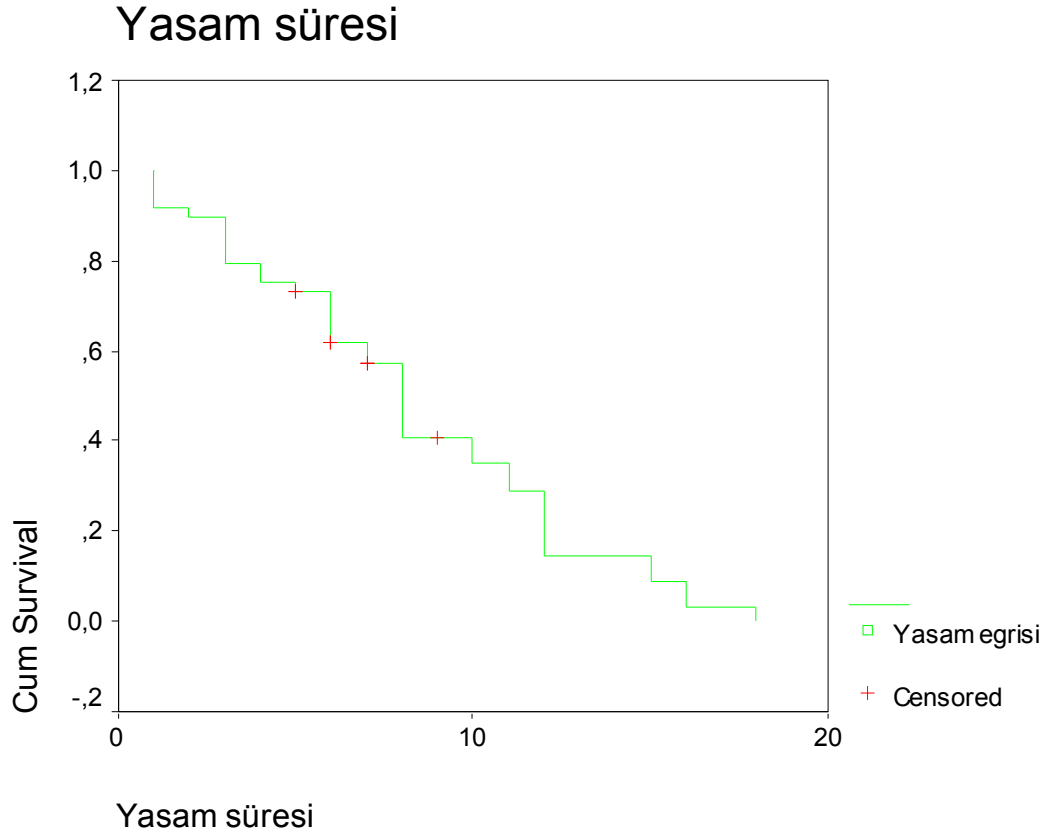
Hastaların 31 i (%64,4) yapılan girişim sonrası –cerrahi rezeksiyon veya sterotaksi-radyoterapi tedavisi almıştı. Geri kalan hastalarda ise girişim sonrası hasta adjuvant tedavi almaksızın takibe alınmıştı.

Patolojik piyeslerin incelenmesinde Ki-67 indeksi ortalaması 22.98 (\pm 9.46) olarak hesaplandı. Ki-67 endeks değerleri minimum 8 ve maksimum 50 arasında değişmekte idi.

Ortalama izlem süresi ilk hastanın çalışmaya alınmasından itibaren geçen süre 65 ay, son hastanın izlem süresi ise 5 aydı. Olguların 40'ı (%83.3) çalışma süresi içinde ölmüştü. 8 hasta ise halen yaşamakta idi.

Tüm hastalarda yaşam eğrisi şekil 2 de gösterildi. Ortalama yaşam süresi 7.5 ay'dı. Minimum 1 ay maksimum 18 ay olarak izlendi (\pm 4.3 ay).

Şekil 2: Tüm hastalarda yaşam eğrisi



Univariate analizler:

Univariate analiz sonuçları tablo 5 de özetlendi.

Tablo 5: Faktörlerin yaşam süresine etkileri; Univariate analiz sonuçları

	<i>Ortalama yaşam süresi</i>	<i>p</i>
Cins		
<i>kadın</i>	5,67 (± 3,45)	0,01*
<i>erkek</i>	8,93 (± 4,41)	
Yaş		0,05*
Başvuruya kadar geçen süre		0,27
Karnofsky skalası		
<i><70</i>	6,89 (± 4,96)	0,41
<i>>70</i>	7,87 (± 3,90)	

Lokalizasyon		
<i>sesli bölge</i>	7,42 (± 5,11)	0,37
<i>sessiz bölge</i>	7,55 (± 3,78)	
Kist		
<i>var</i>	7,92 (± 5,41)	0,64
<i>yok</i>	7,34 (± 3,90)	
Şift		
<i>var</i>	8,03 (± 4,39)	0,12
<i>yok</i>	6,33 (± 3,99)	
Kontrast tutulumu		
<i>var</i>	7,41 (± 4,22)	0,82
<i>yok</i>	9,50 (± 7,78)	
Kitle boyutu		
		0,16
Tedavi gruplar		
<i>sterotaksi</i>	3,60 (± 1,52)	0,004*
<i>cerrahi</i>	7,95 (± 3,95)	
Total rezeksiyon	8,50 (± 2,69)	0,03*
Subtotal/parsiyel rez.	6,33 (± 3,65)	

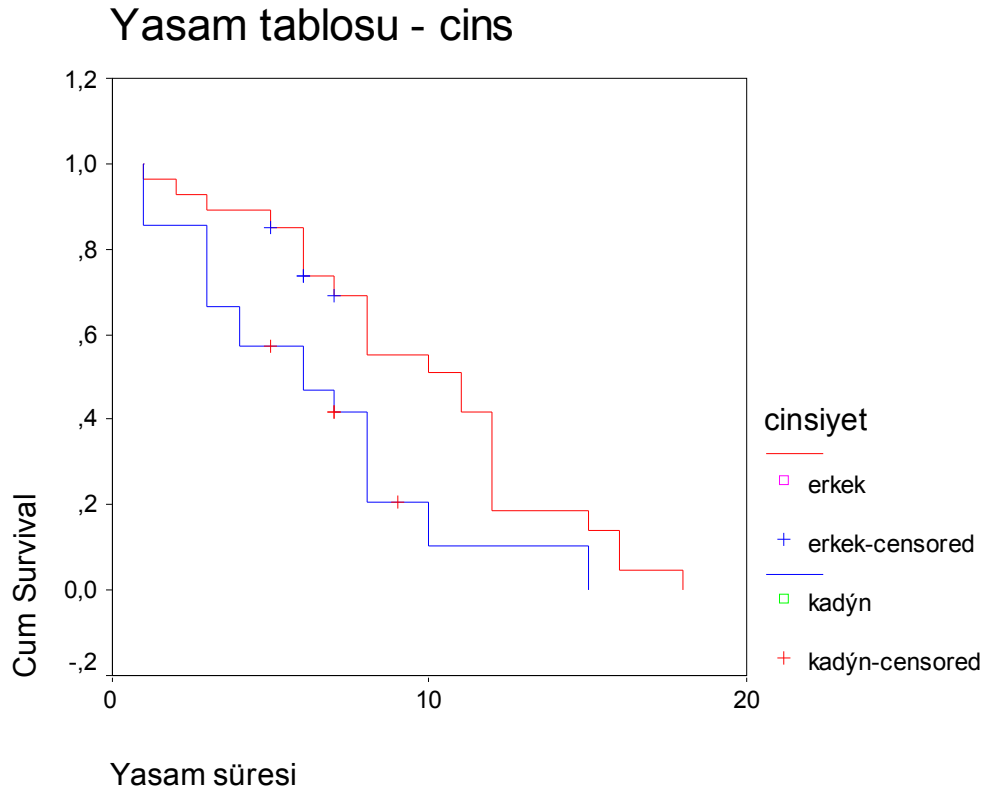
Tablo 5 devamı

Cerrahi	5,85 (± 4,45)	0,04*
Cerrahi + RT	8,87 (± 3,96)	
Çıkış Karnofsky skalası		
<70	4,56 (± 2,70)	0,005*
>70	8,18 (± 4,34)	
Reoperasyon		
<i>var</i>	9,64 (± 3,64)	0,05*
<i>yok</i>	6,86 (± 4,32)	
Ki-67		
≤ 20	7,38 (± 3,88)	
> 20	7,58 (± 4,68)	0,63

* İstatistiksel olarak anlamlı

Cins: Univariate analizlerde erkek cinsde yaşam süresi ortalaması 8.93 ay olarak, kadınların ortalama yaşam süresine oranla (5.67 ay) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha uzundu ($p=0.01$). Her iki cins için yaşam eğrileri şekil 3 de gösterildi.

Şekil 3: Cinsle göre hastaların yaşam eğrisi



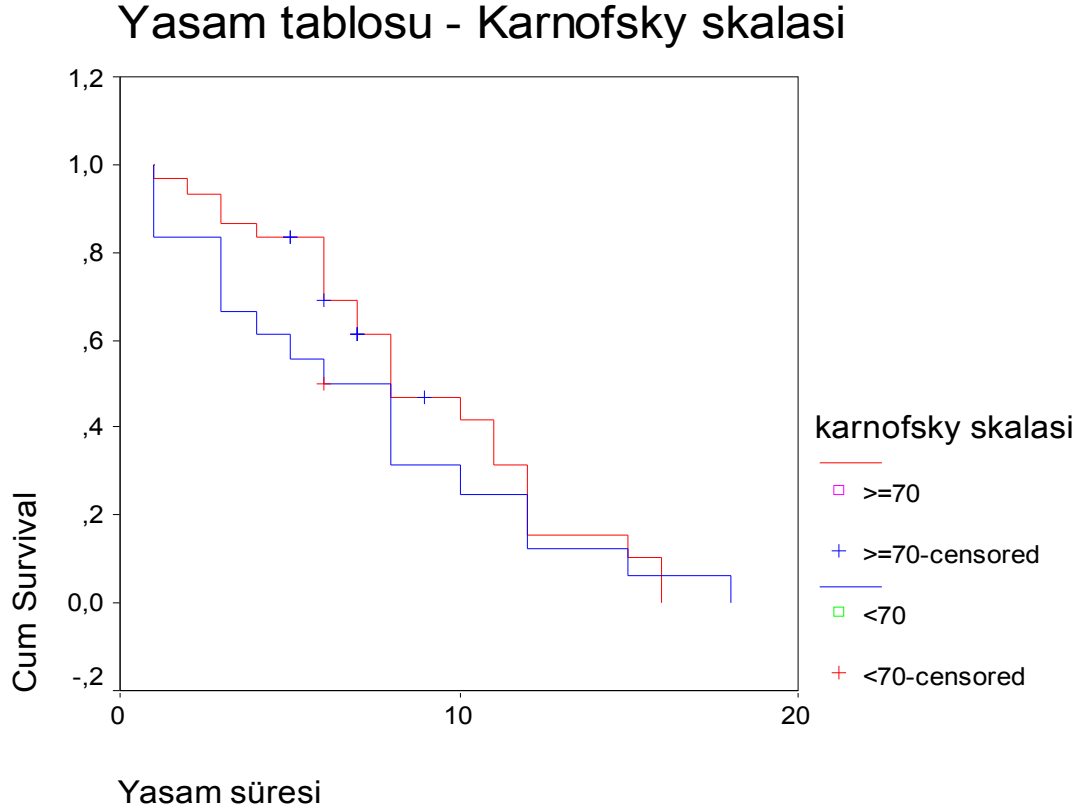
Yaş: Hastaların yaşları arttıkça ortalama yaşam süresinin azaldığı dikkati çekiyordu. Bu durum istatistiksel olarak da anlamlılık kazanmakta idi n ($p=0.05$).

Kliniğe başvuru süresine başvuru yakınması: Başvuruya kadar geçen sürenin ve başvuru yakınmasının yaşam süresi üzerine etkisi olmadığı izlendi.

Başvuru sırasındaki Karnofsky performans skalası: Hastaneye başvuru sırasında hastaların Karnofsky skalasına göre bağımlı olması veya olmamasının yaşam süresini etkilemediği

gözlenmiştir (sırası ile 6.89 ay, 7.87 ay, $p=0.41$). Karnofsky skalasına göre yaşam eğrileri şekil 4 de gösterilmiştir.

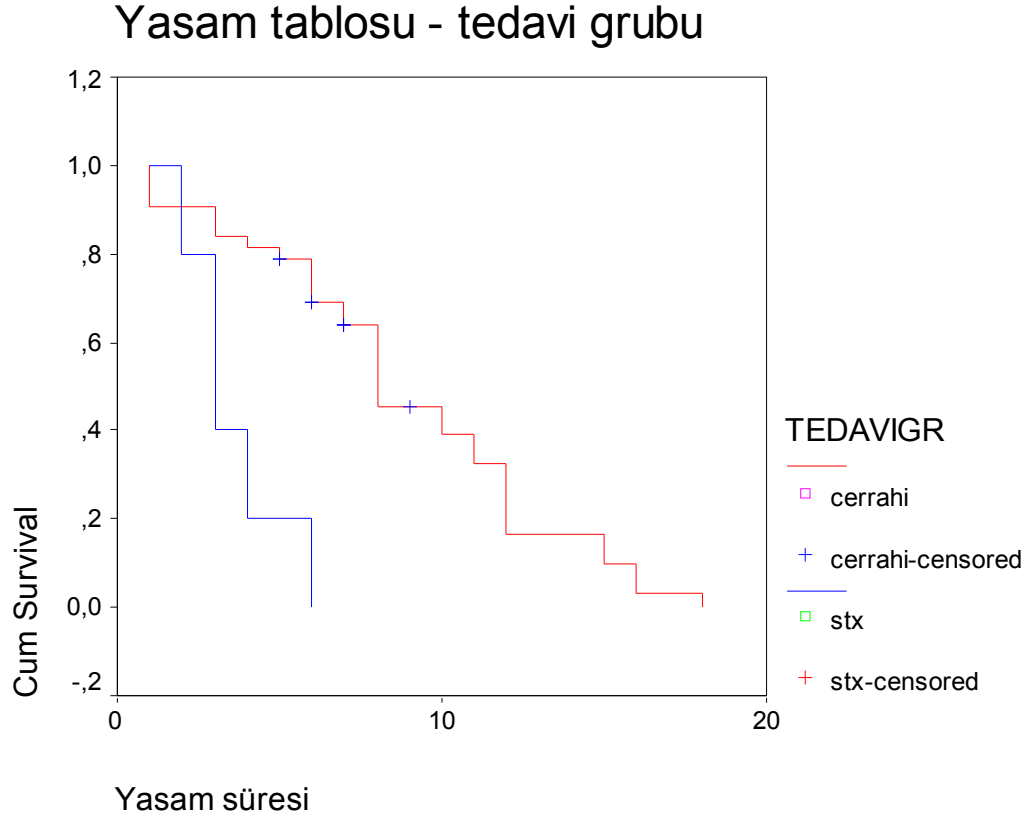
Şekil 4: Hastaneye başvuru sırasında Karnofsky skalasına göre yaşam eğrisi



Radyolojik özellikler: Radyolojik olarak tümörün yerleşim yerinin sesli ya da sessiz olması, kist olup olmaması, radyolojik şift varlığı, tümörün kontrast tutup tutmadığı ve kitle boyunun yaşam süresi üzerine univariate analizlerde etkisi olmadığı izlendi.

Tedavi protokolleri: Uygulanan tedaviye göre yaşam süreleri incelemesinde strotaksi uygulanan hastalarda yaşam süresi ortalama 3.6 aydı. Bu süre cerrahi uygulanan hastalarda ise ortalama 7.95 aydı ve istatistiksel olarak strotaksi uygulanan hastalara göre anlamlı derecede daha uzundu ($p=0.004$). bu iki grup için yaşam eğrileri şekil 5 de gösterilmiştir.

Şekil 5: Uygulanan tedaviye göre hastaların yaşam eğrisi (sterotaksi-cerrahi)

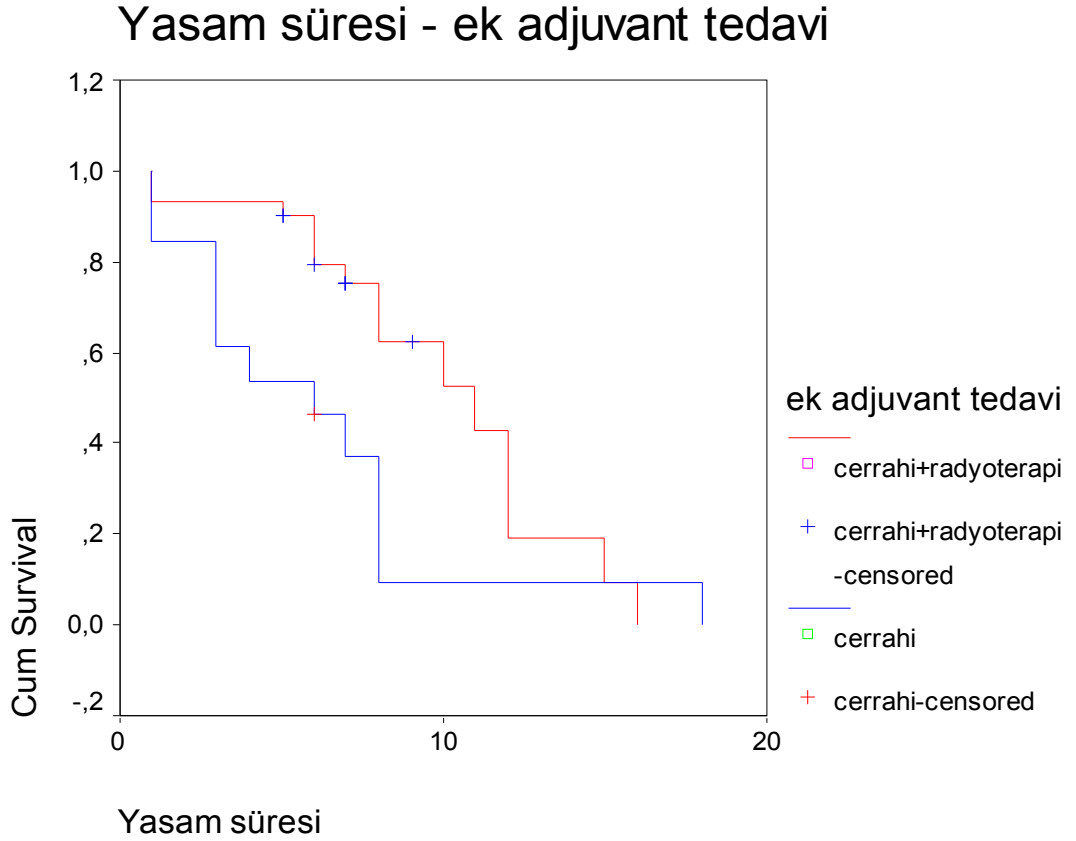


Postoperatif değerlendirmeler ile total rezeksiyon yapıldığı saptanan hastalardaki yaşam süresi daha az rezeksiyon yapılan hastalara oranla anlamlı derecede uzundu ($p=0,03$)

Sterotaksi uygulanan hastalar değerlendirme dışı bırakılarak sadece cerrahi uygulanan hastalarda cerrahi sonrası adjuvant tedavi uygulanmasının yaşam süresini etkileyip etkilemediği değerlendirildi. Adjuvant tedavi olarak hastaların 30'u (% 69.8) cerrahi sonrası radyoterapi alırken, 13 ü ise (% 30.2) cerrahi sonrası takibe alınmıştı. Bu iki grup arasında

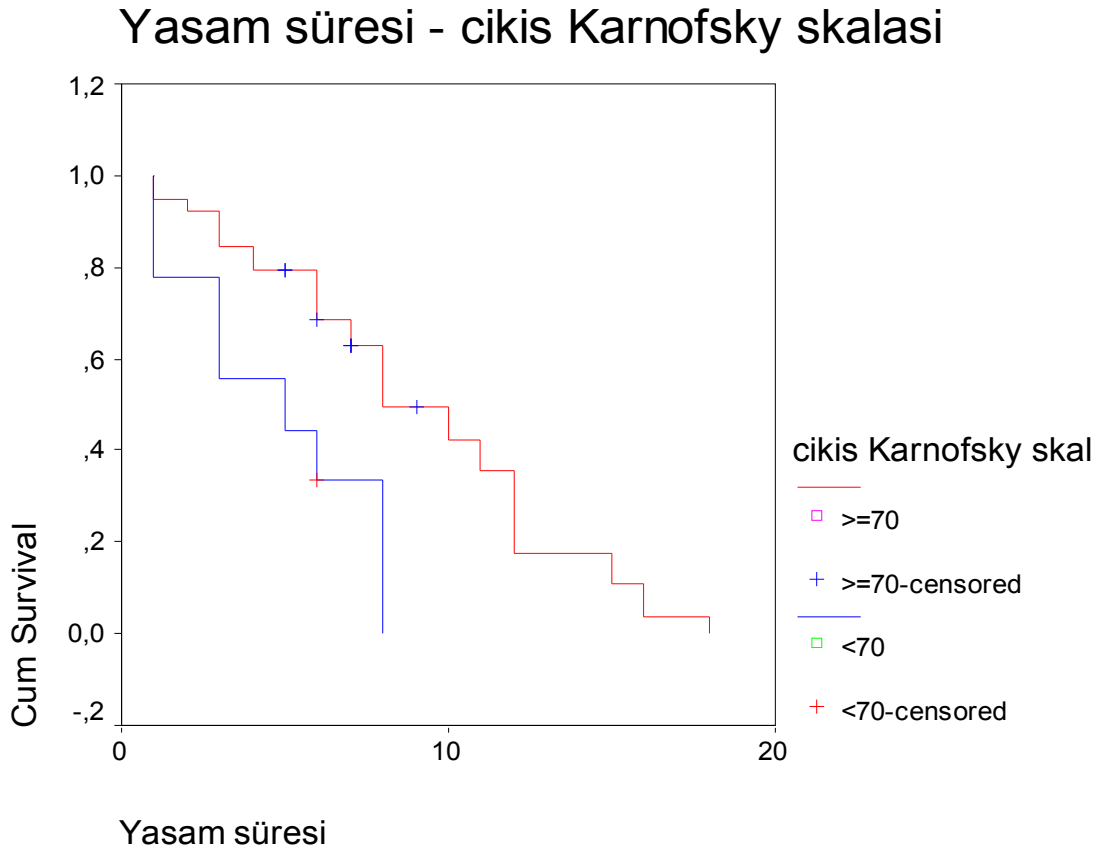
istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yaşam süresi farklı idi (sırası ile 8.87 ay ve 5.85 ay, $p=0.04$). (Şekil 6)

Şekil 6: Radyoterapi uygulanan ve uygulanmayan hastaların yaşam eğrisi



Hastaneden çıkış sırasındaki Karnofsky performans skalası: Hastaneden çıkış sırasında Karnofsky skalasına göre bağımlı olan hastaların ortalama yaşam süresi 4.56 ay iken bağımsız yaşayanların ortalama yaşam süresi ise 8.18 aydı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.005$) [şekil 7].

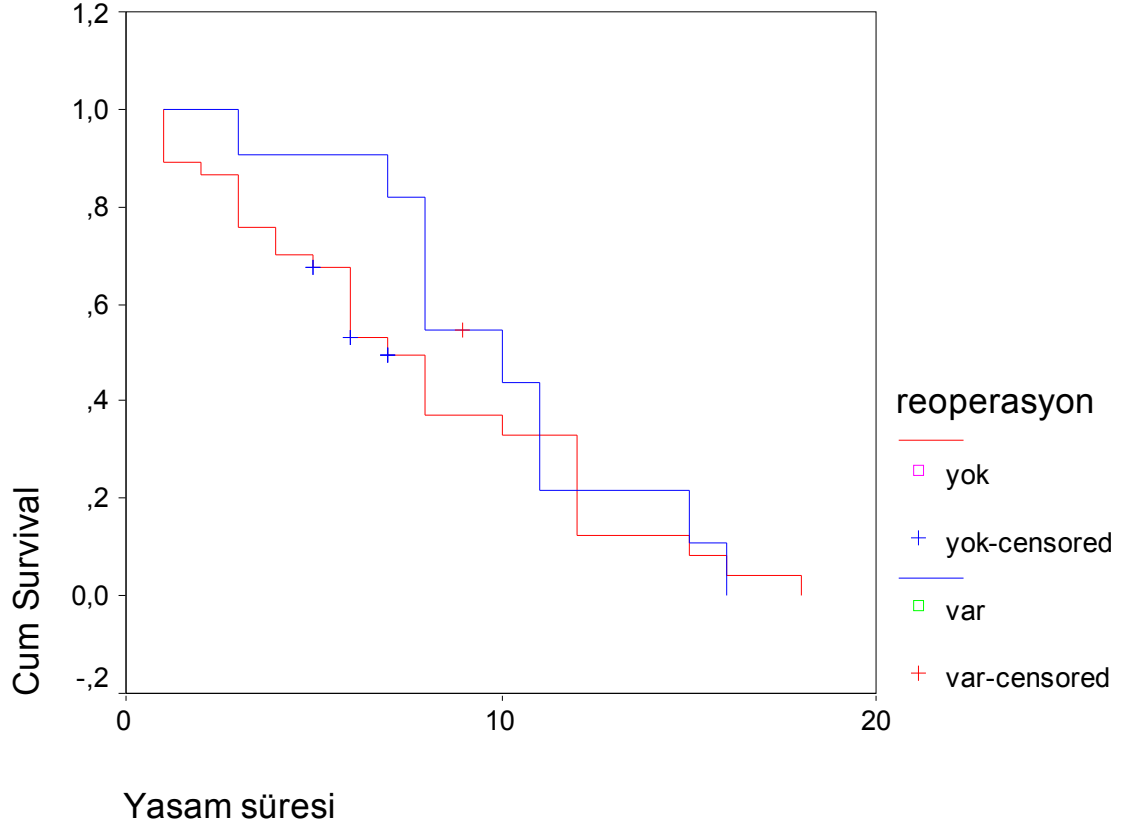
Şekil 7: Hastaneden taburculuk sırasında Karnofsky skalasına göre yaşam eğrisi



Reoperasyon: Yeniden opere edilen hastaların ortalama beklenen yaşam süresi 1 kez opere edilenlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede uzundu ($p=0.05$). Birden fazla sayıda operasyon geçiren hastalarda beklenen yaşam süresi diğer hastalara oranla yaklaşık 3 ay daha uzundu. [şekil 8].

Şekil 8: Reoperasyon uygulanan hastalarda, bir kez opere edilen hastalara göre yaşam eğrisi

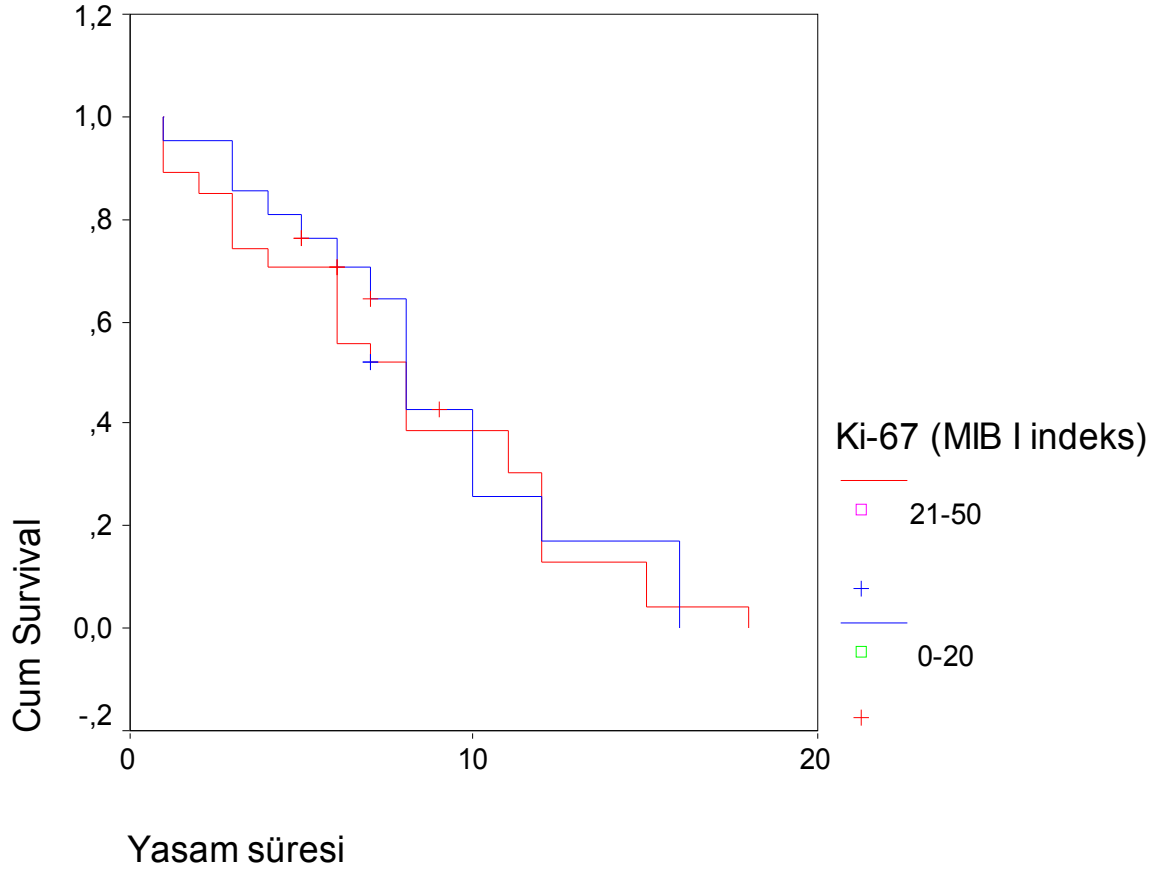
Yasam tablosu - reoperasyon



Ki-67 (MIB I indeks): Olguların 21 inde (%43,8) Ki-67 proliferasyon indeksi 20 ya da altında iken 27 sinde (%56,2) ise %20'nin üzerinde idi. Patolojik inceleme sonrası ortaya konulan Ki-67 proliferasyon indeksi değerleri ile yaşam süresi arasında ilişki saptanamadı ($p=0.63$).

Şekil 9: Ki-67 (MIB I indeks)'in yaşam süresi ile ilişkisini gösteren yaşam eğrisi.

Ki-67 (MIB I indeks - yaşam eğrisi)



Şekil 10: Ki-67 (MIB I) ile boyanmış patoloji görüntüsü. (x125 büyütme)

Şekil 11: Ki-67 (MIB I) ile boyanmış patoloji görüntüsü. (x310 büyütme)

Multivariate analiz (çok yönlü analizler):

Multivariate analizler ile faktörlerin birbirleri üzerine olan muhtemel etkileri ortadan kaldırıldığında, cinsiyet, yaş ve uygulanan tedavi prosedürünün yaşam süresi üzerine etkili olduğu saptandı.

Çoklu değişken analizleri sonucunda da kadın cinsde beklenen yaşam süresinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha kısa olduğu izlendi ($p=0,05$).

Hasta grubumuzda yaş arttıkça hastaların yaşam süresinin kısaldığı ortaya konuldu ($p=0,05$)

Son olarak da cerrahi uygulana hastalarda sterotaksi uygulanan hastalara göre yaşam süresi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha uzundu (p=0,006).

Diğer faktörlerin ise multivariate analiz sonuçlarına göre yaşam süresi üzerine etkili olmadığı saptandı. Multivariate analiz sonuçları tablo 6’da gösterildi.

Tablo 6: Faktörlerin yaşam süresine etkileri; Multivariate analiz sonuçları

	<i>p</i>	<i>%95 CI</i>
<i>Cins</i>	0,05*	1 - 4,46
<i>Yaş</i>	0,05*	1 - 1,05
<i>Uygulanan tedavi</i> <i>(sterotaksi-cerrahi)</i>	0,006*	2,67 - 33,20
<i>Rezeksiyon miktarı</i>	0,08	0,7 - 4,06
<i>Çıkış Karnofsky skalası</i>	0,17	0,69 - 7,73
<i>Adjuvant tedavi</i> <i>(cerrahi-cerrahi+RT)</i>	0,52	0,53 - 3,45
<i>Reoperasyon</i>	0,76	0,39 - 2,00
<i>Ki-67</i>	0,32	0,98 - 1,06

*istatistiksel olarak anlamlı

TARTIŞMA

Anaplastik astrositoma ve glioblastoma multiforme erişkin yaş grubunda en sık saptanan ve hemen her zaman fatal seyirli primer beyin tümörleridir. Malign astrositer tümörler özellikle 50-60 yaşlarında pik yapar ve bu dönemde saptanan tüm primer beyin tümörlerinin de yarısını oluştururlar. 1970’li yıllar ile 1990’lı yıllarda yapılan insidens çalışmaları gözden geçirildiğinde ABD ve Kanada’da özellikle yaşlı populasyonda insidens arttığı ve malign astrositer tümörlerin ciddi bir sorun olduğu izlenir. Mao ve arkadaşlarının

yaptığı bir çalışmada 1969'dan 1985'e kadar Kanadalı yaşlı nüfusda GBM sıklığının %100'e yakın artış gösterdiği izlenmiştir ki bu durum görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ile tümör saptanabilme oranının artışı ile açıklanamayacak kadar yüksektir [16].

İnsidensi artış gösteren her zaman fatal seyirli bir hastalık olarak, tüm modern tedavi modalitelerine karşın ortalama beklenen yaşam süresi konvansiyonel cerrahi ve radyoterapi sonrası 1 yıl civarındadır [19,28-34]. Bizim çalışmamızda da ortalama yaşam süresi 7,5 ay olarak hesaplanmıştır. Serimizde sadece sterotaksi uygulanan hastalar olması ve radyoterapinin adjuvant tedavi olarak verilmediği, yalnız cerrahinin uygulandığı olgular olması dolayısı ile yaşam süresinin kısmen daha az olduğunu düşünüyoruz. Ortalama yaşam sürelerinin, malign astrositer tümörlerde son 20 yılda belirgin derecede artış gösterdiği izlenmektedir. Salcman tarafından yapılan bir derlemede, 1980 öncesi literatürden toplanan 1561 olgunun yaşam eğrisi ile 1980 sonrası toplanan 1558 olgunun yaşam eğrisi karşılaştırıldığında, yaşam eğrisinin "curve"inde bir farklılık izlenmez iken yaşam sürelerinin uzadığı gözlenmiştir [33,35]. Buna karşılık bazı hastalarda median yaşam süresinin uzun bazılarında ise daha kısa olmasının altında yatan nedenlerin araştırılması ve yaşam süresi üzerine etki eden faktörlerin ortaya konulması, bu fatal seyirli hastalığın doğasını ve biyolojik davranışının anlaşılmasını sağlamaya hizmet edecektir.

Son 10 yılda, gerek klinik, radyolojik özellikler gerekse tedavi modalitelerinin prognoz üzerine bağımsız etkisi çok sayıda çalışmada incelenmiş ve ortaya konulmaya çalışılmıştır. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda en önemli prognostik gösterge tanı anındaki yaşıdır. Tanı anındaki yaş ne kadar düşük ise prognoz da o kadar iyidir. Aynı zamanda tanı anındaki performans durumu, tümör lokalizasyonu, tümör boyutları, tümör histolojik tipi, cerrahi rezeksiyon miktarı, reoperasyon, cerrahi tedaviye ek olarak verilen adjuvant tedavinin de prognozu direkt olarak etkilediğine dair çok sayıda literatür mevcuttur [19,28,36-49]. Tüm bunlar birbirleri ile de direkt ilişkili olduğundan bağımsız etkilerinin ortaya çıkarılabilmesi için multivariate (çok yönlü) analiz yapılması şarttır.

Son yıllarda ise dikkat, klinik ve radyolojik özelliklerden çok moleküler genetik ve moleküler biyoloji üzerine yoğunlaşmıştır. Bir çok moleküler değişken prognostik anlam taşıma açısından incelenmiş ancak moleküler genetik üzerine üzerinde konsensus oluşmuş bir sonuç elde edilememiştir. Anneksin 7 ekspresyonu, p 53 ekspresyonu, MIB I labeling indeks ile yapılan çalışmalardaki sonuçlar da çelişkilidir.

Cins: Malign astrositer tümörler ile yapılan hemen her insidens çalışmasında erkek cins lehine bir baskınlık söz konusudur [50,16]. Fransa'dan Trouillas ve ark. nın yaptığı bir çalışmada Glioblastoma multiforme için bu oran erkek lehine 1.66 olarak saptanmıştır [50]. Bizim çalışmamızda da erkek/kadın oranı 1.29 olarak literatür ile uyumludur. Cinsin prognoz üzerine etkisi çok üzerinde durulmayan bir durumdur ve genellikle yaşam süresini değiştirmedeği ifade edilir [29]. Çalışmamızda erkek cins hakimiyeti olmasına karşılık yaşam süresi kadın cinsde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha kısa idi. Erkek cins ortalama 3 ay daha uzun yaşamakta idi ($p=0,01$). Bu bulgu çok değişkenli analizde bile devam etmekte idi. Yine ASCO 2004 yılı yıllık toplantısında Gorlia ve ark. Erkek cins ile kötü prognoz arasında ilişki göstermişler ancak bu durumun serilerinde erkeklerde tümörün daha fazla multiple olması ile açıklamışlardır [38]. Yine erkek cins ile kötü prognoz arasında ilişki saptayan çalışmalar literatürde saptanmıştır [51,52]. Johns Hopkins hastanesinden Reavey-Cantwell ve ark.nın bir yayınında ise kadın cinsde anlamlı derecede yaşam süresinin daha kısa olduğu ifade edilmiştir [53]. Bizim serimizde de saptanan bu durumu açıklayacak bir neden saptayamadık.

Yaş: Hemen tüm literatürde ortak nokta malign glial tümörlü hastalarda yaşın en önemli prognostik faktör olduğudur [19,28-30,32,33,51,54,55]. Genç hastalarda yaşam süresi daha uzun olarak saptanmaktadır. Bizim çalışmamızda da yaş önemli bir prognostik göstergedir ($p=0,05$). Hastalarımızdaki yaş ortalaması 54 olup genel literatür ile uyum göstermektedir. Yaşlı nüfusda immun kompetansın düşük olması ve genel olarak da cerrahiye eklenen adjuvant tedaviye direnç gelişmesi muhtemel nedenler olarak sayılabilir.

Başvuru yakınması ve başvuruya kadar geçen süre: Olgularımızın yaklaşık 1/3'ü ilk yakınmadan sonra 2 ay içinde hastanemize başvurmuştu. Biri hariç tümünde ise bu süre 1 yılı aşmıyordu. Hastalarımızın %17'sinde epileptik nöbet saptanırken yarısından fazlasında KİBAS bulguları vardı. Genel literatürde belirtildiği gibi tümör tarafından oluşturulan volümetrik genişlemenin beyin kompensatuar mekanizmasını aşması ile oluşan baş ağrısı en sık semptom olarak ortaya çıkmaktadır [56]. 1-2 ay süre içinde hızlı nörolojik kötüleşme, agresif gidişli bir primer beyin tümörünü işaret ederken, 1 yılı aşkın süre ile oluşan ve nöbet öyküsünün tek yakınma olarak saptandığı hastalarda ise düşük grad astrositer tümörlerden sekonder gelişen GBM'i işaret eder ki bu da iyi prognostik olarak izlenmiştir [32,56-58]. Bizim çalışmamızda ise ne sürenin ne de klinik tablonun yaşam süresi üzerine etkisi saptanmadı.

Performans durumu: Çalışmamızda hastaların performansı Karnofsky performans Skalasına (KPS) göre ölçüldü. KPS'de 70 değeri "cut off" değeri olarak hastaların başkalarına bağımlılığını göstermektedir. Literatür çalışmaları çoğunlukla bu değeri sınır olarak ele alırken az sayıda çalışmada ise bu sınır 80 olarak alınmıştır. Değerlendirmeler genellikle pre ya da postoperatif olarak değerlendirilirken biz çalışmamızda hem operasyon öncesi hem de operasyon sonrası KPS kayıtlanmıştır. Hastalarımızın küçük bir kısmı postoperatif dönemde bağımlı yaşarken bu hastalarda yaşam süresinin anlamlı derecede kısa olduğu izlendi (p=0,005). Bu anlamlılık multivariate analizde de devam etmekte idi. Preoperatif performans skalasının ise prognoz üzerine etkisi yoktu. Genel literatürde de KPS'nin prognozu kötü yönde etkilediği yönde çok sayıda çalışma mevcuttur [19,29,37,39,40,52,59-62]. Malign astrositer tümörlü hastalarda primer ölüm nedeni herniasyon olmakla beraber, bağımlı olan hastalarda pulmoner emboli, infeksiyon gibi sekonder ölüm nedenlerinin de sık olacağı beklenmelidir.

Lokalizasyon: sesli ve sessiz beyin bölgelerinden kaynaklanan beyin tümörlerinde beklenen yaşam süresinin farklı olduğu ileri sürülmüştür. Sawaya ve arkadaşlarının yaptığı bir

çalışmada parenkimal tümör nedeni ile kraniotomi yapılan 400 hasta incelenmiş ve operasyon sonrası hastada tespit edilen yeni nörolojik defisit için en önemli risk faktörünün tümörün gradı olduğunu göstermiştir [63]. Bu nedendir ki sessiz beyin bölgelerinde daha agresif rezeksiyon gerçekleştirilir. Sesli beyin bölgelerinde ise sınırlı rezeksiyona gidilmektedir. Lacroix ve ark.'nın yaptığı ve yalnız GBM tanısı alan 416 hastayı içeren bir çalışmada ise sesli beyin bölgelerinin tutulmasının prognozu kötü yönde etkilediği univariate analizlerde gösterilmiş ancak bağımsız bir faktör olarak ortaya konulamamıştır [19]. Bizim çalışmamızda sesli ve sessiz beyin bölgelerini tutan malign astrositer tümörler için yaşam süresinde bir farklılık izlenmedi.

Radyolojik özellikler: Yaşam süresi üzerine iyi tanımlanmış klinik değişkenler yanında radyolojik özellikler de son dönemlerde sıklıkla prognostik olarak tanımlanmıştır. Glial tümörlü tüm hastalarda bugün için preoperatif MR çekimi yapıldığından radyolojik değerlendirmelerde MR bulguları kriter olarak alınmaktadır. MR incelemede tümörde kontrast tutulumu hastaların 46'sında (%95,6) saptanmış olup bu nedenle prognostik anlamlılık için istatistiksel çalışma yapılamamıştır. Tümör kitlesinin kontrast tutulumu göstermesi ve kontrast tutulum yoğunluğu, kan beyin bariyerinin yıkımını gösterir. Aynı zamanda patolojik neovaskülarizasyon ve endotelial proliferasyon oranı da kontrast tutulumu ile ilintilidir [64]. Bu nedenle kontrast tutulumunun kötü prognoz ile ilişkisi olması beklenebilir ve direkt tümör anjiogenezisi ile alakalıdır. Hammoud ve ark. GBM'de tümör nodülünün kontrast tutum oranının kötü prognostik olduğunu ortaya koymuştur [47]. Yine literatürde kontrast tutma paterni olarak halkasal kontrast tutumunun prognoz üzerine etkisi kötü olarak ortaya konulmuştur [44].

Malign astrositer tümörlerde MR'da tümör etrafında T2 ağırlıklı kesitlerde değişken miktarda hiperintens alan tespit edilir ki bu peritümöral ödem alanı olarak adlandırılır. Bu ödem miktarının volumüne göre sınıflandıran çalışmalarda, ödem miktarının azlığını gösteren düşük grad ödemli hastalarda prognozun daha iyi olduğu söylenmiştir. Lacroix ve arkadaşları

da bunu ortaya koymuştur [19]. Yaptığımız çalışmada ödem tüm olgularda değişken miktarlarda mevcut olarak saptanmış olmakla beraber bunun volumetrik incelemesi yapılmamış ve bu nedenle değerlendirmek mümkün olmamıştır.

Tümör büyüklüğünün çalışmamızda, yaşam süresi üzerine etkisi olmadığı gözlenmiştir ($p= 0,16$). Bu konudaki beklenti tümör volumünün yüksek olması ile klinik tablonun kötülüğü arasında ilinti olması dolayısı ile yaşam süresinin daha kısa olmasıdır. Ancak çalışmalar göstermiştir ki genellikle tümör volumü ile yaşam süresi arasında ilişki yoktur [19]. Bu hastalarda Karnofsky performans skalasının iyi prognostik olmasına karşılık tümör volumünün etkisi yoktu.

Orta hat şifti, tümör volüm ve ödem miktarı ile doğrudan ilişkili olarak meydana gelir ve kötü prognostik olarak tahmin edilir. Buna karşılık bu konuda literatür yetersizdir. Muacevic ve ark. orta hatta şift etkisi olan hastalarda cerrahi rezeksiyon sonrası hem yaşam süresinde hem de kaliteli yaşam süresinde iyileşme gözlemlemişlerdir [59]. Olgularımızın 33'ünde (%69) orta hatta şift vardı ve orta hat şifti ile yaşam süresi arasında ilişki gözlenmedi. Lacroix ve ark. kitle etkisi ile prognoz arasında ilişki saptamamış ancak Gamburg ve ark 2000 yılında orta hat şiftinin prognoz üzerine etkisini incelemiş ve 219 hastada şift mevcudiyetinde yaşam süresinin azaldığını göstermişlerdir. Bu olgularda şift varlığı olan %80 hastaya dekompresif tümör operasyonu uygulanmasına karşılık kötü prognostik özellik devam etmiştir [37].

Tedavi modalitesi: Malign astrositer tümörlü hastalarda, ilk beyin tümör cerrahisinden bu yana primer tedavi yöntemi cerrahidir. Mekanik olarak tümör hücre kitlesinin azaltılması hücre sayı azaltmakta en çabuk ve en etkili yöntemdir. Bu aynı zamanda, postoperatif dönemde radyoterapi veya kemoterapiye hassas hücre sayısında da artışa neden olur. Hoshino ve ark. nın bir çalışmasında basının ortadan kalkması ile tümör merkezinde ki hücrelerde kemoterapi ve radyoterapiye hassasiyet artmıştır [23]. Bu nedenler ile sitoredüksiyonun en az gerçekleştiği sterotaksik biopsi yapılan hastalarda beklenen yaşam

süresi daha azdır [29,38]. Çalışmamızda da sterotaksi yapılan hastalarda yaşam süresi, konvansiyonel cerrahi yapılanlara göre anlamlı derecede daha azdır (p=0,004). Malign astrositer tümörlerde, cerrahiye bağlı morbidite % 5-10, morbidite ise %2-3 dolayındadır. Mikronöroşirürjikal tekniklerin gündeme gelmesi ile mortalite ve morbidite oranları düşürülmektedir. Malign astrositer tümörlerde hemen her zaman cerrahi sonrası yaşam kalitesi ve performans durumu da artmaktadır. Sterotaktik cerrahi ile biyopsi elde edilmesinde ise morbidite %3 ve mortalite ise %1'in altındadır. Buna karşılık olarak da serimizde sterotaksik biyopsi yapılan hastalarda yaşam süresi ortalama 3,6 ay iken cerrahi rezeksiyon yapılan hastalarda ise 7,95 aydı.

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 riskini taşır [63]. Bu nedenle sesli beyin bölgelerinde daha çok sınırlı rezeksiyon ya da biyopsiye başvurulurken, sessiz beyin bölgelerinde radikal cerrahiye başvurulabilmektedir. Çalışmamızda sesli ve sessiz beyin bölgelerinden kaynaklanan tümörlü hastaların prognozları açısından farklılık yoktu. Literatürde de saptanan yaşam süresi farklılığının cerrahi rezeksiyon miktarı üzerinden etki ettiği ve bağımsız bir faktör olmadığı izlenmiştir [19]. Rezeksiyon yapılan tümör miktarının kesin radyolojik ölçümler ile tespit edildiği en büyük çalışma Lacroix tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada %89 luk tümör çıkarımı ile yaşam süresinin uzadığı, %98 lik tümör çıkarımı ile de bağımsız olarak yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir [19]. Buchner, rezeksiyon miktarının en önemli bağımsız prognostik faktör olduğunu ortaya koymuştur [36]. Gorlia ise yaş ile birlikte en önemli ikinci prognostik faktör olarak rezeksiyon miktarını saptamıştır [38]. Benzer bulgular çok sayıda literatürde yayınlanmıştır [51,61,65-67]. Biz, çalışmamızda rezeksiyon miktarı ile prognoz arasında bir ilişkiyi tek yönlü analizde saptamakla birlikte bu etki çok yönlü analizde kaybolmakta idi.

Çalışmamızda 31 hastada (%64.4) yapılan cerrahi tedaviye ek olarak radyoterapi uygulanmıştır. Çalışmaya aldığımız hiçbir hastaya kemoterapi ya da brakiterapi yapılmamıştır. Univariante analizlerde tedavisine radyoterapi eklenen hastalarda, sadece cerrahi uygulanan hastalara göre yaşam süresinde uzama saptanmıştır (sırası ile 8,9 ay ve 5,9 ay). Aslında invitro çalışmalarda astrositer tümörlerin diğer beyin tümörlerine göre en radyorezistans tümör tipi olduğunu ortaya koymuştur. Bununla beraber geniş hasta serileri ile yapılan çalışmalarda bu bulgu ile beklenmedik şekilde, cerrahi tedaviye eklenen radyoterapinin en az 5 aylık bir ek yaşam sağladığı izlenmiştir ki çalışmamız da bu bilgiyi desteklemektedir. Salcman 1561 hastayı derlediği serisinde yalnız cerrahi uygulanan hastalarda yaşam süresi ortalama 4 ay, radyoterapi eklendiğinde ise 9 ay dolayında idi [33]. Çok merkezli bir çalışma olan Beyin Tümör Çalışma Grubunun 1978 yılındaki yayınında da yalnız başına cerrahi uygulanan hastalarda yaşam süresi 17 hafta iken radyoterapi eklendiğinde 37,5 haftaya uzamakta idi [31]. Hatta denilebilir ki 1 yılın üzerine çıkan son yıllardaki malign astrositer tümörlerde yaşam süresinin nedeni tedaviye artık çoğu merkezde rutin olarak eklenen radyoterapidir. 1998'de Wood ve arkadaşlarının radyoterapi sırasında yapılan tümör radyolojik volüm değişikliğinin kuvvetli prognostik faktör olduğunu göstermişlerdir. Eğer radyoterapi sırasında tümör boyutlarında artış izlenirse bunun çok kötü bir prognoz göstergesi olduğu ortaya konmuştur [68].

Giderek yaygınlaşan ve gelişmiş ülkelerde seçenek olarak sunulan brakiterapi gibi spesifik radyoterapi ile bu sürenin daha da uzayabileceği tahmin edilebilir.

Çalışmamızda saptadığımız radyoterapinin yaşam süresini uzattığına ilişkin bulgu her ne kadar çok yönlü çalışmada ortadan kalkıyorsa da, biz her malign astrositer tümörlü hastalarda radyoterapinin rutin kullanıma girmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızda gözlemlendiği üzere hastaların bir kısmında mutlak fatal giden bir hastalık olduğu göz önünde tutularak yapılması önerilmeyen radyoterapinin, rutin kullanıma girmesi gereklidir.

Reoperasyon: Çalışmamızda reopere edilen hastalarda yaşam süresinde yaklaşık 3 aylık bir uzama olduğunu gözlemledik ($p=0,05$). Tek yönlü analizlerde istatistiksel olarak anlamlı olan bu durum, multivariate analizlerde anlamını yitirmekte idi. Ancak ortalama yaşam süresinin 8 ay dolayında olduğu bu çalışmada 3 aylık bir ek yaşamın önemli olduğunu ve özellikle genç, ek hastalığı olmayan, genel durumu iyi olan hastalarda en azından bir kez daha operasyonun düşünülmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Ancak bihemisferik yayılımı olan, genel durumu kötü olan ve yaşı ileri olan hastalarda genel beklenti düşük olacağından reoperasyon önerilmemelidir.

Modern beyin cerrahisinde, nüks eden malign astrositer tümörlerde önde gelen iki yaklaşım mevcuttur. Halen çoğu merkezde öngörülen birinci yaklaşım reoperasyon iken az bir kısım merkezde ise brakiterapi uygulanmaktadır. Kimi çalışmalar reoperasyon ile ek 9 aylık bir yaşam süresi sağlanabileceğini göstermektedir [69]. Barker de ilk yıl içinde olguların %15, ikinci yıl içinde %31'ine en az ikinci bir operasyon uyguladıklarını belirtmiştir. Yeniden opere edilen hastalarda hem klinik deneyim hem de istatistiksel olarak yaşam süresinin anlamlı derecede uzadığını belirtmişlerdir. Yine opere edilen hastaların yaklaşık 1/3'ünde de performansın iyileştiğini ispatlamışlardır [70].

Ki-67 (MIB I) proliferasyon indeksi: Çalışmamızda Ki-67 (MIB I) proliferasyon indeksi %8-50 arasında değişmekte olup ortalaması %23 olarak saptanmıştır. Değişik cut-off değerleri ile yapılan incelemeler ile prognostik bir değer saptanamamıştır. Eskiden prognostik değerler olarak klinik ve radyolojik veriler baz alınırken son yıllarda ilgi moleküler genetik ve moleküler biyoloji üzerine yoğunlaşmıştır. Bir mitotik aktivite göstergesi olarak proliferasyon indekslerinin prognoz ile ilişkisi olabileceği literatürde gerek beyin tümörleri gerekse diğer onkolojik hastalıklar için varsayılmıştır. Ki-67 (MIB I) proliferasyon indeksi de AgNOR ile birlikte halen en çok üzerinde çalışılanlardır. MIB I indeks kullanıma girmesi ve parafin kesitlerde kolay kullanılabilir olması ile en yaygın kullanılan proliferasyon göstergesi olarak nöropatoloji pratiğinde yerini almıştır. MIB I antikoru Ki-67 epitopuna karşı gelişen

antikorlardır. Ki-67 nonhiston nükleer proteini hücrenin proliferasyona uğradığı G₁, S, G₂ fazlarında ortaya çıkarken sessiz G₀ fazında ise saptanamaz. MIB I aktivitesinin WHO tümör grad sistemi ile belirgin korelasyon gösterdiği daha önceki çalışmalarda izlenmiştir [71-76]. Özellikle düşük grad glial tümörlerde prognostik özellik taşıması açısından daha çok üzerinde durulmuş ve literatürde çeşitli araştırmacılar tarafından Ki-67 MIB I indeksinin rekürrens ve prognoz ile uyumlu olduğu izlenmiştir [72,77,78]. Buna karşılık Cunnigham ve Hilton da yaptıkları çalışmalarda MIB I indeksinin astrositer tümörlerde yaşam süresini tahmin etmede etkili olmadığını saptamışlardır [79,80]. Ancak genel olarak astrositer tümörlerde grad ile uyumluluk gösterse de Ki-67 indeksi spesifik GBM vakaları arasında belirgin varyasyon gösterir. Dahası aynı hastadaki örnekler arasında dahi farklılık gösterebilir. Kern yaptığı bir çalışmada GBM tümör hücreleri ve tümör içi mikrovasküler hücrelerde ayrı ayrı Ki-67 hesaplayarak prognoz ile ilişkilerini araştırarak aynı tümör içinde farklı hücre tipleri arasındaki Ki-67 farklılığını göstermiştir. Bu çalışmada tümörde prognoz ile ilişki izlenirken mikrovasküler hücrelerin indeksi ile prognoz arasında ise ilişki izlenmemişlerdir [81]. Bouvier-Labit de 1998'de sadece GBMleri aldığı seride yine Ki-67 boyamasının prognostik değeri olmadığını vurgulamıştır [82].

Ki-67 proliferasyon indeksinin tek olarak araştırıldığı çalışmalar yanında genetik, patolojik morfolojik ya da yine moleküler biyolojik diğer markerler ile birlikteliği ve prognoz ile korelasyonu da çalışılmıştır. Nafe ve ark. Ki-67 ile pozitif boyanan hücre nükleer şekil değişikliklerinin yüksek grad glial tümörlerin spektroskopik değerleri ile birliktelik gösterdiğini izlemişlerdir [83]. Aynı şekilde bu hücrelerde şekil değişiklikleri prognoz ile de ilişkili olabilmektedir [84]. Bir tümör supressör gen olan Anneksin 7 ekspresyonunun MIB I indeksinden daha prognostik olduğu bir çalışmada gösterilmiştir [28]. Yine parafin kesitlerde teknik olarak kolay bakılabilir bir parametre olarak bu konuda daha kanıtlar gerekmektedir. Moleküler biyolojik ve genetik değerler olarak DNA topoizomeras II indeksi, Msh2

ekspresyonu, p27 ekspresyonu, proliferen olan hücre nükleer antijeni (PCNA), apoptotik indeks, kromozom 10q supresör gen, prognostik değeri araştırılan faktörlerdir [85-91].

Halen tartışmalı olan ve üzerinde fikir birliği oluşmamış olan Ki-67 ile yaşam süresi arasındaki ilişki, çalışmamızda saptanamamıştır. Çalışmamız bu yönde bulguların saptandığı kısıtlı sayıdaki literatür bilgisini desteklemektedir [28,89,92]. Literatür bilgileri derlendiğinde ise genel kanı çalışmamızda saptayamadığımız Ki-67 ile kötü prognoz arasında birliktelik olduğudur [53,93-99]. Özellikle diğer moleküler genetik ve biyolojik markerler ile birlikte geniş ve spesifik malign astrositer tümörlü hasta grubunda, multivariate analizler ile yeni araştırmalar yapılmasına ihtiyaç duyulduğunu düşünmekteyiz.

SONUÇ

Sadece malign astrositer tümörlü hastalar ile yapılan spesifik bir grubu içeren çalışmamızda ortalama yaşam süresi 7,5 ay olarak hesaplandı. Multivariate analizler ile faktörlerin birbirleri üzerindeki etkisi kaldırıldığında kadın cinsde erkeklere göre ($p=0,05$), ileri yaşlı hastalarda ($p=0,05$), sterotaksi uygulanan hastalarda cerrahi rezeksiyon yapılan hastalara oranla ($p=0,006$) yaşam süresi anlamlı şekilde kısa idi.

Tüm literatürde en önemli prognostik gösterge olan yaş bizim çalışmamızda da anlamlı bir faktörken, cerrahi rezeksiyonun sterotaksiye oranla belirgin iyi prognozlu olması da literatürle uyumlu olarak çalışmamızda saptandı.

Son zamanlarda kötü prognostik olarak sıklıkla literatürde yer alan patolojik bir gösterge olan Ki-67 (MIB I) proliferasyon indeksi, çalışmamızda prognostik bir değer kazanmamıştır. Son yıllarda malign astrositer tümörlerin prognozu ile alakalı olarak ilgi moleküler biyolojik ve genetik faktörler üzerine yoğunlaşmıştır. Bu markerlerin birlikte değerlendirildiği ve klinik göstergelerin de katıldığı bir çalışmanın, malign astrositer tümörlü bir hasta ile karşılaşıldığında yaşam süresinin önceden tahmin edilebilmesine katkıda bulunacağı söylenebilir.

ÖZET

Beyin tümörleri, tüm hastalıklar içinde en dramatik türlerden birini oluşturmaktadır. Santral sinir sistemi tümörleri yeni tanı konulan tüm malinitelerin %2'sini oluştururken çocukluk çağı malinitelerinin ise %20'sini oluştururlar. Erişkin yaş grubundaki en sık primer beyin tümörü ise Glioblastoma multiformedir. Sadece erişkin yaş grubu ele alınınca primer beyin tümörlerinin hemen hemen yarısından fazlasını GBM oluşturur.

Diffuz tipteki astrositolar artan anaplazi oranına göre sınıflandırılırlar. WHO grad sistemine göre; WHO grad III (anoplastik astrositom) ve WHO grad IV (Glioblastoma multiforme) birlikte malign astrositolar olarak tanımlanırlar. Her zaman fatal seyirli bir hastalık olarak, tüm modern tedavi modalitelerine karşın ortalama beklenen yaşam süresi konvansiyonel cerrahi ve radyoterapi sonrası 1 yıl civarındadır. Buna karşılık bazı hastalarda median yaşam süresinin uzun bazılarında ise daha kısa olmasının altında yatan nedenlerin araştırılması ve yaşam süresi üzerine etki eden faktörlerin ortaya konulması, bu fatal seyirli hastalığın doğasını ve biyolojik davranışının anlaşılmasını sağlamaya hizmet edecektir.

1998 Ocak- Mart 2004 tarihleri arasında Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları hastanesi 2. Nöroşirurji Kliniğinde cerrahi olarak tedavi edilen ve tüm klinik, cerrahi, radyolojik ve patolojik tetkiklerine ulaşılabilen 48 malign astrositer tümörlü hasta retrospektif olarak

değerlendirildi. Tüm hastalarda yaşam süresi kayıtlanarak; hastanın yaşı, cinsi, klinik tablosu, klinik yakınmaların süresi, cerrahi öncesi ve sonrası Karnofsky performans skalası, tümör lokalizasyonu, tümör radyolojik özellikleri, cerrahi rezeksiyon miktarı, uygulanan tedavi modalitesi, reoperasyon uygulanması, patolojik olarak Ki-67 proliferasyon indeksinin ayrı ayrı ve multivariate analizler ile yaşam süresi üzerine etkisi araştırıldı.

Çalışmamızda ortalama yaşam süresi 7,5 ay olarak hesaplanmıştır. Univariante analizler ile kadın cinsde, ileri yaşlı hastalarda, cerrahi uygulanmayıp yalnız sterotaksi uygulanan hastalarda, rezeksiyonun geniş yapıldığı hastalarda, radyoterapinin cerrahiye eklendiği hastalarda, hastaneden çıkış sırasında Karnofsky Performans Skalası 70 üzerinde olan ve reoperasyon uygulanan hastalarda yaşam süresinin kısa olduğu tespit edildi. Multivariate analizler ile bu faktörlerin birbirleri üzerindeki etkisi kaldırıldığında ise kadın cinsde erkeklere göre ($p=0,05$), ileri yaşlı hastalarda ($p=0,05$), sterotaksi uygulanan hastalarda cerrahi rezeksiyon yapılan hastalara oranla ($p=0,006$) yaşam süresi anlamlı şekilde kısa idi.

Tüm literatürde en önemli prognostik gösterge olan yaş bizim çalışmamızda da anlamlı bir faktördü. Cerrahi rezeksiyonun sterotaksiye oranla belirgin iyi prognozlu olması da literatürle uyumlu olarak çalışmamızda da saptandı.

Son zamanlarda kötü prognostik olarak sıklıkla literatürde yer alan moleküler biyolojik markerlerden Ki-67 (MIB I) proliferasyon indeksi, çalışmamızda prognostik bir değer kazanmamıştır.

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. Dumas-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, Wigle DT. 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, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, Lang FF, McCutcheon IE, Hassenbusch SJ, Holland E, Hess K, Michael C, Miller D, Sawaya RJ. 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, Menegoz F, Grosclaude P, Daures JP, Henry-Amar M, Raverdy N, Schaffer P, Poisson M, Delattre JY. Descriptive epidemiology of cerebral gliomas in France. *Cancer.* 1997 Mar 15;79(6):1195-202.
21. James CD, Carlbom E, Dumanski JP, Hansen M, Nordenskjold M, Collins VP, Cavenee WK. Clonal genomic alterations in glioma malignancy stages. *Cancer Res.* 1988 Oct 1;48(19):5546-51.
22. James CD, Carlbom 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 high-grade 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. Salzman M. The value of cytoreductive surgery. *Clin Neurosurg*. 1994;41:464-88.
28. Hung KS, Hwang SL. Prognostic significance of annexin VII expression in glioblastomas multiforme in humans. *J Neurosurg*. 2003 Nov;99(5):886-92.
29. 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.
30. Fazeny-Dorner B, Wenzel C, Veitl M, Piribauer M, Rossler K, Dieckmann K, Ungersbock K, Marosi C. Survival and prognostic factors of patients with unresectable glioblastoma multiforme. *Anticancer Drugs*. 2003 Apr;14(4):305-12.
31. Walker MD, Alexander E Jr, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS Jr, Mealey J Jr, Norrell HA, Owens G, Ransohoff J, Wilson CB, Gehan EA, Strike TA. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg*. 1978 Sep;49(3):333-43.
32. Walker MD, Green SB, Byar DP, Alexander E Jr, Batzdorf U, Brooks WH, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS Jr, Mealey J Jr, Owens G, Ransohoff J 2nd, Robertson JT, Shapiro WR, Smith KR Jr, Wilson CB, Strike TA. 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.
33. Salzman M. Survival in glioblastoma: historical perspective. *Neurosurgery*. 1980 Nov;7(5):435-9.
34. Lutterbach J, Sauerbrei W, Guttenberger R. Multivariate analysis of prognostic factors in patients with glioblastoma. *Strahlenther Onkol*. 2003 Jan;179(1):8-15.
35. Salzman M. Epidemiology and factors affecting survival. In Apuzzo MLJ (ed.) *Malignant cerebral Glioma*. Park Ridge, IL; American association Neurological Surgeons; pp 95-109.
36. Buckner JC. Factors influencing survival in high-grade gliomas. *Semin Oncol*. 2003 Dec;30(6 Suppl 19):10-4.
37. Gambia ES, Regine WF, Patchell RA, Strottmann JM, Mohiuddin M, Young AB. 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
38. 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) Group 40th ASCO Annual Meeting. New Orleans, LA. June 5-8, 2004. Abstract No.9599 (Clinical Study)

39. Kathleen R. Lamborn, Susan M. Chang, Michael D. Prados. Prognostic factors for survival of patients with glioblastoma: Recursive partitioning analysis. *Neuro-Oncology*, Vol. 6, No. 3, July 2004, 227 -- 235. (Retrospective Study, Abstract & Notes)
40. Scott JN, Rewcastle NB, Brasher PM, Fulton D, MacKinnon JA, Hamilton M, Cairncross JG, Forsyth P. Which glioblastoma multiforme patient will become a long-term survivor? A population-based study. *Ann Neurol*. 1999 Aug;46(2):183-8
41. Burger PC, Green SB. Patient age, histologic features, and length of survival in patients with glioblastoma multiforme. *Cancer*. 1987 May 1;59(9):1617-25.
42. Kim TS, Halliday AL, Hedley-Whyte ET, Convery K. Correlates of survival and the Daumas-Duport grading system for astrocytomas. *J Neurosurg*. 1991 Jan;74(1):27-37.
43. Scott JN, Rewcastle NB, Brasher PM, Fulton D, Hagen NA, MacKinnon JA, Sutherland G, Cairncross JG, Forsyth P. Long-term glioblastoma multiforme survivors: a population-based study. *Can J Neurol Sci*. 1998 Aug;25(3):197-201.
44. Tortosa A, Vinolas N, Villa S, Verger E, Gil JM, Brell M, Caral L, Pujol T, Acebes JJ, Ribalta T, Ferrer I, Graus F. Prognostic implication of clinical, radiologic, and pathologic features in patients with anaplastic gliomas. *Cancer*. 2003 Feb 15;97(4):1063-71.
45. Gehan EA, Walker MD. Prognostic factors for patients with brain tumors. *Natl Cancer Inst Monogr*. 1977 Dec;46:189-95.
46. Gilbert H, Kagan AR, Cassidy F, Wagner J, Fuchs K, Fox D, Macri I, Gilbert D, Rao A, Nussbaum H, Forsythe A, Eder J, Latino F, Youleles L, Chan P, Hintz BL. Glioblastoma multiforme is not a uniform disease! *Cancer Clin Trials*. 1981;4(1):87-9.
47. Hammoud MA, Sawaya R, Shi W, Thall PF, Leeds NE. Prognostic significance of preoperative MRI scans in glioblastoma multiforme. *J Neurooncol*. 1996 Jan;27(1):65-73.
48. Harsh GR 4th, Levin VA, Gutin PH, Seager M, Silver P, Wilson CB. Reoperation for recurrent glioblastoma and anaplastic astrocytoma. *Neurosurgery*. 1987 Nov;21(5):615-21.

49. Ammirati M, Galicich JH, Arbit E: Reoperation in the treatment of recurrent intracranial malignant gliomas. *Neurosurgery* 21:607-614, 1987
50. 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.
51. Hirano H, Asakura T, Yokoyama S, Kadota K, Kasamo S, Okahara K, Hirakawa W, Niuro M, Nakamura K, Nakayama M, Yamasaki I. 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.
52. Jeremic B, Milicic B, Grujicic D, Dagovic A, Aleksandrovic J, Nikolic N. Clinical prognostic factors in patients with malignant glioma treated with combined modality approach. *Am J Clin Oncol*. 2004 Apr;27(2):195-204.
53. Reavey-Cantwell JF, Haroun RI, Zahurak M, Clatterbuck RE, Parker RJ, Mehta R, Fruehauf JP, Brem H. 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.
54. Santi M, Mena H, Wong K, Koeller K, Olsen C, Rushing EJ. Spinal cord malignant astrocytomas. Clinicopathologic features in 36 cases. *Cancer*. 2003 Aug 1;98(3):554-61
55. Davis FG, Freels S, 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.
56. 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.
57. Roth JG, Elvidge AR. Glioblastoma multiforme: a clinical survey. *J Neurosurg*. 1960 Jul;17:736-50.
58. A Report of the Medical Research Council Brain Tumour Working Party. Prognostic factors for high-grade malignant glioma: development of a prognostic index. *J Neurooncol*. 1990 Aug;9(1):47-55.

59. 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.
60. WJ Curran Jr, CB Scott, J Horton, JS Nelson, AS Weinstein, AJ Fischbach, CH Chang, M Rotman, SO Asbell and RE Krisch. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials
Journal Of The National Cancer Institute, Volume 85, Issue 9 : May 5, 1993, 704-710.
61. Shinojima N, Kochi M, Hamada J, Nakamura H, Yano S, Makino K, Tsuiki H, Tada K, Kuratsu J, Ishimaru Y, Ushio Y. 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.
62. Sawaya R. Extent of resection in malignant gliomas: a critical summary.
J Neurooncol. 1999 May;42(3):303-5.
63. 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.
64. Earnest F 4th, Kelly PJ, Scheithauer BW, Kall BA, Cascino TL, Ehman RL, Forbes GS, Axley PL. Cerebral astrocytomas: histopathologic correlation of MR and CT contrast enhancement with stereotactic biopsy. Radiology 1988 Mar;166(3):823-7.
65. Patwardhan RV, Shorter C, Willis BK, Reddy P, Smith D, Caldito GC, Nanda A. Survival trends in elderly patients with glioblastoma multiforme: resective surgery, radiation, and chemotherapy. Surg Neurol. 2004 Sep;62(3):207-13; discussion 214-5.
66. Ammirati M, Vick N, Liao YL, Ciric I, Mikhael M. Effect of the extent of surgical resection on survival and quality of life in patients with supratentorial glioblastomas and anaplastic astrocytomas. Neurosurgery. 1987 Aug;21(2):201-6.
67. Barker FG 2nd, Chang SM, Larson DA, Sneed PK, Wara WM, Wilson CB, Prados MD. Age and radiation response in glioblastoma multiforme. Neurosurgery. 2001 Dec;49(6):1288-97; discussion 1297-8.
68. Wood JR, Green SB, Shapiro WR. The prognostic importance of tumor size in malignant gliomas: a computed tomographic scan study by the Brain Tumor Cooperative Group. J Clin Oncol. 1988 Feb;6(2):338-43.
69. Salzman M. The value of cytoreductive surgery. Clin Neurosurg. 1994;41:464-88.

70. Barker FG 2nd, Chang SM, Gutin PH, Malec MK, McDermott MW, Prados MD, Wilson CB. Survival and functional status after resection of recurrent glioblastoma multiforme Neurosurgery. 1998 Apr;42(4):709-20; discussion 720-3
71. Ellison DW, Steart PV, Bateman AC, Pickering RM, Palmer JD, Weller RO. Prognostic indicators in a range of astrocytic tumours: an immunohistochemical study with Ki-67 and p53 antibodies. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1995 Oct;59(4):413-9.
72. Giannini C, Scheithauer BW, Burger PC, Christensen MR, Wollan PC, Sebo TJ, Forsyth PA, Hayostek CJ. Cellular proliferation in pilocytic and diffuse astrocytomas. J Neuropathol Exp Neurol. 1999 Jan;58(1):46-53.
73. Karamitopoulou E, Perentes E, Diamantis I, Maraziotis T. Ki-67 immunoreactivity in human central nervous system tumors: a study with MIB 1 monoclonal antibody on archival material. Acta Neuropathol (Berl). 1994;87(1):47-54.
74. Yoshimura J, Onda K, Tanaka R, Takahashi H. Clinicopathological study of diffuse type brainstem gliomas: analysis of 40 autopsy cases. Neurol Med Chir (Tokyo). 2003 Aug;43(8):375-82; discussion 382.
75. Torp SH. Diagnostic and prognostic role of Ki67 immunostaining in human astrocytomas using four different antibodies. Clin Neuropathol 2002 Nov-Dec;21(6): 252-7
76. Fazekas I, Kerekes E, Hegedus B, Nyary I. Identification of gliomas by morphological and immunocytochemical analysis in cell cultures. Ideggyogy Sz. 2002 May 20;55(5-6):173-9.
77. Hoshi M, Yoshida K, Shimazaki K, Sasaki H, Otani M, Kawase T. Correlation between MIB-1 staining indices and recurrence in low-grade astrocytomas. Brain Tumor Pathol. 1997;14(1):47-51.
78. Nishizaki T, Orita T, Kajiwara K, Ikeda N, Ohshita N, Nakayama H, Furutani Y, Ikeyama Y, Akimura T, Kamiryo T, et al. Correlation of in vitro bromodeoxyuridine labeling index and DNA aneuploidy with survival or recurrence in brain-tumor patients. J Neurosurg. 1990 Sep;73(3):396-400
79. Hilton DA, Love S, Barber R, Ellison D, Sandeman DR. 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 Apr;42(4):724-9.
80. Cunningham JM, Kimmel DW, Scheithauer BW, O'Fallon JR, Novotny PJ, Jenkins RB. Analysis of proliferation markers and p53 expression in gliomas of astrocytic origin: relationships and prognostic value. J Neurosurg. 1997 Jan;86(1):121-30.

81. Kern MA, Feisel KD, Friese M, Ernestus RI, Schroder R. Proliferative activity of microvascular cells in glioblastomas does not correlate with time to recurrence. *J Neurooncol.* 2003 May;63(1):9-13.
82. Bouvier-Labit C, Chinot O, Ochi C, Gambarelli D, Dufour H, Figarella-Branger D. Prognostic significance of Ki67, p53 and epidermal growth factor receptor immunostaining in human glioblastomas. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 1998 Oct;24(5):381-8.
83. Nafe R, Herminghaus S, Raab P, Wagner S, Pilatus U, Schlote W, Zanella F, Lanfermann H. Correlation between preoperative magnetic resonance spectroscopic data on high grade gliomas and morphology of Ki-67-positive tumor cell nuclei. *Anal Quant Cytol Histol.* 2003 Jun;25(3):131-8.
84. Nafe R, Franz K, Schlote W, Schneider B. Quantitative investigation of nuclear morphology in glioblastomas and its relation to survival time. *Clin Neuropathol.* 2003 May-Jun;22(3):129-36.
85. Ho DM, Hsu CY, Ting LT, Chiang H. MIB-1 and DNA topoisomerase II alpha could be helpful for predicting long-term survival of patients with glioblastoma. *Am J Clin Pathol.* 2003 May;119(5):715-22.
86. Stark AM, Hugo HH, Witzel P, Mihajlovic Z, Mehdorn HM. Age-related expression of p53, Mdm2, EGFR and Msh2 in glioblastoma multiforme. *Zentralbl Neurochir.* 2003;64(1):30-6.
87. Kirla RM, Haapasalo HK, Kalimo H, Salminen EK. Low expression of p27 indicates a poor prognosis in patients with high-grade astrocytomas. *Cancer.* 2003 Feb 1;97(3):644-8.
88. Kayaselcuk F, Zorludemir S, Gumurduhu D, Zeren H, Erman T. PCNA and Ki-67 in central nervous system tumors: correlation with the histological type and grade. *Neurooncol.* 2002 Apr;57(2):115-21.
89. Kuriyama H, Lamborn KR, O'Fallon JR, Iturria N, Sebo T, Schaefer PL, Scheithauer BW, Buckner JC, Kuriyama N, Jenkins RB, Israel MA. Prognostic significance of an apoptotic index and apoptosis/proliferation ratio for patients with high-grade astrocytomas. *Neuro-oncol.* 2002 Jul;4(3):179-86.
90. Terada K, Tamiya T, Daido S, Kambara H, Tanaka H, Ono Y, Matsumoto K, Ito S, Ouchida M, Ohmoto T, Shimizu K. Prognostic value of loss of heterozygosity around three candidate tumor suppressor genes on chromosome 10q in astrocytomas. *J Neurooncol.* 2002 Jun;58(2):107-14.

91. Fuse T, Tanikawa M, Nakanishi M, Ikeda K, Tada T, Inagaki H, Asai K, Kato T, Yamada K. p27Kip1 expression by contact inhibition as a prognostic index of human glioma. *J Neurochem*. 2000 Apr;74(4):1393-9.
92. Khoshyomn S, Lew S, DeMattia J, Singer EB, Penar PL. Brain tumor invasion rate measured in vitro does not correlate with Ki-67 expression. *J Neurooncol*. 1999;45(2):111-6.
93. A. K. Choucair, W. Seiferheld, C. Ford, J. Hansen, B. Dabbas, C. Schultz, A. Schulsinger, M. Mehta, W. Curran. Long term survivors with glioblastoma multiforme (GBM) treated on RTOG protocols with irradiation and nitrosurea have higher initial expression of Ki-67 40th ASCO Annual Meeting. New Orleans, LA. June 5-8, 2004.
94. Mastronardi L, Guiducci A, Puzilli F, Ruggeri A. Relationship between Ki-67 labeling index and survival in high-grade glioma patients treated after surgery with tamoxifen. *J Neurosurg Sci*. 1999 Dec;43(4):263-70.
95. Kirla R, Salminen E, Huhtala S, Nuutinen J, Talve L, Haapasalo H, Kalim H. Prognostic value of the expression of tumor suppressor genes p53, p21, p16 and prb, and Ki-67 labelling in high grade astrocytomas treated with radiotherapy. *J Neurooncol*. 2000;46(1):71-80.
96. Ralte AM, Sharma MC, Karak AK, Mehta VS, Sarkar C. Clinicopathological features, MIB-1 labeling index and apoptotic index in recurrent astrocytic tumors. *Pathol Oncol Res*. 2001;7(4):267-78.
97. Bredel M, Piribauer M, Marosi C, Birner P, Gatterbauer B, Fischer I, Strobel T, Rössler K, Budka H, Hainfellner JA. High expression of DNA topoisomerase IIalpha and Ki-67 antigen is associated with prolonged survival in glioblastoma patients. *Eur J Cancer*. 2002 Jul;38(10):1343-7.
98. Pollack IF, Hamilton RL, Burnham J, Holmes EJ, Finkelstein SD, Sposto R, Yates AJ, Boyett JM, Finlay JL. Impact of proliferation index on outcome in childhood malignant gliomas: results in a multi-institutional cohort. *Neurosurgery*. 2002 Jun;50(6):1238-44; discussion 1244-5.
99. Schroder R, Feisel KD, Ernestus RI. Ki-67 labeling is correlated with the time to recurrence in primary glioblastomas. *J Neurooncol*. 2002 Jan;56(2):127-32.

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir
Hastalıkları Eğitim ve Araştırma
Hastanesi
2. Nöroşirurji Kliniği
Klinik Şefi: Op. Dr. Halil Toplamaoğlu

MALİGN ASTROSİTER TÜMÖRLÜ HASTALARDA YAŞAM
SÜRESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER VE Ki-67 (MIB 1)
PROLİFERASYON İNDEKSİNİN PROGNOZ ÜZERİNE
ETKİSİ

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Bekir TUĞCU

İstanbul – 2004

Asistanlık eğitimim süresince gerek tıbbi gerekse hayata dair eşsiz bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, başta ilk klinik şefim Sayın Op. Dr. Zeki Oral'a (emeklilik hayatında da huzur dileği ile),

Bilgi ve becerilerinden faydalandığım, klinik şefi Sayın Op. Dr. Halil Toplamaoğlu'na, I. Klinik şefi Sayın Doç. Dr. Murat Taşkın'a, II. Klinik Şef Muavini Sayın Op. Dr. Semih Bilgiç'e, Klinik başasistan ve uzmanları; Sayın Op. Dr. Bülent Karakaya'ya, Sayın Op. Dr. Bülent Timur Demirgil'e, Sayın Op. Dr. Ümit Kekoğlu'na, Sayın Op. Dr. Müslüm Güneş'e, Sayın Op. Dr. Ali Kemal Güler'e,

Tez konusunun belirlenmesi ve gerçekleşmesi sırasında yardım ve destek sağlayan tez danışmanım Sayın Op. Dr. Lütfü Şinasi Postalıcı'ya,

Bu tezin gerçekleştirilmesi sırasında, nöropatoloji konusunda büyük yardım ve desteğini gördüğüm Sayın Prof. Dr. Çiçek Bayındır ve İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöropatoloji laboratuvarı çalışanlarına,

Klinikte buldukları süre içinde bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan Sayın Op. Dr. Bülent Arslan, Sayın Op. Dr. İbrahim Tutkan, Sayın Op. Dr. Gülay Bozkurt'a,

İyi bir nörolojik temel ile nöroşirurji ihtisasına başlamamı sağlayan, hayata bakış açımı değiştiren İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nın şimdi emekli olmuş ve halen aktif çalışan tüm öğretim üyelerine,

Bir çatı altında aynı zaman dilimini paylaştığım ve birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım sevgili asistan arkadaşlarıma,

Kliniğimizin tüm hemşire, sekreter ve görevlilerine,

Beni yetiştiren sevgili annem ve babama,

Ve,

Herzaman olduğu gibi tezim sırasında da hep desteğini bulduğum sevgili eşim Deniz'e,

Tezin kaleme döküldüğü aşamadaki tüm engellemelerine karşılık, neşe kaynağım kızım Eylül Su'ya

SONSUZ TEŞEKKÜRLER.

