

T. C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**RADYOTERAPİ UYGULANAN GLİAL TÜMÖRLÜ HASTALARDA
YAŞAM KALİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

Dr. Çağdaş YAVAŞ

Ankara, 2009

T. C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**RADYOTERAPİ UYGULANAN GLİAL TÜMÖRLÜ HASTALARDA
YAŞAM KALİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

Dr. Çağdaş YAVAŞ

Danışman öğretim üyesi
Prof. Dr. Faruk ZORLU

Ankara, 2009

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tezimin her aşamasında engin tecrübe ve desteğini benden esirgemeyen tez hocam, Sayın Prof. Dr. Faruk ZORLU'ya en içten teşekkürlerimi sunarım.

Başta hocam merhume Sayın Prof. Dr. İ. Lale ATAHAN olmak üzere, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. Fadıl AKYOL, Sayın Prof. Dr. Murat GÜRKAYNAK, Sayın Prof. Dr. Ferah YILDIZ, Sayın Prof. Dr. Mustafa CENGİZ ve Sayın Doç. Dr. Gökhan ÖZYİĞİT'e verdikleri eğitim ve destek için minnet ve şükranlarımı sunarım.

Asistanlık eğitimimin büyük bölümünde birlikte çalışma şansını bulduğum ve kendilerinden çok şey öğrendiğim Sayın hocalarım Prof. Dr. Enis ÖZYAR ve Doç. Dr. Uğur SELEK'e teşekkür ederim.

Tez çalışmama verdiği katkılardan ötürü Psikiyatri AD. Öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Kazım YAZICI'ya ve araştırmanın istatistiksel değerlendirilmesinde büyük katkıları olan Prevanatif Onkoloji AD. Öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Mutlu HAYRAN'a teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, fizik mühendislerine, teknisyenlere ve hemşirelere teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak, hak ve emekleri asla ödenmeyecek olan babam Mustafa YAVAŞ, annem Saniye YAVAŞ, ablalarım Doç. Dr. Özlem ATA ve Dr. Melek YAVAŞ ile her zaman yanımda olup desteğini bir an olsun esirgemeyen sevgili eşim Dr. Güler YAVAŞ'a teşekkür etmekten mutluluk duyarım.

ÖZET

Yavaş Ç. , Radyoterapi Uygulanan Gliomalı Hastalarda Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Tezi. Ankara, 2009

Bu tez çalışmasında Ekim 2006-Aralık 2008 tarihleri arasında küratif RT uygulanan 144 intrakranial glioma tanılı hasta sağkalımları ve yaşam kaliteleri açısından prospektif olarak incelenmiştir. Hastalar histolojik özelliklerine göre; yüksek gradlı ve düşük gradlı gliomalı olgular olmak üzere 2 ana gruba ayrılmıştır.

Çalışmamızda hastalarımızın yaşam kalitelerini değerlendirmek amacıyla hastaların genel yaşam kalitelerini değerlendiren EORTC C-30 ve glial tümöre özgü yaşam kalitesini değerlendiren BCM-20 anketleri uygulanmıştır. Hastalarımızın kognitif fonksiyonlarını değerlendirmek için Standartize Mini Mental Test (SMMT) ve hastalarımızdaki anksiyete ve depresyon durumunu değerlendiren Hastane Anksiyete Depresyon (HAD) anketleri uygulanmıştır.

Anketler hastalarımıza RT öncesi (bazal), yaşayan ve takip süresi yeterli olan hastalara RT sonrası 1-3. ayda ve sırasıyla 6, 12, 18, 24 ve 30. aylarda uygulandı. Ancak yaşam kalitesi için istatistiksel analize hastaların takip süreleri ve sağkalımları dolayısıyla ilk 5 anket alındı. (Bazal- RT sonu 18. ay)

Düşük gradlı glial tümör tanılı hastalarda RT öncesi bazal anketlere göre ile RT sonu ilk 3 ayda yaşam kalitesi parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı hiç bir fark gözlenmezken, bazale göre 6. ayda saç dökülmesi (p: 0.014); bazale göre 12. ayda saç dökülmesi (p:0.027) ve SMMT'nin alt ölçeği olan lisan yeteneğinde (p:0.034); bazale göre 18. ayda ise yine lisan yeteneğinde (p: 0.014), hatırlama (p:0.046) ve saç dökülmesinde (p:0.035) istatistiksel anlamlı farklılıklar elde edildi.

Yüksek gradlı glial tümör tanılı hastalarda bazale göre 3, 6, 12 ve 18. ayda yapılan değerlendirmelerde tüm anketlerin birçok parametrelerinde anlamlı farklılıklar saptandı. RT sonu 12 ay takibi olan yüksek gradlı 40 hastamızın BCM 20 anket sonuçlarına göre; nöbet, uykuya meyil, bacaklarda güçsüzlük, mesane kontrolü, görme bozukluğu, gelecek belirsizliği, iletişim bozukluğu ve motor bozukluk; EORTC C-30 anket sonuçlarına göre; genel sağlık, fiziksel fonksiyon, rol fonksiyon, emosyonel durum, yorgunluk, uykusuzluk, sosyal fonksiyon, kognitif fonksiyon, ağrı ve iştahsızlık; SMMT'ye göre; yönelim ve lisan parametrelerindeki değişiklik progresyonla anlamlı bulundu. Hastalarımızdan elde edilen sonuçlar literatür ışığında tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: malign glial tümör, radyoterapi, yaşam kalitesi

ABSTRACT

Yavaş Ç. , Prospective Study of Quality of Life in Patients with Malign Glioma, Hacettepe University , Faculty of Medicine, Thesis in Radiation Oncology, Ankara, 2009

In this thesis, a total of 144 patients with malign cerebral glioma treated at our department between October 2006-December 2008 were prospectively evaluated about overall survival and quality of life . Patients were analyzed in two main groups depending on histologic characteristics of the tumor: high grade and low grade glial tumors.

We used EORTC-C30, BCM-20 and Standard Mini Mental Test (SMMT) questionnaires in order to assess general health related quality of life, brain tumor specific health related quality of life and cognitive functions respectively. We also used HAD scale for to understand anxiety and depression status of the patients

At the time of the study entry (before RTor baseline) all the patients were applied the quality of life questionnaires. (EORTC C30, BCM 20, SMMT and HAD) During follow-up the patients who were living and had adequate duration of follow-up were applied to same questionnaires at 3,6,12,18,24 and 30th months after the RT. But because of the limited patient number and follow-up time the 1st 5 questionnaires were used in statistical analysis.

Patients with low grade glial tumor had no statistical significant differences between the basal and 1st questionnaire after RT. But between the basal score and 6th month score there was a difference about hair loss. (p: 0.014) Between the 12th month and basal; in the hair loss (p: 0.027) and verbal ability scores (p: 0.034) and 18th month and basal; again in the verbal ability (p:0.014), hair loss (p: 0.035) and memory (p:0.046) score there were statistically significant differences. Patients with high grade gliomas had lots of differences in whole questionnaires at 3, 6, 12 and 18th months compared with the basal scores. We had 40 patients with high grade glioma who had 12 months of follow-up. We observed the relationship between the tumor progression and each questionnaire results. For BCM 20 the parameters which were worsen with tumor progression were; seizure, drowsiness, bladder control, visual deficit, leg weakness, future uncertainty, communication deficit and motor deficit; for EORTC C-30 tumor progression; general health, physical function, role function, emotional function, fatigue, appetite, insomnia, social function, cognitive function and pain; finally for SMMT orientation and language. The results of this prospective study were discussed based on the literature data.

Key words: malign glial tumor, radiotherapy, quality of life

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR

ÖZET

ABSTRACT

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR

TABLolar

1.GİRİŞ VE AMAÇ

2.GENEL BİLGİLER

2.1.ETİYOLOJİ

2.2.PATOLOJİK SINIFLAMA

2.2.1.Düşük Gradlı Glial Tümörler

2.2.1.1.Pilositik Astrositoma

2.2.1.2. Astrositoma (WHO Grad II)

2.2.1.3. Oligodendroglioma

2.2.2.Yüksek Gradlı Glial Tümörler

2.2.2.1.Anaplastik Astrositoma ve GBM

2.3.PROGNOSTİK FAKTÖRLER

2.4.SEMPTOMLAR

2.5.TANI METODLARI

2.6.TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

2.6.1.CERRAHİ

2.6.2.RADYOTERAPİ

2.6.2.1.Düşük Gradlı Glial Tümörlerde Radyoterapi

2.6.2.2.Yüksek Gradlı Glial Tümörlerde Radyoterapi

2.6.3.KEMOTERAPİ

2.6.3.1 Temozolamid

2.6.3.1.1.Farmakokinetik Özellikler

2.6.3.1.2.Yan Etkiler

2.6.3.1.3.Hemotolojik yan etkiler

2.6.3.1.4.Hemotolojik olmayan yan etkiler

2.6.3.1.5.RT ile eş zamanlı temozolamid uygulaması

2.7.YAŞAM KALİTESİ

2.7.1.Jenerik Ölçümler

2.7.2.Hastalığa Spesifik Ölçümler

2.7.3.Çalışmada Kullanılan Anketler

2.7.3.1.EORTC C-30

2.7.3.2.BCM 20

2.7.3.3.HAD

2.7.3.4.SMMT

2.8.BEYİN IŞINLAMALARININ GEÇ YAN ETKİLERİ VE YAŞAM KALİTESİ

2.8.1.Beyin Işınlamalarının Geç Yan Etkileri

2.8.2.Nörokognitif Fonksiyonların ve Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi

2.8.3.Beyin Tümörlü Hastalarda Nörokognitif Fonksiyonların Değerlendirilmesi

3.HASTALAR VE YÖNTEM

4.SONUÇLAR

5.TARTIŞMA

5.1. Düşük Gradlı Glial Tümörler

5.2. Yüksek Gradlı Glial Tümörler

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

7.KAYNAKLAR

8. EKLER

SİMGELER VE KISALTMALAR

AA: Anaplastik Astrositoma

AJCC: American Joint Committee on Cancer

AO: Anaplastik Oligodendroglioma

BCM: Brain Cancer Module

BDI: Behavior Descriptive interview

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer

FACT-BR: Functional Assessment of Cancer Therapy-Brain Subscale

FACT-G:Functional Assessment of Cancer Therapy-Global

FLIC: Functional-living index-cancer

GBM: Glioblastoma Multiforme

GFAP: Glialfibriller Asidik Protein

GS: Genel sağkalım

Gy: Gray

HAD: Hastane Anksiyete Depresyon

HUI: Sağlık Yararlanma İndeksi (Health Utility Index)

KPS: Karnofsky Performans Skalası

KRT:Kemoradyoterapi

KS: Kraniyel Sinir

KT: Kemoterapi

MOS:Measure of health related quality of life

NCCTG: North Central Cancer Treatment Group

NCIC:National Cancer Institute of Canada

NPH: Nottingham Health Profile

PFS: Progresyonsuz sağkalım

POMS: Patient Outcomes Measurement Study

pTNM: Patolojik Tümör-Nod-Metastaz Evresi

RR: Rölatif Risk

RT: Radyoterapi

RTOG: Radiation Therapy Oncology Group

SF36 (PCS + MCS):Short Form Health Survey

SIP: Hastalık Etki Profili (Sickness Impact Profile)

SMMT: Standart Mini-Mental Test

SS: Standard Sapma

QOL: Quality of Life

QWB: Quality of Well Being

TMZ: Temozolamid

TABLolar

Tablo1: Yüksek gradlı malign gliomların prognostik faktörlere göre sınıflandırılması
RTOG: RPA analizine göre genel sağkalım

Tablo 2: Levin VA, Gutin PH, Liebel S.: Neoplasms of The CNS, in De Vita VT. Hellman S., Rosenberg SA: Cancer Principles and Practice of Oncology 4th edition Philadelphia JB Lippincot, 1993:1537-1679

Tablo 3: Düşük gradlı beyin tümörlerinde cerrahi tipi ile sağkalım ilişkisi, Gunderson & Tepper, 2007

Tablo 4: GBM’de rezidü tümör volümü ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki

Tablo 5: Düşük gradlı tümörlerde radyoterapi sonuçları, Gunderson & Tepper ,2007

Tablo 6: Yüksek gradlı tümörlerde konvansiyonel radyoterapi ve radyocerrahi, Perez 2008

Tablo 7:EORTC C-30 Anketi

Tablo 8:BCM 20 Anketi

Tablo 9:HAD Ölçeği

Tablo 10:SMMT Ölçeği

Tablo 11 : Sık kullanılan yaşam kalitesi ölçeklerinden bazıları, Başaran ve ark; 2005

Tablo 12:Hastaların gradlarına göre dağılımı

Tablo 13:Düşük gradlı tümörü bulunan hastaların yaşlara göre dağılımı

Tablo 14: Düşük gradlı hastaların özellikleri

Tablo 15: Düşük gradlı hastalarda tümör özellikleri

Tablo 16: Yüksek gradlı hastaların yaşlara göre dağılımı

Tablo 17: Yüksek gradlı hastaların özellikleri

Tablo 18: Yüksek gradlı hastalarda tümör özellikleri

Tablo 19: Yüksek gradlı hastaların eş zamanlı/adjuvan TMZ kullanımı

Tablo 20: Düşük gradlı tümörü bulunup, exitus olan hastalarımızın özellikleri

Tablo 21: Düşük gradlı hastalardan 18 ay takibi olanların BCM-20 anket puanları

Tablo 22: Düşük gradlı hastalarda BCM-20 anketleri arasındaki değişim (Willcoxon)

Tablo 23: Düşük gradlı tümörlerde EORTC-C30 anket sonuçları

Tablo 24: Düşük gradlı EORTC C-30 anketleri arasındaki değişim (Willcoxon)

Tablo 25: Düşük gradlı tümörlerde SMMT anket sonuçları

Tablo 26: Düşük gradlı hastalarda SMMT anketleri arasındaki değişim (Willcoxon)

Tablo 27: Düşük gradlı hastalarda HAD-depresyon ölçeği sonuçları

Tablo 28: Düşük gradlı hastalarda HAD-anksiyete ölçeği sonuçları

Tablo 29: Yüksek gradlı hastaların grad ve sağkalım ilişkisi

Tablo 30: Yüksek gradlı hastalardan 18 ay takibi olanların BCM-20 anket puanları

Tablo 31: Yüksek gradlı hastalarda BCM-20 anketleri arasındaki değişim (Willcoxon)

Tablo 32:Yüksek gradlı tümörlerde EORTC-C30 anket sonuçları

Tablo 33: Yüksek gradlı EORTC C-30 anketleri arasındaki değişim (Willcoxon)

Tablo 34: Yüksek gradlı tümörlerde SMMT anket sonuçları

Tablo 35: Yüksek gradlı hastalarda SMMT anketleri arasındaki değişim (Willcoxon)

Tablo 36: Yüksek gradlı hastalarda HAD-depresyon ölçeği sonuçları

Tablo 37: Yüksek gradlı hastalarda HAD-anksiyete ölçeği sonuçları

Tablo 38: Yüksek gradlı hastalardan 6 ay takibi olanların BCM-20 puan değişimleri-progresyon ilişkisi (Mann-Whitney U)

Tablo 39:Yüksek gradlı hastalardan 12 ay takibi olanların BCM-20 puan değişimleri-progresyon ilişkisi (Mann-Whitney U)

Tablo 40: Yüksek gradlı hastalardan 6 ay takibi olanların EORTC C-30 puan değişimleri-progresyon ilişkisi (Mann-Whitney U)

Tablo 41: Yüksek gradlı hastalardan 12 ay takibi olanların EORTC C-30 puan değişimleri-progresyon ilişkisi (Mann-Whitney U)

Tablo 42: Yüksek gradlı hastalardan 6 ay takibi olanların SMMT puan değişimleri-progresyon ilişkisi (Mann-Whitney U)

Tablo 43: Yüksek gradlı hastalardan 12 ay takibi olanların SMMT puan değişimleri-progresyon ilişkisi (Mann-Whitney U)

Tablo 44: LGG:Düşük Gradlı Glioma, AA: Anaplastik Astrositoma, MMSE: Folstein Mini Mental State Examination, NFS:Nörolojik Fonksiyon Skoru (Gunderson&Tepper 2007)

Tablo 45: EORTC ve BCM 20 Bazal Skorları (Osoba ve ark. 1999)

1. GİRİŞ VE AMAÇ

ABD’de primer beyin tümörleri, tüm kanserlerin %2’sini oluşturur. Erişkin hasta popülasyonunda primer beyin tümörleri, tüm kanserler içerisinde 13. sıradadır. Malign gliomlar ise, tüm kanserlerin %1’dir ve kansere bağlı ölümlerin %2.5’inden sorumludur (2). Histolojik tiplerin büyük bir kısmında kadın erkek oranı 1/1’dir (3). Ancak menenjiyomlar ve nörinomlar kadınlarda yaklaşık iki kat daha sık görülür (4). Türkiye’de 16 merkezden yapılan bir çalışmaya göre beyin tümörleri erkek kanser hastalarının %2.9’u, kadın kanser hastalarının %2.6’sını oluşturmaktadır. Türkiye’de primer beyin tümörleri sıklık sırasına göre kadınlarda 9, erkeklerde ise 10. sırayı almaktadır (5).

Primer beyin tümörlerinden olan malign gliomalar, bilinen en letal ve yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkileri olan tümörler arasındadır. Glioblastome Multiforme de 5 yıllık sağkalım %2-5’dir. Diğer yüksek gradlı malignitelerden farklı olarak yüksek gradlı gliomalarda, rekürrens önemli bir problemdir. Tümörün kritik beyin dokuları ile komşuluğu nedeniyle geniş emniyetle rezeksiyonu çoğu zaman mümkün olamamaktadır. Geniş emniyetle rezeksiyon uygulanabilen durumlarda ise lokal (bölgesel) nüksler (başarısızlıklar) oldukça sık karşılaşılmaktadır (6,7).

Otuz yıldan daha fazla süredir yapılan klinik çalışmalar doğrultusunda malign gliomaların tedavisinde önemli adımlar atılmıştır. Görüntüleme tetkiklerinde meydana gelen yenilikler, hem daha güvenli tümör rezeksiyonu olanağı sağlamış, hem de radyoterapi alanlarının belirlenmesine yardımcı olmuştur.

Malign gliomlarda radyoterapi ile kombine edildiğinde faydalı olabilecek diğer tedavi stratejilerini geliştirmek için prelinik ve klinik çalışmalar devam etmektedir. Bu amaç için: kloroetilnitrosüler, paklitaksel, sisplatin ve alfa difloremetil ornitin, poliamain inhibitöründen oluşan değişik

kemoteröpatik ajanlar kullanılmakla birlikte bu kombine tedavilerin hiçbirisi tek başına radyoterapiye kıyasla belirgin üstünlük sağlamadığı görülmüştür (8, 9, 10). Ancak son yıllarda yapılmış olan randomize geniş seri bir çalışmada radyoterapi ile temozolamide kombinasyonunun, tek başına radyoterapiye göre daha üstün olduğunu göstermiştir (9).

Stump ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, radyoterapi ile temozolamidin kombine kullanımının glioblastome tanılı hastalarda sağkalımı artırdığı bulunmuştur (13).

Düşük gradlı gliomlarda yapılan retrospektif analizler sonucunda gerek sağkalım süresi, gerekse tümör progresyonuna kadar geçen sürenin radyoterapi ile arttığı görülmüştür (14, 15, 16, 17). Bununla birlikte radyoterapinin beyin fonksiyonları üzerine uzun dönem sonuçlarından kaynaklanan olumsuz etkileri de bilinmektedir (18, 19, 20).

Yaşam süreleri artan malign gliomlu hastalarda yaşam kalitesinin değerlendirilmesi giderek önem kazanmaktadır (21). Radyoterapi uygulanan glial tümörlü hastalarda yaşam kalitesini değerlendiren bir çalışma ülkemizde bilebildiğimiz kadarıyla henüz yayınlanmamıştır. Çalışmamız bu nedenle bir ilki teşkil etmektedir. Aynı zamanda literatür sonuçlarıyla bizim sonuçlarımızın karşılaştırılmasına olanak sağlamıştır.

Yaşam kalitesi (quality of life); kişinin yaşadığı kültür ve değer sistemleri çerçevesinde, amaçları, beklentileri, standartları ve ilgileri ile ilişkili olarak yaşamdaki pozisyonunu algılaması şeklinde tanımlanır. Kişinin fiziksel sağlığı, psikolojik durumu, inançları, sosyal ilişkileri ve çevresiyle ilişkisinden karmaşık bir yolla etkilenen genel bir kavramdır.

Yaşam kalitesini ölçmek için geniş bir değerlendirme ile hem objektif hem de subjektif kriterleri kullanarak bir sonuca varmak gerekir. Yaşam kalitesi ve sağlık sonuçlarının değerlendirilmesinde kullanılan ölçütler iki

gruba ayrılabilirler. Jenerik ölçütler; genel popülasyonda kullanılan, çeşitli sağlık durumları ve hastalıklara uygulanabilen, geniş ilgi alanlarını değerlendiren ölçütlerdir. Günümüzde kanser hastalarında yaşam kalitesini değerlendirmek için farklı anketler geliştirilmiştir (22, 23, 24, 25). Bu anketler genel (jenerik) ve hastalığa özgün anketler olarak ikiye ayrılır. Jenerik anketlerden bazıları: EORTC C-30, SF-36 (Kısa Form-36), NHP (Nottingham Sağlık Profili), SIP (Hastalık Etki Profili), HUI (Sağlık Yararlanma İndeksi), QWB (İyilik Hal Skalası), FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy-Global) ve Dünya Sağlık Örgütü'nün geliştirmiş olduğu yaşam kalitesi anketidir. Bunlardan en sık kullanılanı genel yaşam kalitesini değerlendiren EORTC C-30 testidir (26).

Bunların dışında hastalığa özgü yaşam kalitesini ölçen anketler de vardır. Malign glial tümörlerin değerlendirilmesinde David Osoba tarafından geliştirilen BCM-20 anketi bunlara bir örnektir (27, 28, 29).

Kanser hastalarında yaşam kalitesini etkileyen faktörler arasında hastaların anksiyete ve depresyon durumları da bulunmaktadır. Yüksek gradlı glial tümörlerin yaşam kalitesini değerlendiren bir çalışmada psikososyal nedenlerin yaşam kalitesini etkileyen en önemli parametreler olduğunu belirtilmiştir (27). Bu nedenle hastalarda anksiyete ve depresyon değerlendirilmesi önem kazanmaktadır. Buna paralel olarak çalışmamızda hastalarımızın anksiyeye ve depresyon durumları HAD ölçeği ile periyodik olarak değerlendirildi.

Malign glial tümörlü hastalarda bilişsel (kognitif) fonksiyon değerlendirilmesi gereken önemli bir parametredir. Mini Mental Test (MMT) ile hastalarımızın bilişsel durumlarını değerlendirildi.

Bu çalışmanın amacı, malign glial tümörlü hastalarda yaşam kalitesini değerlendirmektir. Ayrıca hastaların özellikleri, sağkalım süreleri ve kullanılan tedavilerin etkinlikleri de prospektif olarak incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ETİYOLOJİ

Günümüzde primer santral sinir sistemi tümörlerinin etiyolojisi halen bilinmemekle birlikte; farklı çalışmalarda çevresel maruziyet, yaşam tarzı, diet, medikal ve genetik faktörler suçlanmıştır (30, 31, 32). Epidemiyolojik çalışmalar ve hayvan çalışmaları santral sinir sistemi tümörlerinin etiolojisinde; genetik faktörlerin (tuberoskleroz, Von Recklinghausen, Von Hippel-Lindau, Li-Fraumeni Sendromu), çevresel faktörlerin (aromatik hidrokarbonlar, mesleki maruziyet), virüslerin ve postnatal radyasyonun rol oynadığını göstermiştir. Cep telefonu kullanımı, kolesterol, yüksek sosyo-ekonomik durum, saç boyaları ve spreylere, sigara diğer etkenlerdir (35, 36).

Radyasyon potansiyel karsinojen olarak bilinir. Yapılan araştırmalar, daha önce başka bir nedenle kranial bölgeye radyasyon uygulanan olguların %1'inde santral sinir sistemi tümörleri (%70 menenjiom, %15 astrositom, %6 sarkom ve % 9 miks tip tümörler) gözlemlendiğini ortaya koymuştur.

İlaçlar ve paraziter enfeksiyonlar (toksoplazmozis), kazanılmış immün yetmezlik sendromu (AIDS), kafa travmaları da patogeneze ilişkilendirilen diğer nedenlerdir.

2.2 PATOLOJİ VE SINIFLAMA

Primer intrakranial tümörler; beyin, kranial sinirler, meninksler, pitüiter bez ve damarsal yapılardan kaynaklanır. Beyin parankiminden gelişenler, ektodermden; damarlar, meninksler ve kan komponentlerinden gelişenler ise mezodermden gelişir.

Beyin tümörlerinin çoğunun, kapsülsüz olması en önemli karakteristik özellikleridir. Beyin tümörleri, genellikle tek odaklıdır ve lenfatik sistem vasıtasıyla metastaz yapmazlar. Sinir sistemi dışı metastazlar çok nadirdir; ancak disgerminomlar, sarkomlar, menenjiomlar, medullablastomlar ve astrositomlarda nadiren vasküler yapılar aracılığıyla uzak metastazlar olabilir. En yaygın metastaz yeri akciğer, lenf nodları, kemik ve karaciğerdir (37).

İntrakraniyel tümörlerin topografik dağılımı, tümörlerin primer yerleşimi sonucu semptomların ortaya çıkışında, beyinin özel ve önemli bölgelerine olan komşuluğu ve tedavi yaklaşımı açısından önem taşır (38).

Beyin tümörlerinin isimlendirilmesi zamanla değişiklik göstermiştir. En sık kullanılan Dünya Sağlık Örgütü' nün (WHO) sınıflandırmasıdır. (Ek-1, Ek-2, Ek-3)

2.2.1. DÜŞÜK GRADLI GLİAL TÜMÖRLER

Astrositomlar: Glial tümörlerin %80-85'ini oluştururlar. WHO sınıflamasına göre astrositomlar, dört grade üzerinden değerlendirilir. Grade arttıkça gerek atipi, damarlanma, mitoz özellikleri ile karakterize büyüme potansiyeli; gerekse prognoz bakımından giderek artan kötüleşme söz konusudur.

Grade 1 astrositomlar, iyi farklılaşmış gliomlardır ve bu terim pilositik astrositomlar, subependimal dev hücreli astrositomlar , pleomorfik ksantoastrositomlar için kullanılır.

Grade 2 astrositomlar, diffüz astrositomlar olarakta adlandırılır. Fibriler, gemisitositik ve protoplazmik astrositomları kapsar (39).

2.2.1.1. PİLOSİTİK ASTROSİTOMLAR

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 intrakraniyel glial tümörler içinde %4-5 oranında saptanır. Çocukluk çağı beyin tümörlerinde 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 tümörlerden farklılık göstermez. Görüntüleme yöntemlerinde iyi sınırlı, oval veya yuvarlar şekilli tümörlerdir. BT'de hipodens veya izodens yoğun kontrast tutulumu gösterir. Kistik olanlarda ise mural nodül yoğun kontrast tutar. MRG'de tipik olarak iyi sınırlı etrafındaki normal dokuya invazyon göstermeyen, T1'de hipointens T2'de ise hiperintens lezyonlar olarak görülürler. Yoğun kontrast tutulumu MRG'de de izlenir (40,41).

Histolojik olarak juvenil ve erişkin tip olarak ikiye ayrılabilir.

Pilositik astrositomlu hastalarda total rezeksiyon veya radikal subtotal rezeksiyon sonrası beklenen 10 yıllık yaşam süresi %100'e ulaşmaktadır. Subtotal rezeksiyon sonrası beklenen 10 yıllık yaşam süresi %85'e düşmektedir (42). Yalnız biyopsi alınan hastalarda ise, 10 yıllık beklenen yaşam süresi %44'tür. Pilositik astrositomlarda malign dejenerasyon beklenmez ve rekürrens olduğunda histolojik tip yine her zaman aynıdır.

2.2.1.2. ASTROSİTOM (WHO GRAD 2)

Diifüz düşük gradlı tümörler astrositomların yaklaşık olarak %10-15'ini oluştururlar. Genellikle daha genç yaşları etkilerler ve ortalama etkilenen hastaların yaşları 35 yaş dolayındadır. Erkeklerde biraz daha sık rastlanmaktadır. Sıklıkla nöbet, baş ağrısı, yavaş ilerleyici nörolojik defisitlerle prezente olurlar. Genellikle yıllar ile ölçülebilen bir periyod içinde semptomlar

gelişir. Karakteristik yerleşim yerleri subkortikal ak maddede ve frontal bölgededir. BT'de karaktersitik olarak; iyi sınırlı, kontrast tutmayan, izodens veya hipodens, etrafında az miktarda ödem alanı bulunan tümörler olarak izlenirler. MRG'de ise T2 sekanslarda hiperintens, T1'de ise hipointens alanlar olarak görülürler. Genellikle MRG'de BT incelemesine göre daha geniş bir lezyon alanı gözlenmektedir.

Makroskopik morfolojileri tümör tipine göre değişkenlik göstermektedir. Protoplazmik tipte tümör süperfisiyal gri maddede kortikal genişleme alanı olarak gözlenirken tümör sınırları net olarak izlenemez. Kist formasyonu ise sıktır. Yumuşak ve homojen bir tümördür. Fibriler tümörler ise daha sert lastik kıvamındadır (43).

Diffüz infiltran astrositer tümörlerde tanımlanan histopatolojik tipler şunlardır:

- Fibriler Astrositom
- Gemistositik Astrositom
- Protoplazmik Astrositom

Bir grad 2 astrositom tümör içinde her üç hücre tipi de belli oranlar içinde bulunurken; önde gelen hücre tipine göre o tümör sınıflandırılır. Bunların içinde en sık görülen fibriler tümörlerdir. Gemistositik astrositom grad 2 astrositer tümörlerin %20 'sini oluşturur. Sıklık açısından ikinci sıradadır. Gemistositik astrositomların prognozu diğerlerine göre daha kötüdür. Protoplazmik astrositer tümörler ise oldukça nadir olup infiltran astrositomların %1'ini oluşturur. Fibriler astrositomlar değişken miktarda gliofibriler matriks içerirler. Astrositer tümör hücrelerinin sitoplazması perinükleer halka, fuziform veya belirgin elonge sitoplazma içerir. Gemistositik astrositomlarda ise yuvarlak ve hafif angüle hücreler, eosinofilik sitoplazma ve ekzantrik nükleus mevcuttur. Protoplazmik strositomlarda zayıf fibriler matriks mevcut olup; hücreler yıldızsal şekildedir. Bu hücre tiplerinin

hepsinde hafif düzeyde atipi özellikleri mevcuttur. Hücresel yapısal değişkenlik derecesi minimal düzeyden belirgine kadar farklılık gösterebilir. Mitoz, endotel hiperplazi ve nekroz ise yoktur.

Tüm diffüz infiltran astrositomların anaplastik astrositomaya progresyon riski mevcuttur. Özellikle fibriler astrositik hücrelerde bu oran %80'e kadar çıkmaktadır. Ancak bu diferansiasyon farklılığının ne kadar bir latent periyoddan sonra geliştiği konusu tartışmalıdır. Düşük grad glial tümörlerde prognozun iyi olabileceğine işaret eden faktörler şöyle sıralanabilir: genç yaş, gross total veya radikal subtotal rezeksiyon uygulanmış olması, KPS'nin yüksek olması, BT veya MRG'de kontrast tutulumu, operasyon öncesi semptom süresinin uzun olmasıdır (44).

Düşük grad glial tümörlerde ortalama yaşam süresi 7.5 yıl kadar olup beklenen 5 yıllık yaşam süresi %60, 10 yıllık ise %40 dolayındadır.

2.2.1.3. OLİGODENDROGLİOMA (WHO GRAD 2)

Yavaş büyümeleri nedeni ile tanı anında genellikle büyüktürler. Çoğu zaman subkortikal bölgelerden gelişmeye başlayıp beyaz cevher içine doğru yayılırlar. Mikroskopik olarak uniformdurlar. %50'sinde astrositom odakları vardır ve bu odaklar prognozu kötü yönde etkiler.

Oligodendrogliomlar kemosenitif tümörler olarak bilinirler. Anaplastik oligodendroglioma subtipi daha kötü prognozludur (45).

2.2.2. YÜKSEK GRADLI GLİAL TÜMÖRLER

2.2.2.1. ANAPLASTİK ASTROSİTOMA (AA) ve GLİOBLASTOMA MULTİFORME (GBM)

Astrositomaların yaş ile yerleşim alanları değişkenlik gösterir. Yirmibeş yaş altında astrositomaların 2/3'ü infratentorial iken 25 yaş üzerinde ise %90 supratentorial yerleşim gösterir.

Astrositler küçük, yuvarlak nükleuslu ve glial fibriler asidik protein içeren (GFAP) hücrelerdir. Tümör histolojilerinde genellikle reaktif astrositler veya gemisitositler görülür. Sellülerite artması, nükleer ve sitoplazmik pleomorfizm, mitoz, küçük damar veya endotelial proliferasyon ve nekroz, tümörü gösteren bulgulardır (43).

GBM için ortalama yaş 60 dolayındayken AA ve diğer astrositomalarda yaş 50 dolayındadır (46). AA ve GBM erkeklerde kadınlara göre, beyaz ırkta da siyah ırka göre bir miktar daha sıktır.

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.

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 gradlı astrositomlardan basamak basamak GBM'e ilerleyiş kromozom 10 ve 17'de yerleşim gösteren supresör genlerin kademeli kayıplarından ileri gelmektedir (47). Bu kayıplar, tümör büyümesine ve heterojenitesini arttıran dominant onkogenlerin 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 PNET mutasyon veya delesyonları saptanırken, sekonder GBM'lerde ise sıklıkla P-53 mutasyonları gözlenmektedir. Tüm bu bulgular glial tümörlerde genetik bir köken olduğu göstermektedir.

2.3.PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Beyin tümörlü hastarda, histoloji ve moleküler karekteristik haricinde pekçok prognostik faktör tanımlanmıştır.EORTC 22844 ve 22845 çalışmalarında yaş (≥ 40) astrositoma histolojisi, tümör büyüklüğü (≥ 6 cm) , orta hattı geçen tümör ve nörolojik defisit sağkalıma olumsuz etkisinin bulunduğu görülmüştür. Prognostik skorlama sonucunda iki veya daha az kötü prognostik durumun olması düşük risk (median sağkalım 7,7 yıl); üç veya daha fazlası ise yüksek risk (median sağkalım 3,2 yıl) olarak tanımlanmıştır (48). Buna ek olarak nöbet semptomlarının varlığı, semptomların süresi, hipervaskülarite, performans durumu yapılan cerahinin tipi, radyoterapi, kortikosteroid uygulanması ve kemoterapide sağkalıma etki edebilecek prognostik faktörlerdir (49).

Histolojik tanı, prognoz ile ilişkili en önemli faktördür. Tümör gradı ve özellikle tümör hücrelerinin pleomorfizmi önemli faktörlerden biridir. Nekroz, glioblastoma tanısında kritik önemi olan bir parametredir. Tümör lokalizasyonu , gelişebilecek nörolojik bozukluklar nedeniyle sağkalım açısından doğal prognostik faktör gibidir. Beyin tümörlü hastalarda, hasta yaşının artması ile ilişkili olarak, tümörün malignite potansiyeli artmakta ve prognoz kötüleşmektedir. Nöbet ve vaskülarizasyon bulguları, iyi prognoz ile ilişkili görünmektedir. Semptom süresinin uzunluğu, tümörün yavaş büyüme hızıyla ilişkili olabileceğinden, uzun sağkalım mümkün olabilir. Performans durumu, nörolojik bulguların nitelik ve niceliğine bağımlı olduğundan prognostik öneme sahiptir (50,51).

Cerrahi tedavi şekli ve rezeksiyon boyutu önemli prognostik faktörlerdir. Sadece biopsi yapılan hastalar, subtotal (kısmi) veya total (tam) rezeksiyon yapılan hastalara göre kötü prognoza sahiptir (53,54,55,56).

Prospektif ve retrospektif pekçok çalışma ışığında prognostik faktörler belirlenmiştir. Yüksek Gradlı Malign Gliomlarda RTOG kriterleri prognostik faktörleri belirlemede primer kaynaktır.

TABLO 1. Yüksek gradeli malign gliomların prognostik faktörlere göre sınıflanması (RTOG: RPA analizine göre genel sağkalım)

SINIF	TANIM	GS (ay)
1	Yaş<50 Anaplastik astrositoma Normal mental düzey	58.6
2	Yaş>50 KPS:70-100 Anaplastik astrositoma Tedavi başlangıcı ile semptom başlangıcı arasında en az 3 ay	37.4
3	Yaş<50 Anaplastik astrositoma Anormal mental durum veya; Yaş<50 Glioblastome multiforme ve KPS:90-100	17.9
4	Yaş<50 Glioblastome multiforme KPS<90 veya; Yaş>50 KPS:70-100 Anaplastik astrositoma veya; Yaş>50 Glioblastome multiforme	11.1

	Cerrahi rezeksiyon İyi nörolojik fonksiyon	
5	Yaş>50 KPS 70-100 Glioblastome multiforme Cerrahi rezeksiyon ve çalışmayı engelleyen nörolojik fonksiyon ya da; Biopsi ardından en az 54 Gy radyoterapi veya; Yaş<50 KPR<70 Anormal mental durum	8.9
6	Yaş<50 KPS<70 Anormal mental durum veya; Yaş>50 KPS:70-100 Glioblastoma multiforme Sadece biopsi 54.4 Gy'den az radyoterapi	4.6

2.4. SEMPTOMLAR

TABLO 2. Levin VA, Gutin PH, Liebel S.: Neoplasms of The CNS, in De Vita VT. Hellman S., Rosenberg SA: Cancer Principles and Practice of Oncology 4th edition Philadelphia JB Lippincot, 1993:1537-1679

SEMPTOM	BEYİN YERLEŞİMİ
Afazi ve Disfazi	Temporal Lob
Ataksi	Serebellum, Beyin Sapı
İdrar/Gayta İnkontinas	Frontal Lob, Spinal Kord
Sağırılık	Beyin Sapı, Pontoserebellar Köşe, Fasial Sinir

SEMPATOM	BEYİN YERLEŞİMİ
Demans	Temporal Lob
Diplopi	Beyin Sapı, Serebellum,3,4,6. Kranial Sinirler (KS)
Baş Dönmesi	Beyin Sapı, Serebellum, Pontocerebellar Köşe, 8.KS
Dizatri	Beyin Sapı, 9 ve 10. KS
Disfaji	Beyin Sapı, 9 ve 10. KS
Baş Ağrısı	Genel Serebral
Hafıza Kaybı	Temporal Lob
Kişilik Değişiklikleri	Genel Serebral, Frontal Lob, Temporal Lob
Konsantrasyon,Duygu Durum, Zeka	Genel Serebral, Frontal Lob, Temporal Lob
Epileptik Nöbet	Genel Serebral
Görme Alanı Bozukluğu (körlük dahil)	Temporal Lob, Parietal Lob, Sellar ve Suprasellar Bölge, Pitüiter Bez
Kusma	Genel Serebral ve Serebellar

Beyin tümörleri kitle etkisine, peritümöral ödem gelişmesine veya hidrosefaliye bağlı olarak gelişen intrakraniyel basınç artışı; kitle, ödem veya normal doku yıkımına bağlı olarak gelişen fokal nörolojik bozukluklar; kortikal irritasyona bağlı gelişen nöbetleri kapsayan üç mekanizma ile ilk semptomlarını verirler.

Intrakraniyel basınç artışı, genellikle BOS akışında meydana gelen tıkanıklığın sonucudur. Semptomları ise; baş ağrısı, bulantı, kusma, diplopi, papilödem, mental değişiklikler ve letarjidir. Beyin parankimi ağrıya duyarlı değildir. Baş ağrısı meninkslerde kan damarları ile ilişkili olan, ağrıya duyarlı sinir uçlarını irritasyonu ve lokal gerilimi sonucu gelişebileceği gibi, tümörün baya neden olabilecek kritik hacme ulaşması sonucu intrakraniyel basınç artışı sonucu ilişkili olarak da ortaya çıkabilir. Sıklıkla bölgesel olarak özelliği taşır ve genellikle tümörün yerleşim yeri hakkında bilgi verir. Mental değişiklikler frontal ve temporal lob tümörlü hastalarda çok sık görülen ortak bir bulgudur (57,58).

İntrakraniyel tümörler kitle etkisi veya metabolik bozukluklara yol açmak suretiyle fonksiyonel yıkıma neden olabilir (58,59). Tümör yerleşimine bağlı olarak fokal ve lokal bulgular da görülebilir. Örneğin, parietal lob tümörlerinde afazi, agnozi, kortikal apraksi, hemipleji veya parazi; temporal lob tümörlerinde yakın hafıza kaybı, auralı nöbetler ve halüsinasyonlar; frontal lob tümörlerinde anosmi, kişilik değişiklikleri, olfaktör halüsinasyonlar; oksipital lob tümörlerinde görme alanı bozuklukları ve aleksi görülebilir (39,57,58).

2.5. TANI METODLARI

Beyin tümürlü hastaların ilk muayenesi , ayrıntılı bir hikaye alamayı ve fizik muayeneyi kapsamalıdır. Aile hikayesi önemlidir.Beyin tümörü ile ilişkili olan herediter hastalıklar, kimyasal maddelere maruziyet, enfeksiyon hikayesi etiyolojinin belirlenmesinde yardımcı olabilir (59,60).

Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler glial tümörlerin tanı, lokalizasyon ve tedavisini büyük ölçüde kolaylaştırmıştır.

Beyin tümörlerinde Bilgisayarlı Tomografi (BT), tanı koyma lokal tedavileri planlama , tümör boyutunu ölçme , tedavi altındaki hastalarda tümöre bağlı değişen, parametrelerin değerlendirilmesi ile etkinliğini belirleme ve tedavi sonrası takiplerinde tedaviye yanıtı ölçmede yaygın olarak kullanılan temel yöntemdir. Beyin tümörleri genellikle BT’ de hipodens lezyonlardır ancak izodens te olabilir. Kontrast madde enjeksiyonunu takiben BT’de kontrast madde tutan bölgeler, tümör dokusunu yansıtır. BT’de kontrast madde tutulumu, neovaskülarite varlığı ile ilişkilidir. BT’de tümöral doku içinde yer alan düşük dansiteli alanlar, kanlanmanın zayıf olduğu alanları gösterir. Ayrıca bu bölgeler nekrozu da temsil eder. BT’de görülen tümör çevresindeki düşük dansiteli alanlar ise tümöre bağlı gelişen ödemi gösterir. BT, tanı ve cerrahi rezeksiyon sonrası tedavilere temel oluşturacak rezidüel tümör boyutunu belirlemek amacıyla kullanılmaktadır (60,61,62).

Magnetik Rezonans (MRG), yüksek rezolüsyonu, kemik artefaktının olmaması her düzlemde görüntü verebilmesi nedeniyle beyin tümörünün tespiti, lokalize edilmesi ve ödem, hidrocefali veya hemorajinin değerlendirilmesinde beyin tomografisine göre daha üstündür. Aynı zamanda MR ile radyoterapi planlamasının tümörün etrafındaki invazyon alanını da kapsamı açısından daha uygun tedavi volümü sağladığı saptanmıştır (63). MR da glioblastomalar heterojen şekilde görünürler. Bu görünüm nekroz ve/veye kist oluşumuna bağlıdır. T1A görüntülerde genellikle santral yerleşimli hipointens alan mevcuttur. T2A incelemelerde ise değişik sinyalli heterojen hiperintens görünüm vardır. Tümörü çevreleyen çevresel ödem alanı T2A görüntülemelerde daha belirgindir. İntravenöz (iv) gadolinyum sonrası yapılan incelemelerde opaklaşma her zaman saptanır. Bu boyanma genellikle tümörün kalın düzensiz duvarında halkasal olmaktadır.

Teknesyum (Tc) 99 , beyin sintigrafisinde kan beyin bariyeri ile ilişkili lezyonlar, damarsal lezyonları veya kan akımına bağımlı verileri elde etmek amacıyla kullanılmaktadır (59,64).

Pozitron Emisyon Tomografi (PET) malign büyüme nedeniyle gelişen nekroza bağlı olarak metabolizması hızlanan alanların farklılaşması sonucunda ortaya çıkan doku değişikliğini saptamaya yardımcı olan bir yöntemdir (59,60,64).

Single Photon Emission Tomografi (SPECT) ve PET tümör metabolizmasını anlamak ve radyasyon nekrozundan tümörü ayırt etmekte kullanılmaktadır. Malign hücrelerin normal dokudan daha fazla glikoz kullandığının bulunması üzerine '18-F-Florodeoksiglikoz' (FDG) kullanılarak PET çalışmaları genişletilmiştir. FDG-PET'in tanıda kullanılması araştırmacılara tümörün derecesini, biopsi alanının lokalizasyonunu, tümör nüksünün tesbitini ve tümör nüksünü radyasyon nekrozundan ayırtmeyi sağlamıştır.

Radyoterapide tedavi planlamasında radyoterapi alanının belirlenmesinde PET kolaylık sağlamıştır (65).

MR Spektroskopi (MRS), glioma metabolizması çalışmalarında yeni bir görüntüleme tekniğidir. MRS aracılığıyla Fosfor(P) 31 ve hidrojen ölçümleri yapılarak enerji metabolizması haritası çıkarılabilir. Hücre zarının lipid metabolizması ve diğer hücre unsurları tanımlanabilir. Yapılan çalışmalarda fosfolipid hücre zarı içeriğinde bulunan kolin seviyesinin kronik radyasyon nekrozunda azaldığı bulunmuştur ve kolin seviyesinin tesbiti ile tedaviye yanıt ölçümünün yapılabileceği söylenmektedir. (59) Beyin tümörlerinin gradını konvansiyonel MR ile her zaman mümkün değildir (66,67). Proton Manyetik Rezonans Görüntüleme (H-MRS) difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve MR perfüzyon görüntüleme dahil birçok noninvaziv nörogörüntüleme metodu beyin tümörlerinin gradını saptamak için kullanılmaktadır (35,36). H-MRS, tümördeki biyokimyasal değişikliklerle veriler sağlamaktadır. Kolin (Cho), hücre turnoverini belirleyen bir radyolojik marker olarak bilinir (68,69).

Proton MR Spektroskopi (H-MRS) tümör-psödötümör ayrımında konvansiyonel MR'a göre daha üstündür (67,68).

Bilindiği gibi gliomaların evresi, tedavisi ve prognozu açısından tümör anjiogenezi ve kapiller permeabilite önemli kriterlerdir. Bunlar perfüzyon MR ile gösterilebilir. Glioma damarlanması tümör beslenmesini, oksijen iletimini sağlar. Ayrıca tümör infiltrasyonunu da yönlendirir. Perfüzyon MR ile tümör-normal doku, tümör-ödem sınırı, tümör-nekrotik doku sınırı ayırtedilir. Radyoterapi ve antianjiogenik tedaviye yanıtın takibinde kullanılabilir (40).

2.6.TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Malign glial tümörlerin belirlenen optimal tedavisi mümkün olan en geniş cerrahi rezeksiyon sonrasında uygulanan adjuvan radyoterapi ve seçilmiş olgularda kemoterapi şeklindedir (70,71,72).

2.7.1.CERRAHİ

Beyin tümörlü hastarda cerrahi girişim ana tedavi yöntemlerindendir. İlk başarılı beyin tümörü cerrahisi 1884'de Bennett ve Godlere tarafından yapılmıştır.Cerrahi; sadece tümör yükünü azaltmakla kalmayıp, doğru doku tanısı ile tedavinin yönlendirilmesine de yardımcı olmaktadır. Ayrıca kafa içi basıncını düşürmekte ve nörolojik olarak düzelme sağlamaktadır. Uygulanacak rezeksiyonun kapsamı, tümör özelliklerine ve lokalizasyonuna göre çeşitlilik gösterir. Amaç tümörü mümkün olduğunca rezeke ederken, normal işlevlere minimal zarar vermek yani maksimal güvenli cerrahi yapmak ve hastanın yaşam kalitesini bozmamak olmalıdır (39).

Düşük gradlı astrositomlarda , tümörün lokalizasyonu ve lokal yayılım derecesine göre seçilecek cerrahi operasyon, ana tedavi yöntemidir. Amaçlanan maksimal güvenli cerrahi olmalıdır. Frontal,oksipital, temporal tümörlerde subtotal lobektomi veya parietel tümörlerde subtotal rezeksiyon tercih edilmektedir. Oligodendrogliolar total rezeksiyonla çıkarıldıklarında sağkalım açısından sonuçlar oldukça başarılıdır. Ancak yüksek gradlı veya miks subtipler, çevre beyin dokusunda yaygın infiltrasyona neden olduklarından, çoğunlukla subtotal rezeksiyon mümkün olmaktadır (72). İnfiltratif tümörlerde ise, çevre dokulara yaygın infiltrasyon yapmaları ve/veya beyinin hayati bölgelerine yakın olmaları nedeniyle nörolojik hasara yol açmaksızın total rezeksiyon yapmak nadiren mümkün olduğundan ; bu vakalarda çoğunlukla subtotal rezeksiyon yapılmaktadır. Total rezeksiyon cerrahi sonrası ilk 24 saatteki MRG (T1/T2) ile değerlendirilir.

TABLO 3. Düşük gradlı beyin tümörlerinde cerrahi tipi ile sağkalım ilişkisi, Gunderson & Tepper, 2007

	Hasta Sayısı (n)	Cerrahi tipi	Genel Sağkalım (5 Yıl)
Laws ve ark.	461	Biopsi/Subtotal	32%
		Radikal Subtotal	44%
		Total Rezeksiyon	61% p=0.0001
Philippon ve ark.	179	Biopsi	45%
		Subtotal Rezeksiyon	50%
		Total Rezeksiyon	80% p=0.005

Cerrahi yaklaşımın etkinliğini değerlendiren prospektif, kontrollü, randomize çalışma yoktur. Çalışmalar standartize değildir. Ancak ameliyat ile elde edilen iyilik süresinin devamlılığı tümörün mümkün olduğu kadar rezeksiyonu ile mümkündür.

TABLO 4. GBM' de rezidü tümör volümü ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki (Keles ve ark. Surg. Neurol.1999).

Kalan Tümör Miktarı (cm ³)	Progresyonsuz Sağkalım (hafta)
0	53
1-10	38
11-20	28
>20	20

Steriotaksik Biopsi: Derin lokalizasyonlu lezyonlarda lezyonun konuşma merkezi gibi kistik alanlarda lokalize olduğu durumlarda, birden çok lezyonun varlığında lezyonun rezeksiyona alternatif yöntemlerle tedavisi tercih edildiğinde, lezyonun asemptomatik, hastanın yaşlı veya genel durumunun operasyona uygun olmadığı durumlarda doku tanısı amaçlı kullanılmaktadır. Stereotaktik Biopsi, morbidite ve mortalitesi oldukça düşük tanısal doğruluğu deneyimli patolog ile oldukça yüksek bir yöntemdir (73).

Tekrarlayan hastalık durumunda reoperasyon; nörolojik durumu bozulmamış seçilmiş vakalarda hem yaşam kalitesini, hem de yaşam süresini artırabilir ve adjuvan tedavilerin etkinliğini artırmaya yardımcı olabilir (39,70,72,73).

2.8.2 RADYOTERAPİ

2.8.2.1. Düşük Gradlı Glial Tümörlerde Radyoterapi

Düşük grade'li beyin tümörlerinde radyoterapi lokalizasyon nedeniyle veya operasyon riski nedeniyle tümörün opere edilemediği vakalarda, tümöre yönelik primer tedavi yöntemi olarak kullanıldığı gibi; tümörün kısmen çıkarıldığı subtotal rezeksiyonlu olgularda adjuvan tedavi olarak uygulanabilmektedir (39,72). Düşük gradlı tümörlerin operasyon sonrası nükslerinde de bir tedavi seçeneğidir. Ancak düşük gradlı glial tümörlerde tedavi zamanlaması konusunda kesin bilgiler yoktur (74,75).

TABLO 5. Düşük gradlı tümörlerde radyoterapi sonuçları, Gunderson & Tepper, 2007 (EORTC: European Organisation For Research And Treatment Of Cancer, NCCTG: North Central Cancer Treatment Group)

	Tedavi Kolu	Hasta Sayısı (n)	Genel Sağkalım (5yıl)
EORTC 22845	Takip	157	66%
	54 Gy RT	157	68%
EORTC 22844	45 Gy RT	171	58%
	59.4 Gy RT	172	59%
NCCTG	50.4 RT	101	72%
	64.8 RT	102	64%

Düşük Gradlı gliomlarda radyoterapinin endikasyonları ve uygun dozları üç faz 3 çalışma ile incelenmiştir. EORTC 22845 çok merkezli çalışmasında 314 düşük gradlı glioma hastalarının 157' sinde postoperatif 54 Gy radyoterapi uygulanırken; kalan 157 hastaya progresyondan sonra radyoterapi uygulanmıştır. Erken radyoterapi ile medyan progresyonsuz sağkalımda anlamlı artış tespit edilmiştir. Erken radyoterapi alan kolda bu süre 5.3 yıl iken; progresyondan sonra radyoterapi uygulana kolda 3.4 yıldır. ($p < 0,0001$) Ancak genel sağkalımda anlamlı fark yoktur. Ayrıca epileptik nöbet kontrolü erken radyoterapi kolunda daha iyi bulunmuştur (75). Bu çalışmada hastaların yaşam kalitesi üzerine yeterli bilgi yoktur.

EORTC 22844 çalışması düşük gradlı gliomlarda postoperatif radyoterapi dozları konusunda önemli bilgiler veren faz 3 çalışmalarından biridir. 171 hastaya postoperatif 45 Gy radyoterapi 25 fraksiyonda uygulanırken; 172 hasta 59.4 Gy toplam dozla 33 fraksiyonda tedavi edilmiş (76). Bu iki doz şeması arasında gerek genel sağkalım; gerekse progresyonsuz sağkalım arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Yine NCCTG, RTOG ve ECOG çalışmalarında düşük gade'li gliomlarda 28 fraksiyonda 50.4 Gy ile 36 fraksiyonda 64.8 Gy arasında fark araştırılmıştır. 5 yıllık genel sağkalım düşük doz tedavi alanlarda 72% iken ;

yüksek doz tedavi kolunda %64 olarak bulunmuştur. Bu durum yüksek doz tedavilerin sağkalıma ek katkılarının olmadığını göstermiştir. Grade 3 ve 4 nörotoksisite yüksek doz tedavi kolunda iki kat daha sıktır. (%2.5 /%5)

Sonuç olarak düşük grade'li gliomlarda 1.8 Gy /fr tedavi dozu ile 46-54 Gy radyoterapi standart yaklaşımıdır. MR'da görülen tümör volümüne 2 cm emniyet marjı eklemek yeterli gibi gözükmektedir. Biz kliniğimizde 3 boyutlu konformal teknikle düşük gradlı gliomlarda MR 'da T2a görüntülere 2 cm emniyetle 2 Gy/fr dozu ile 40 Gy ardından; 1 cm emniyetle 14 Gy boost dozu uyguluyoruz.

2.8.2.2 YÜKSEK GRADLI GLİOMLARDA RADYOTERAPİ

Yüksek grad gliomlu hastarda yapılan randomize çalışmalarda, cerrahi ardından radyoterapi uygulanması ile sağkalım avantajı bulunması günümüzde bu yaklaşımı standart hale getirmiştir (77,78,79,80).

Hachberg ve Pruitt'in çalışmasında (49) glioblastome tanılı hastaları %78'inde rekürrenslerin tümör yatağı ve 2 cm çevresinde; %65'inde ise tümör yatağı ve 1 cm çevresinde olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular Wallner KE ve arkadaşlarının sonuçları ile benzerdir (74). Daha sonra yapılan pekçok çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (79,80).

Kelly ve arkadaşları BT ve MR ardından stereotaktik biopsi alınan 40 hastayı incelemiştir (81). Histolojik analiz göstermiştir ki ; görüntülemeye kontrast tutan alanlar sıklıkla , tümöral dokuya karşılık gelmektedir. Beyin parankimi yada tümör hücrelerince infiltre edilmiş parankimal dokuda kontrast tutulumu nadirdir.MR görüntülerde T2 ağırlıklı kesitlerde parankimal infiltrasyon daha net seçilebilmektedir. T2 ağırlıklı kesitlerde tümör infiltrasyonunun %88 oranında tanımlanabileceği düşünülmektedir.

Günümüzde yüksek gradlı gliomlarda 30-33 fraksiyonda 60 Gy toplam doz, standart yaklaşımdır. Walker ve arkadaşları doz-yanıt ilişkisini 420 hastalık bir seride incelediler (71). 50-60 Gy'lik dozlarda median sağkalımda anlamlı artış tespit edildi. Ancak konvansiyonel tedavilerde 60 Gy üzerinde doz kullanımının herhangi bir avantajı gösterilmedi. RTOG ve ECOG çalışmasında 60 Gy üzerine sınırlı hacme 10 Gy ek doz verilmesinin herhangi bir faydası gösterilmedi (33).

Hiperfaksiyone veya akselere rejimlerle doz artımı denenmiştir. Sadece Shin ve arkadaşlarının çalışmasında fayda sağlanmıştır (83). Diğer tüm çalışmalarda hiperfraksiyone rejimlerle sağkalım avantajı gösterilmezken; geç yan etkilerde ciddi şekilde artış tespit edilmiştir (84,85). Genç ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada akselere hiperfraksiyone radyoterapi uygulanan 58 supratentorial yerleşimli glial tümör tanılı hasta 49 konvansiyonel radyoterapi uygulanan aynı tanılı hastalarla karşılaştırılmıştır. Ancak iki grup arasında GS ve PFS' da istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (34).

Konvansiyonel RT'ye ek doz (boost) olarak radyocerrahi yöntemlerinin denendiği çalışmalarda mevcuttur. (Joint Center for Radiation Therapy, Wisconsin Üniversitesi ve Florida Üniversitesi) Ancak bunlarda RTOG RPA analizine göre hastaların prognostik sınıfları dikkate alınmıştır. Bu hastalarda radyocerrahinin sağkalıma etkisi gösterilmiştir. Bu farkın RPA sınıf 3-6 yani kötü prognostik grupta daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

TABLO 6. Yüksek gradlı tümörlerde konvansiyonel radyoterapi ve radyocerrahi, Perez 2008

RPA sınıf	2 Yıl Genel Sağkalım (%) Konvansiyonel RT	2 Yıl Genel Sağkalım (%) Radyocerrahi
1	76%	81%
2	76%	81%
3	35%	75%
4	15%	34%
5	6%	21%
6	6%	21%

Bizim kliniğimizde yüksek gradlı gliomlarda yaklaşım 3 boyutlu konformal teknikle T2 ağırlıklı MR kesitlerinde preop tümör hacmine 3 cm emniyet marjı ile 2 Gy/fr ile 40 Gy ardından; preop tümör tümör hacmine 1 cm emniyetle 20 Gy ek doz (boost) uygulanması şeklindedir. Bu hastalarının bir kısmının nükslerinde radyocerrahi uygulanmıştır.

2.8.3. KEMOTERAPİ

Kan beyin bariyeri, beyin tümörlerinin kemoterapisinde önemli bir sorun oluşturur. Kemoterapi ajanlarının difüzyonu yavaş bir süreç olduğundan, kan beyin bariyeri bozulmuş olsa bile, kemoterapide kullanılan ilaçların çoğu yine de merkezi sinir sisteminde yeterli doku konsantrasyonlarına ulaşamaz.

Yüksek evreli gliomlarda iyi aktiviteye sahip ve sık kullanılan ajanlardan bazıları prokarbazin, nitrozürel ve vinkristindir. Etkili diğer ajanlar hidroksiüre, siklofosamid, platin analogları, 6-tioguanin ve 5 fluorourasil'dir. Adjuvant olarak genellikle prokarbazin yada karmustin (BCNU) monoterapisi yada PCV (prokarbazin, CCNU, Vinkristin) ile kombinasyon tedavisi uygulanır. Bazı hastalarda kurtarma rejimleri olarak prokarbazin, siklofosamide ilaveten vinkristin, TDPCFUHU (6 tioguanin, dibromodulsitol, prokarbazin, CCNU, 5 fluorourasil, hidroksiüre) uygulanmıştır (86).

Bu ajanlardan karmustin (BCNU) kan beyin bariyerini geçer ve bu malignitelerde tek ajan olarak kullanılmıştır. Ancak BCNU, doz sınırlayıcı kemik iliği baskılanması, akciğer fibrozu, nefrotoksisiteye neden olur. Tek ajanlı BCNU tedavisi yanıt oranları histolojiye bağlı olarak %29 ile %64 arasında değişir; progresyona kadar geçen süre 5 ayın biraz üzerindedir. İnoperabl MSS gliomları olan hastalarda lamustin, prokarbazin ve vinkristin kullanıldığında yanıt oranları %45 ile %65 arasında, progresyona kadar geçen süre 3-6 aydır. Tedaviye yanıt histolojik tiplere göre değerlendirildiğinde AA, GBM'den daha iyi yanıt verir.

Yüksek gradlı beyin tümörlerinde kemoradyoterapinin önemini değerlendiren 16 randomize çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde kemoradyoterapi ile tek başına radyoterapiye göre %10'luk medyan sağkalım artışı (9.4 aya karşı 12 ay) saptanmıştır (87).

Oral alkilleyici ajan olan TMZ, tekrarlayan gliomaların tedavisinde tek ajan olarak kullanıldığında antitümör aktivite göstermiştir. İn vitro klinik öncesi çalışmalarda fraksiyone RT ile eş zamanlı TMZ'nin uygulanması sitotoksik etkilerin artmasına sebep olmuştur. Bu durum, TMZ ve RT'nin eş zamanlı aralıksız kullanımı için gerekçe oluşturmuştur.

Sonuç olarak sistemik toksisitesi ve aktivitesi bilinen ve kan beyin bariyerinden kolayca geçebilecek bir ajanın kullanıma sunulmasının, yüksek gradlı glioma bulunan hastalarda teröpatik üstünlük sağlayacağı açıktır.

In vitro çalışmalarda glioma hücrelerinde çeşitli sitotoksik ajanlar ile sağlanan radyasyon etkisindeki artış, bu ajanların radyoterapi ile eş zamanlı kullanımını gündeme getirmiştir. Bu etki mekanizmasının sonucu olarak yeni terapötik ajanlar geliştirilmeye başlanmıştır.

2.8.3.1. TEMODOZOLAMİD

Bir ön-ilaç olan temozolamid ikinci jenerasyon tek fonksiyonlu bir alkilleyici ajandır. İlk kez 1984'de Steven's ve arkadaşları tarafından, bir modifiye imidazotetrazinonlar serisi içinde sentezlenmiştir. Bu bileşik sınıfını tanımlayan özellik, yan yana bağlı 3 nitrojen atomu içeren bir tetrazinin halka sistemiyle birleşen bir imidazol halkasıdır. Kimyasal olarak dakarbazin ile bağıntılıdır ve deney evresinde bir anti-kanser ilaç olan mitozolomidin 3-metil türevidir (90).

Temozolamidin sitotoksitesi genomik DNA'nın O6 pozisyonundaki guaninlerin metilasyonuna bağlıdır (94). Yüksek düzeylerde DNA onarım enzimi O6-alkilguanin-DNA alkiltransferaz (AGT) eksprese eden hücre dizileri temozolamid temasına karşı direnç gösterirler. (94,95) AGT tarafından onarılamayan mutagenik lezyonlar, yanlış eşleşme onarım (MMR) enzimleri tarafından tanınırlar ve bu enzimler, yavru DNA ipliğindeki timin bazını eksize ederek, O6-metilguanin:timin baz çiftleri arasındaki yanlış eşleşmeyi onarırlar. Bununla birlikte O-6 metilguanin lezyonu dokunulmadan bırakılırsa, timin her defasında yanlış eşleşir. MMR proteinlerinin girişimleri başarısız olur ve aralıksız enzimatik sikluslar, sonucunda apoptoza uğramadan önce G2/M evre geçişinde durdurlurlar (96). Bu nedenle diğer alkilleyici ajanlar gibi TMZ de, geniş bir hücre topluluğu aktif olarak bölünme durumundaysa, daha büyük bir anti-tümör aktivite gösterebilir (97).

TMZ'e karşı dirençten, 3 temel DNA onarım mekanizması sorumludur; 1) intrasellüler O6-alkilguanin-DNA alkiltransferaz (AGT) düzeyinde artış; 2) yanlış- eşleşme onarım (MMR) süreçlerinin yoksunluğu 3) poli (ADP)- riboz polimeraz yolunun aktivasyonudur.

AGT enzim aktivitesi, hücre savunmasının en önemli mekanizmasını temsil eder. AGT'nin iç yapısındaki bir sistin kalıntısı, O6-guaninin metil lezyonuna (metildiazonyum katyonu tarafından oluşturulan) geri dönüşümsüz

bir kovalent bağ yapar; bu reaksiyon, enzim inaktivasyonu pahasına, lezyona neden olan bir karbonlu birimi DNA bazında uzaklaştıran bir reaksiyondur.

TMZ'nin sitotoksitesi, O-6 guanin oluşum hızı ile onarım hızı arasındaki dengeye bağlıdır. Denge noktasını, hücre içi TMZ konsantrasyonları ve AGT düzeyleri belirler. Böylelikle, düşük AGT düzeylerine sahip hücrelerin çoğu TMZ'e karşı duyarlı, yüksek AGT düzeylerinin bulunduğu hücreler ise tedaviye sıklıkla refrakterdir.

Üçüncü direnç mekanizmasında, nükleotid eksizyonu ile onarım yolu yer alır (98,99). Eksizyonla onarım yolunun, AGT ve MMR yollarından daha az önem taşıdığı kabul edilmektedir.

2.8.3.1.1.Farmakokinetik özellikler

Temozolamid'in biyoyaralanımı %100'e yakındır. Kan beyin bariyerini kolayca geçer; ancak plazmada gözlenenin ancak %40'ı merkezi sinir sistemine ulaşır (100). Temozolamid'in yapısı lipoliktir. Plazma yarı ömrü yaklaşık 1,8 saattir. Esas olarak böbreklerden elimine edilir. Oral alımında itibaren dozun ortalama %5-10'u 24 saat içinde idrarla değişmeden atılır, geriye kalanı 5-aminoimidazol-karboksamid veya tayin edilemeyen polar metabolitler şeklinde atılır.

2.8.3.1.2. Yan etkileri

Temozolamid tedavisinde görülen yan etkilerin çoğu sitotoksik etki mekanizmasından kaynaklanır.

2.8.3.1.3.Hematolojik yan etkiler

Temozolamid'in doz sınırlayıcı yan etkisidir (101). Hafif-orta derecede kemik iliği baskılanmasına bağlı nötropeni ve trombositopeni

görülebılır. Genellikle ilk temozolamid dozundan sonraki 21-28. günlerde görölür. Doz azaltımına gidilerek bu yan etki kontrol altına alınabilir.

2.8.3.1.4 Hematolojik olmayan yan etkiler

Hemotolojik olmayan yan etkilerin en sık olanları bulantı (%42) ve kusmadır (%35). Bu durum antiemetiklere cevap verir. Ayrıca baş ağrısı (%13), bitkinlik (%20) ve konstipasyon (%17) diğér yan etkilerdir.

2.8.3.1.5.RADYOTERAPİ İLE EŞZAMANLI TEMOZOLAMİD UYGULANMASI

Temozolomid'in radyasyon ile eş zamanlı kullanımı, aditif ve sinerjistik aktivite gösteren prelinik verilere dayanmaktadır.

Temozolamid ile eş zamanlı radyasyon, düşük AGT ekspresyonuna sahip glioblastoma hücre dizisine karşı aditif sitotoksisite göstermiştir. Buna karşılık yüksek düzeyde AGT ekspresyonu olan kolorektal hücre dizinde bu etki tesbit edilememiştir (102).

Temozolamide duyarlı glioma hücre dizilerinde temozolamid ile birlikte 1 ya da 2 Gray (Gy) tek bir radyasyon uygulandığında aditif bir büyüme inhibisyonu görölmüştür. Temozolamidin glioma hücrelerinde G2-M arrestini indüklediğı, böylece hücre siklusunu radyosensitif fazda senkronize ettiğı görölmüştür.

İki glioma hücre dizisinde fraksiyone radyoterapi ile eş zamanlı temozolamidin etkinliğı Van Rijn ve arkadaşları tarafından incelenmiştir. Fraksiyone radyoterapi ile eş zamanlı temozolamid kullanılması sitotoksik etkilerde artma ile sonuçlanmıştır.

Glioma hücrelerinde temozolamid ile sağlanan radyasyon etkisi artışı yeni tanı konulmuş Glioblastoma Multiforme (GBM) hastalar için kemoradyoterapi kullanımının tüm kriterlerini karşılamaktadır. Temozolamid düşük AGT düzeylerine sahip glioma hücrelerine selektif olarak etki göstermektedir. Temozolamid radyoterapi alanı dışındaki mikroskopik hastalığı yok etmektedir, radyasyonun neden olduğu hasarın tamirini engelleyerek artırmaktadır. Her iki tedavi modalitesi de farklı toksisite profillerine sahiptir.

2.7.YAŞAM KALİTESİ

Yaşam kalitesi (quality of life) kişinin yaşadığı kültür ve değer sistemleri çerçevesinde amaçları, beklentileri, standartları ve ilgileri ile ilişkili olarak yaşamdaki pozisyonunu algılaması şeklinde tanımlanabilir. Kişinin fiziksel sağlığı ve psikolojik durumu inançları ve sosyal ilişkileri ve çevresiyle ilişkisinden karmaşık bir yolla etkilenen geniş kavramdır. Bu tanım yaşam kalitesinin kültürel, sosyal ve çevresel iyice gömülmüş, subjektif bir değerlendirme olduğu görüşünü yansıtmaktadır (103). Yaşam kalitesi, sağlık durumunun ve tedavilerin etkilerinin değerlendirilmesinde önemli bir sonuç ölçümüdür. Ancak farklı kişilere farklı kişilere farklı şeyler ifade eden bir kavram olduğundan net bir tanım yapmak güçtür. Sadece hastalık olmaması değil; tam bir fiziksel, sosyal, mental iyilik halidir (104). Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi (Health related quality of life) ise esas olarak kişinin sağlığı tarafından belirlenen, klinik girişimlerle klinik müdahalelerle etkilenebilen genel yaşam kalitesinin bir bileşenidir. Kişinin hastalığı ve uygulanan tedavilerin fonksiyonel etkilerini nasıl algıladığı ile ilişkilidir (105).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 1980' de organ, kişi, toplum ve sosyal alandaki kısıtlılıklar veya yetersizlikleri; Uluslar arası Yetersizlik, Özürlülük ve Engellilik Sınıflaması (International Classification of Impairment, Disability and Handicap, ICIDH) olarak yayınlamıştı. Buna göre yetersizlik (impairment) organ alanını, özürlülük (disability) kişi alanını, engellilik (handicap) ise

toplum alanını yansıtmaktadır(106). ICIDH’de nedensel görüş hakimdir. Bu görüşte hastalık veya bozukluk yetersizliğe, yetersizlik özürllülüğe, özürllülükte engelliğe neden olmaktadır. Halbuki yaşam kalitesinde hem fiziksel sağlık psikolojik durum ve kişisel inançlar; hemde sosyal ilişkiler ve çevreden karmaşık bir şekilde etkilenen geniş aralıklı bir kavram olduğu için yaşam kalitesindeki bozulmayı açıklamakta bu nedensel görüş tek başına yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle WHO tarafından 2001’de Uluslar arası Fonksiyon Özürllülük ve Sağlık Sınıflaması (International Classification of Functioning Disabikity and Health, ICF) kavramı yayınlanmıştır (107).

Yaşam kalitesi ve sağlık sonuçlarının değerlendirilmesinde kullanılan ölçütler jenerik ve hastalığa özgü olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Jenerik Ölçütler: genel popülasyonda kullanılan,çeşitli sağlık durumları ve hastalıklara uygulanabilen,geniş ilgi alanlarını değerlendiren ölçütlerdir. Hastalığa özgü ölçütler ise sadece o hastalık grubunda kullanılan ölçütlerdir (108).

2.7.1.JENERİK ÖLÇÜTLER

Bunlardan kısa form-36 (SF-36) ,Nottingham Sağlık Profili, Euro QOL. İyilik Hal Skalası, Hastalık Etki Profili, Sağlık yararlanma İndeksi ve Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitei Anketi sık kullanılan yaşam kalitesi değerlendirme ölçütleridir (109, 110, 111).

A) Kısa Form-36 (SF-36)

SF-36 jenerik ölçütler içerisinde en sık kullanılanıdır. Yaşam kalitesini değerlendirmede geçerli ve oldukça sık kullanılan bir ölçüttür. Fiziksel fonksiyon, fiziksel rol kısıtlanması, emosyonel rol kısıtlanması, vücut ağrısı, sosyal fonksiyon, mental sağlık, canlılık, genel sağlık olmak üzere sekiz alt skalada 36 soru içerir (112). SF-36'nın Türkçe geçerlilik çalışması Koçyiğit ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (113).

B) Nottingham Sağlık Profili (NHP)

Hasta tarafından algılanan emosyonel, sosyal ve fiziksel sağlık problemlerini değerlendirir. Enerji, ağrı, fiziksel mobilite, uyku, emosyonel reaksiyonlar ve sosyal izolasyondan oluşan altı kategoride yanıtları evet ve hayır olan 38 sorudan oluşur.

C)Euro QOL

Çeşitli girişimlerin sağlık sonuçları üzerine etkisini ortak bir skala ile değerlendirilmeyi amaçlar. Mobilite, kendi kendine bakım, genel aktiviteler , ağrı, rahatsızlık, anksiyete ve depresyonu içerir.

D) Hastalık Etki Profili (SIP)

Hasta tarafından algılanan sağlık durumunu davranış esaslı ölçümünü sağlar. Geçerli ve güvenilir bir testtir.

E) Sağlık Yararlanma İndeksi (HUI)

HUI, sağlık durumunu ölçmek, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini değerlendirmek ve yararlanma skorlarını oluşturmak amaçlı jenerik bir sağlık profilidir.

F) İyilik hal Skalası (QWB)

Genel sağlık durumunu değerlendirmek için kullanılır. Mobilite, fiziksel aktivite ve sosyal aktivite olmak üzere üç komponenti vardır.

G) Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Değerlendirme Anketi (WHOQOL)

Bireyin kendi yaşam kalitesini nasıl algıladığını değerlendiren bir ankettir. Fiziksel, psikolojik, sosyal ilişkiler ve çevresel olarak dört gruptan oluşur.

H) Functional Assessment of Cancer Therapy-Global (FACT-G)

Dört ana başlık (fiziksel, sosyal, duygusal ve fonksiyonel) ve 27 sorudan oluşur.

2.7.2. HASTALIĞA (BEYİN TÜMÖRLERİ) SPESİFİK DİĞER ÖLÇÜTLER

A)Functional Assessment of Cancer Therapy-Brain Subscala (FACT-BR)

Beyin tümörü tanısı alan hastalarda ve genellikle FACT-G ile birlikte kullanılır. Weitzner ve arkadaşları tarafından 1995 yılında geliştirilen üçüncü versiyonda 19 soru bulunurken; 2003 yılında geliştirilen dördüncü versiyon ile 23 soru, 0-92 puan aralığında değerlendirilir. Bu 23 sorunun 15'i semptomlara yöneliktir.

2.7.3. ÇALIŞMADA KULLANILAN ANKETLER

2.7.3.1. EORTC C-30

1986 yılında Avrupa Kanseri Tedavi ve Organizasyon Komitesi (EORTC), kanser hastalarının yaşam kalitesini değerlendirme modelini geliştirmek için araştırma programı başlatmıştır. İlk jenerasyon anket formu 1987 yılında EORTC QLQ -C36 olarak geliştirilmiştir. Yapılan çalışmalar neticesinde bazı maddelerin yeterli bilgi sağlamaması ve güvenilirliğinin yetersiz olması nedeni ile skalada güçlü bir revizyon gereksinimi ortaya

çıkılmıştır. İkinci jenerasyon anket formlarının güvenilirliği ve uygulanabilirliği 13 farklı ülkede (Avusturalya, Kanada, İngiltere, Amerika, Kuzey ve Güney Avrupa, Japonya) geniş hasta popülasyonunda denenmiş; EORTC QLQ-C30 anket formu şekillendirilerek farklı dil ve kültürel gruplardaki geçerliliği gösterilmiştir.

EORTC QLQ-C30 (version 3.0) hayat kalitesi ölçeği beyin tümörleri için spesifik bir anket olmayıp, kanserli hastalarda tüm dünyada yaygın kullanılan bir hayat kalitesi anketidir.

Bu ölçek genel sağlık durumu ölçeği (GSS), fonksiyonel ölçek (FS), semptom ölçeği (SS) olmak üzere üç bölümden oluşmaktadır ve toplam 30 sorudur.

Onbeş sorudan oluşan fonksiyonel ölçekte; fiziksel fonksiyon (1-5), uğraş fonksiyonu (6-7), duygusal fonksiyon (21-24), kavrama fonksiyonu (20 ve 25), sosyal fonksiyon (26 ve 27) sorularıyla temsil etmekte olup günlük hayatını sürdürme fonksiyonları sorgulanmaktadır.

Onüç sorudan oluşan semptom ölçeğinde; yorgunluk (10, 12, 18), bulantı ve kusma (14, 15), ağrı (9, 19), nefes darlığı (8), uykusuzluk (11), iştah kaybı (13), konstipasyon (16), diyare (17), mali zorluklar (28) sorularıyla araştırılmakta olup hastanın hayat kalitesini etkileyen özgün semptomlar ortaya konulabilmektedir.

Son 2 soru (29, 30) genel sağlık durum ölçeğini temsil etmekte olup; hastanın bir bütün olarak kendi hayat kalitesini değerlendirmesini gösterir.

Fonksiyonel ve semptom ölçeklerini değerlendiren 28 soruda, her soru için hiç (1puan), biraz (2puan), fazla (3puan) ve çok fazla (4puan) şeklinde dört seçenek vardır. Genel sağlık ölçeğinde ise çok zayıf ve mükemmel arası 1'den 7 puana kadar seçenekler vardır.

Skorlar hesaplanırken önce ham skorlar, daha sonra 100 üzerinden değerlendirilen dönüştürülmüş skorlar bulunur. Her subgrup için elde edilen toplam puanlar o gruptaki soru sayısına bölünerek ham skorlar hesaplanır. Dönüştürülmüş puanlar hesaplanırken fonksiyonel ve semptom ölçeklerinde aralık: 3'tür. (seçenek sayısı-1); global skorda ise aralık:6'dır. (seçenek sayısı-1)

Fonksiyonel skor, aşağıdaki formül ile hesaplanmaktadır:

$$S=[1-(\text{ham skor}-1)/\text{aralık}]\times 100$$

Semptom ve global skorlar ise daha farklı bir formül ile hesaplanır:

$$S=[(\text{ham skor}-1)/\text{aralık}]\times 100$$

Geçtiğimiz hafta zarfında:

	Hiç	Biraz	Oldukça	Çok
16. Kabız oldunuz mu?	1	2	3	4
17. İshal oldunuz mu?	1	2	3	4
18. Yoruldunuz mu?	1	2	3	4
19. Ağrılarınız günlük aktivitelerinizi etkiledi mi?	1	2	3	4
20. Televizyon seyretmek veya gazete okumak gibi aktiviteleri yaparken dikkatinizi toplamakta zorluk çektiniz mi?	1	2	3	4
21. Gerginlik hissettiniz mi?	1	2	3	4
22. Endişelendiniz mi?	1	2	3	4
23. Kendinizi kızgın hissettiniz mi?	1	2	3	4
24. Bunalıma girdiniz mi?	1	2	3	4
25. Bazı şeyleri hatırlamakta zorluk çektiniz mi?	1	2	3	4
26. Fiziksel durumunuz veya tıbbi tedaviniz <u>aile</u> yaşantınıza engel oluşturdu mu?	1	2	3	4
27. Fiziksel durumunuz veya tıbbi tedaviniz <u>sosyal</u> aktivitelerinize engel oluşturdu mu?	1	2	3	4
28. Fiziksel durumunuz veya tedaviniz maddi zorluğa düşmenize yol açtı mı?	1	2	3	4

Aşağıdaki sorular için 1 ile 7 arasındaki size en uygun rakamı daire içine alınız

29. Geçen haftaki sağlığınızı genel olarak nasıl değerlendirirsiniz?

1 2 3 4 5 6 7

Çok kötü

Mükemmel

30. Geçen haftaki hayat kalitenizi genel olarak nasıl değerlendirirsiniz?

1 2 3 4 5 6 7

Çok kötü

Mükemmel

2.7.3.2. BCM-20 (BN-20=BRAIN CANCER MODULE)

Beyin tümörlerinin yaşam kalitesinin spesifik olarak değerlendirilmesi amacıyla 1996 yılında D.Osoba tarafından geliştirilmiştir. Genellikle C-30 testi ile birlikte kullanılır. Toplam 20 sorudan oluşmaktadır. Baş ağrısı, nöbet, uykuya meyil, saç dökülmesi, kaşıntı, bacaklarda kuvvet kaybı ve mesane

kontrolü değerlendirilir. Her biri için bir soru bulunmaktadır. Gelecek hakkında belirsizlik 4 soru ile, görme bozukluğu 3 soru ile, motor disfonksiyon 3 soru ile ve iletişim bozukluğu 3 soru ile değerlendirilmektedir. Puanlama sistemleri EORTC C-30 anketinin global ve semptom skorlarının hesaplanmasına benzemektedir. Önce ham skorlar bulunur daha sonra bu puanlar bazı matematiksel işlemler ile 0-100 arasında değerlendirilir.

EORTC C-30 testinde yüksek skorlar iyi performans anlamına gelirken; BCM20 anketinde kötü performansı gösterir. 10 puan ve üzerindeki değişimler klinik olarak anlamlıdır.

TABLO 8. BCM-20 Anketi

Geçen Hafta Boyunca	HİÇ	BİRAZ	FAZLA	ÇOK FAZLA
1.Gelecek hakkında belirsizlik hissettiniz mi?	1	2	3	4
2.Durumunuzun gerilediğini hissettiniz mi?	1	2	3	4
3.Aile yaşamınızın sekteye uğradığı kaygısına kapıldınız mı?	1	2	3	4
4.Baş ağrınız oldu mu?	1	2	3	4
5. Gelecekle ilgili düşüncelerinizde kötüleşme oldu mu?	1	2	3	4
6.Çift görmeniz oldu mu?	1	2	3	4
7.Bulanık görme şikayetiniz oldu mu?	1	2	3	4
8.Görme problemi nedeniyle okuma güçlüğüünüz oldu mu?	1	2	3	4

9. Nöbet geçirdiniz mi?	1	2	3	4
10. Vücudunuzun bir tarafında kuvvet kaybı oldu mu?	1	2	3	4
11.Kendinizi ifade ederken doğru kelimeleri bulmada problem yaşadınız mı?	1	2	3	4
12.Konuşma güçlüğüünüz oldu mu?	1	2	3	4
13.Düşüncelerinizi iletmede probleminiz oldu mu?	1	2	3	4
14.Gün içinde uyuklamanız oldu mu?	1	2	3	4
15.Koordinasyon probleminiz oldu mu?	1	2	3	4
16.Fazla miktarda saç dökülmesi oldu mu?	1	2	3	4
17. Sizi rahatsız edecek boyutta kaşıntınız oldu mu?	1	2	3	4
18.Her iki bacağınızda kuvvet kaybı oldu mu?	1	2	3	4
19.Bacaklarındaki kuvvetsizlik nedeniyle ayakta duramayacakmış hissine kapıldınız mı?	1	2	3	4
20. İdrar tutma probleminiz oldu mu?	1	2	3	4

2.7.3.3. HAD (HASTANE ANKSİYETE DEPRESYON)

HAD ölçeği, Zigmond ve Snaith (1983) tarafından geliştirilip, geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır. Anksiyete ve depresyon alt ölçeklerini içermektedir.

Hastanın anksiyete ve depresyon yönünden riskini belirlemek, düzeyini ve şiddet değişimini ölçmek için toplam 14 soru ile değerlendirilir. Tek sayılar anksiyeteyi, çift sayılar ise depresyonu ölçmektedir. Sorulardan 1,3,5,6,8,10,11,13 numaralı sorular seçeneklere göre 3-2-1-0 şeklinde puanlanırken; 2,4,7,9,12,14 numaralı sorular ise, seçeneklere göre 0-1-2-3 şeklinde puanlanır. Türkçe formunun geçerliliğini gösteren çalışmada (129) ROC analizi sonucu Türkçe formunun kesme noktaları anksiyete alt ölçeği için 10, depresyon ölçeği için 7 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da bu hususlar dikkate alınmıştır.

TABLO 9. HAD ölçeği

HAD ÖLÇEĞİ

Hasta Adı Soyadı:

Tarih:

1. Kendimi gergin ‘patlayacak gibi’ hissediyorum.

- ◇ Çoğu zaman
- ◇ Bir çok zaman
- ◇ Zaman zaman,bazen
- ◇ Hiçbir zaman

2.Eskiden zevk aldığım şeylerden hala zevk alıyorum.

- ◇ Aynı eskisi kadar
- ◇ Pek eskisi kadar değil
- ◇ Yalnızca biraz eskisi kadar
- ◇ Hayır, hiç öyle değil

3.Sanki kötü bir şey olacakmış gibi korkuya kapılıyorum.

- ◇ Kesinlikle öyle ve oldukça şiddetli
- ◇ Evet, ama çok da şiddetli değil

- ◇ Biraz, ama beni endişelendiriyor
- ◇ Hayır Hiç öyle değil

4.Gülebiliyorum ve olayların komik tarafını görebiliyorum.

- ◇ Her zaman olduğu kadar
- ◇ Şimdi pek o kadar değil
- ◇ Şimdi kesinlikle o kadar değil
- ◇ Artık hiç değil

5.Aklımdan endişe verici düşünceler geçiyor.

- ◇ Çoğu zaman
- ◇ Birçok zaman
- ◇ Zaman zaman, ama çok sık değil
- ◇ Yalnızca bazen

6. Kendimi neşeli hissediyorum.

- ◇ Hiçbir zaman
- ◇ Sık değil
- ◇ Bazen
- ◇ Çoğu zaman

7.Rahat rahat oturabiliyorum ve kendimi gevşek hissediyorum.

- ◇ Kesinlikle
- ◇ Genellikle
- ◇ Sık değil
- ◇ Hiçbir zaman

8.Kendimi sanki durgunmuş gibi hissediyorum.

- ◇ Hemen hemen her zaman
- ◇ Çok sık
- ◇ Bazen
- ◇ Hiçbir zaman

9.Sanki içim pır pır ediyormuş gibi tedirginliğe kapılıyorum.

- ◇ Hiçbir zaman
- ◇ Bazen
- ◇ Oldukça sık
- ◇ Çok sık

10.Dış görünüşüme ilgimi kaybettim.

- ◇ Kesinlikle
- ◇ Gereği kadar özen gösteriyorum
- ◇ Pek o kadar özen göstermiyebiliyorum
- ◇ Her zamanki kadar özen gösteriyorum

11.Kendimi sanki hep bir şey yapmak zorundaymış gibi huzursuz hissediyorum.

- ◇ Gerçektende çok fazla
- ◇ Oldukça fazla
- ◇ Çok fazla değil
- ◇ Hiç değil

12.Olacakları zevkle bekliyorum.

- ◇ Her zaman olduğu kadar
- ◇ Her zamankinden biraz daha az
- ◇ Her zamankinden kesinlikle daha az
- ◇ Hemen hemen hiç

13.Aniden panik dugusuna kapılıyorum.

- ◇ Gerçekten de çok sık
- ◇ Oldukça sık
- ◇ Çok sık değil
- ◇ Hiçbir zaman

14. İyi bir kitap, televizyon ya da radyo programından zevk alabiliyorum.

- ◇ Sıklıkla
- ◇ Bazen
- ◇ Pek sık değil
- ◇ Çok seyrek

2.7.3.4. STANDARD MİNİ-MENTAL TEST

Folstein MF ve arkadaşları tarafından hastalarda bilişsel yetenekleri en kısa ve en güvenilir biçimde değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. Temel olarak bilişsel yeteneklerinde kayıp olan hastalar olmak üzere tüm psikiyatrik hasta grupları ve risk altında bulunan toplumda kullanılabilir. 5 ana grupta değerlendirme yapılır . Oryantasyon, kayıt hafıza, dikkat ve hesap, hatırlama, lisan özellikleri değerlendirilir. Toplam 21 maddeden oluşmaktadır. Bazı maddelerde hastaya görev verilir hastadan bir geometrik şeklin aynısını çizmesi ve anlamlı bir cümle yazması istenir. Her bir maddeden elde ettiği puanlar toplanarak toplam puan elde edilir (139,148).

TABLO 10. SMMT Ölçeği

Ad Soyad:
Eğitim (yıl):
T. Puan:

Tarih:
Meslek:

Yaş:
Aktif El:

YÖNELİM (Toplam puan 10)

Hangi yıl içindeyiz..... ()
Hangi mevsimdeyiz ()
Hangi aydayız ()
Bu gün ayın kaçı ()
Hangi gündeysiz ()

Hangi ülkede yaşıyoruz ()
Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız ()
Şu an bulunduğunuz semt neresidir ()
Şu an bulunduğunuz bina neresidir ()
Şu an bu binada kaçınıcı kattasınız ()

KAYIT HAFİZASI (Toplam puan 3)

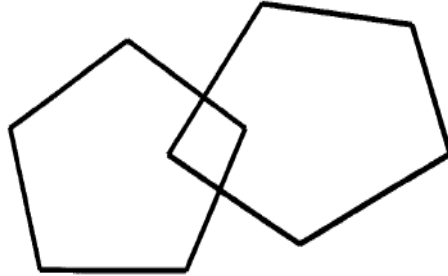
Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın
(Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn süre tanınır) Her doğru isim 1 puan ()
DİKKAT ve HESAP YAPMA (Toplam puan 5)
100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin.
Her doğru işlem 1 puan. (100, 93, 86, 79, 72, 65) ()

HATIRLAMA (Toplam puan 3)

Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin.
(Masa, Bayrak, Elbise)..... ()

LİSAN (Toplam puan 9)

- a) Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (saat, kalem) 2 puan (20 sn tut) ()
- b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin. "Eğer ve fakat istemiyorum" (10 sn tut) 1 puan..... ()
- c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın. "Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen" Toplam puan 3, süre 30 sn, her bir doğru işlem 1 puan..... ()
- d) Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (1 puan)
"GÖZLERİNİZİ KAPATIN" (arka sayfada)..... ()
- e) Şimdi vereceğim kağıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (1 puan)..... ()
- f) Size göstereceğim şeklin aynısını çizsin. (arka sayfada) (1 puan) ()



2.8. BEYİN IŞINLAMALARININ GEÇ YAN ETKİLERİ VE YAŞAM KALİTESİ

2.8.1. BEYİN IŞINLAMALARININ GEÇ YAN ETKİLERİ

Radyoterapinin yan etkileri multifazik olarak görülür: akut, erken gecikmiş (subakut) , geç gecikmiş (kronik) diye kronolojik olarak sınıflandırılır. Akut yan etkiler geçici demiyelinizasyon veya oligodendrosit hasarına bağlıdır. Akut yan etkiler steroid ile önlenebilir, kısa zamanda kendiliğinden iyileşir. Subakut ensefolapati radyoterapi bitiminden sonraki 1-6 ay içinde görülür, erken progresyondan ayırt etmek zordur. Uykuya meyil, nörolojik hastalığın kötüleşmesi ve kısa dönem hafıza kaybı ile karakterizedir. Oniki ay içerisinde hastalar normale dönerler, oluşumunda geri dönüşlü demiyelinizasyon ve kan beyin bariyerinin bozulmasının rol oynadığı düşünülür. Subakut ensefolopatinin geç gecikmiş (kronik) ensefolopatiye öncülük ettiğine dair bir bilgi yoktur. Geç yan etkiler ise iyileşmez ve progresiftir. Geç yan etkiler vasküler hasar (iskemi), kalıcı demiyelinizasyona bağlı oluşur (114). Geç yan etkiler tedavi sonrasındaki 1-20 yıl içerisinde görülebilir.(115). Son yıllarda gelişen teknoloji sayesinde normal dokular daha iyi korunarak radyasyon nekrozu riski azaltılmıştır (116). Buna rağmen hem erişkinlerde (117,118,119) hemde çocuklarda (120,121) tüm-parsiyel beyin radyoterapi uygulandığı zaman kognitif değişikliklere rastlanmıştır. Geç yan etkinin zamanlaması konusunda literatürde bir uyum yoktur. Ancak yapılan çalışmalara göre radyoterapiden sonraki ilk 18 ay içerisinde görüntüleme tetkiklerinde veya nöropsikolojik testlerde herhangi bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir (119). Radyasyona bağlı geç bilişsel disfoksiyonun tedaviden bir yıl sonra oraya çıkması ve genellikle beşinci yıla kadar progrese olduktan sonra belli bir seviyede kalması tipiktir (114).

Günümüzde MSS ile ilgili çalışmalar genellikle sağkalım ve tedavi üzerine odaklanmıştır. Ancak son zamanlarda sağkalım süresinin artmasına paralel olarak yaşam kalitesi de önemli bir konu haline gelmiştir. Ancak MSS

tümörlerinde görülen bu durumun insidansı , doğası ve siddeti konusunda bilgilerimiz kısıtlıdır.

Kognitif bozukluklar genellikle yaşam kalitesini ve sosyal yaşantısını etkiler. (119) NCI Brain Tumor Progress Rewiew Group her beyin tümörlü hastada standart olarak ölçülmesini öneriyorlar (122).

Kognitif fonksiyonları tümörün kendisi, psikolojik stres, tümöre bağlı epilepsi veya tedavi yöntemleri (cerrahi, kemoterapi , radyoterapi , antiepileptikler ve steroidler etkileyebilir (123).

Kognitif fonksiyonlar tümör lokalizasyonu (sağ veya sol hemisfer) ve tümör büyüme hızına bağlıdır. Sol hemisferde verbal yetenek ve hedefe yönelik davranışlarda bozukluk daha sık görülür. Tümör büyüme hızıda kognitif bozukluklara yol açar hızlı büyüyen tümörlerde daha ciddi kognitif fonksiyon kaybı görülür (124).

Cerrahi rezeksiyon nörolojik ve kognitif fonksiyonlara çevre doku hasarı yoluyla neden olur. Ancak pekçok çalışmada geçici ve hafif olduğu gösterilmiştir (124). 68 yüksek gradlı beyin tümörü ile yapılan bir çalışmada cerrahi sonrası tüm hastalarda bilişsel bozukluk görüldü (125). Buna karşın düşük gradlı beyin tümörlerinde cerrahi sonrasında birinci yılda bilişsel fonksiyonların azalması cerrahiye bağlı olmayıp tümörün kendisinden kaynaklandığı düşünüldü (126).

Amerika'da beyin tümörlü hastarda kemoterapi kullanımı rutin olmasına karşın Avrupa ve Kanada'da yan etkileri çok olan kemoterapötiklerin kullanımı yaygın değildir. Olivatta ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptığı bir metaanalizde yüksek gradlı gliomlarda ve Glioblastomda adjuvan kemoterapinin bazı hastalarda sağkalımı arttırdığı gösterilse de pek çok araştırmacı toksik yan etkileri göz önüne alındığında yaşam kalitesinde etkilerinin önemli olduğu düşünülmektedir. Taphoorn'un yapmış olduğu bir

Çalışmada kemoteropötik ajanların radyoterapi almış olan beyin tümörlü hastalarda hayat kalitesine negatif etkisinin olmadığı bulunmuştur.

Beyin tümörlü hastalara tanı anından itibaren uygulanan steroidlerinde, yaşam kalitesine etkisi detaylı araştırılmamıştır. Steroidler beyinde ödemi azaltarak kognitif fonksiyonları iyileştirse de (125) sık yan etkisi olarak bilinen duygu durum değışikliğı nedeniyle kognitif fonksiyonları bazabilirler. Epileptik nöbetin kendisi kognitif disfonksiyon yapabileceğı gibi kullanılan antiepileptiklerin de yan etkisi olabilir. Fenitoin, karbamezapin, valproik asit dikkat eksikliğı ve hafıza kaybına neden olabilir (127). Radyoterapinin kognitif fonksiyonlara olan etkisi geç - gecikmiş yan etkisidir. Erken komplikasyonların aksine geri dönüşsüz ve ciddi bir durumdur. Lokal radyonekroz, diffüz ensefolopati ve serebral atrofi nin görüldüğü bilinmekle beraber kognitif bozukluğun diffüz ensefolopatiye bağılı olduğuna bağılı olduğuna inanılmaktadır. Patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte vasküler yapı glial hücre hasarının yanında demyelinizasyonunda rol oynadığı düşünölmektedir (128).

Glial hipotezde esas radyonekroza hedef olan hücre oligodendrositlerdir. Kan damarının dilatasyon ve damar duvarının kalınlaşması (hyalinizasyon) endotel hücre kaybı ve damar yoğunluğunun beyaz cevher nekrozuna bağılı azalması vasküler hasara bağılı kanıtlardır. Patogenez muhtemelen daha komplekstir. Nöronal kök hücre hasarı neticesinde hipokampal disfonksiyonda patogenezde rol oynamaktadır (128,139).

Radyasyona bağılı kognitif defisitler esas olarak iki faktöre bağılıdır. Radyoterapiye bağılı faktörler (toplam doz, fraksiyon dozu, tedavi süresi, radyoterapi alan beyin volümü); Hastaya bağılı faktörler ise (yaş, genetik predispozisyon, önceden var olan nörolojik hastalık , iskemik hastalıklar) ve eş zamanlı kemoterapidir.

Kognitif bozukluk ve hafıza gerilemesi 2 Gy üzerindeki fraksiyon dozlarında daha sıktır. Beyin metastazları nedeniyle uygulanan tüm beyin radyoterapi ile parsiyel ışınlamalara göre daha sık kognitif disfonksiyon görülür. Toplam doz arttıkça radyonekroz riski artar, 40 yaş üzeri hastalarda kognitif disfonksiyon daha sıktır (130). Diabet ve hipertansiyon öyküsü olan hastalarda kognitif bozukluk ve hafıza gerilemeleri daha sıktır. Çünkü radyasyonun etki mekanizması olan vasküler hasar bu hastalarda daha sıktır.

Kognitif bozuklukların tedavisinde, ventrikülo-peritenal shunt, medikal tedavi (metilfenidilat, hiperbarik oksijen tedavisi) kullanılabilir ancak kognitif rehabilitasyona ait çalışma sayısı azdır (128).

Radyasyonun hipokampal hafıza sisteme geç yan etkisi yavaş ve progresdendir. Hipokampus fizyolojik etkilere çok hassastır. Bu alandaki endotel hücre hasarı ile yoğun fibröz doku oluşur ve burum hipokampusun hipoperfüzyonu ve iskemisi ile sonuçlanır (131).

Yüksek gradlı gliomlarda kognitif disfonksiyon tespit etmek düşük gradlı gliomlardan daha zordur. Çünkü yüksek gradlı gliomlarda daha hızlı tümör büyümesi görülür. Dolayısıyla kognitif fonksiyonların radyoterapi etkisine mi, yoksa tümör büyümesine mi bağlı olduğunu ayırt etmek zordur. Yapılan çalışmalarda yüksek gradlı gliomlarda orta-yüksek dereceli kognitif disfonksiyon bulunmuştur (128).

2.8.2. NÖROKOGNİTİF FONKSİYONLARIN VE YAŞAM KALİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Günümüzde, merkezi sinir sistemi (MSS) tümörleri ile ilgili çoğu çalışmada sağkalım ve tedavi üzerine odaklanmıştır. Ancak son zamanlarda sağkalım süresinin artmasına paralel olarak kaliteli bir yaşam sürdürmek giderek önem kazanmıştır.

Yaşam kalitesinin tanımlanması zordur ve bu tanım için fikir birliğine varılamamıştır. Bedensel ve ruhsal beceriler, kişinin kendine özgü beklenti ve algılarının yaşam kalitesi tanımı içerisine dahil edilmesi gerekir. Buna göre yaşam kalitesi iki kompanenti olan iyilik halidir; bunlardan birincisi fiziksel, ruhsal ve sosyal iyilik halini temsil eden gündelik faaliyetlerini yürütebilme yeteneğidir. İkincisi ise işlev görme ve hastalıkların kontrolünün düzeyi ile ilgili ortaya çıkan hasta doyumudur. Bir başka deyişle, hastanın hem içinde yaşadığı kültürel yapı değerler sistemi bağlamında, hem de kendi amaçları, beklentileri, standartları ve endişeleri açısından yaşamındaki durumu ile ilgili algısıdır (122).

İlk olarak Osoba ve arkadaşları, hastalık nedeni ile oluşan hem fiziksel hende duygusal iyilik halini etkileyen semptom ve limitasyonları tanımlamak amacı ile 'hastalık yükü' (disease burden) kavramını kullandılar (128). Hastalığa bağlı baş ağrısı, iştahsızlık, bulantı, kusma, epileptik nöbetler, uykuya meyil, gün içinde uyuklama hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkileyen hastalık yükleridir. Bu semptomların pek çoğu kafa içi basınca bağlıdır. Tümör rekürresleri de benzer duruma yol açabilir. Genel tümöre bağlı semptomların haricinde fokal nörolojik defisitler, duygu durum bozuklukları, mental kapasitede azalma, konsantrasyon bozuklukları da hastalık yükü kavramı içerisine girmektedir. Hastalık yükünün, iyi hal (well being) ve yaşam kalitesi üzerine önemli etkileri vardır (124,128).

Yaşam kalitesi fiziksel, psikolojik ve sosyal durumu inceleyen çok boyutlu bir kavramdır. Amerika ve Avrupa'da giderek önem kazanmaktadır. 1994 yılına kadar 159 adet yaşam kalitesi ölçüm klavuzları geliştirilmiştir ve günümüzde bu sayı giderek artmaktadır. Yaşam kalitesini ölçmenin en güvenilir yolu hasta tarafından değerlendirilen hastalığa veya duruma spesifik anketler kullanmaktır. (Aaronson ve arkadaşları 1988) Yaşam kalitesi ölçekleri çok boyutlu, subjektif en iyi hasta tarafından değerlendirilen hasta yakınları ve doktor tarafından yönlendirilmeyen yöntemlerle araştırılmalıdır. Yaşam kalitesi değerlendirmenin bir yolu hasta ve hasta yaşamını etkileyen

faktörler dışında hastanın iç görüşü ve bunu belirleyen diğer yargıların dinamik etkileşimini belirlemektir.

TABLO 11. Sık kullanılan yaşam kalitesi ölçeklerinden bazıları, Başaran ve ark; 2005

TEST ADI	İÇERİK (ALTGRUP)
POMS	Duygusal
ABS	Duygusal
SPITZER QOL indeks	Fiziksel, Duygusal, Sosyal
PAIS	Oryantasyon, Sözel, Seksüel
FP-QOL indeks	Yaşamsal ve fonksiyonel, Sosyoekonomik, Ailesel, Psikolojik, Ruhsal
FLIC	Fiziksel, Duygusal
FACT-BR	Fiziksel, Fonksiyonel, Doktor ile iletişim, Duygusal, Sosyal, Ailesel
BDI	Duygu-Durum, Yaşam Kalitesi
SF36 (PCS + MCS)	Fiziksel fonksiyon, Genel sağlık algısı, Sosyal fonksiyon Duygusal problemler, Vitalite
NPH	Genel, fiziksel ve mental sağlık, yaşam kalitesi
QWB	Genel, fiziksel ve mental sağlık, yaşam kalitesi
SIP	Genel, fiziksel ve mental sağlık, yaşam kalitesi
MOS	Genel, fiziksel ve mental sağlık, yaşam kalitesi

2.8.3 BEYİN TÜMÖRLÜ HASTARDA NÖROKOGNİTİF FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bilişsel fonksiyonlar (kognitif fonksiyonlar) diğer bir deyimle yüksek serebral fonksiyonlar; dil, hafıza, dikkat-konsantrasyon ve hedefe yönelik fonksiyonları içermektedir. Bilişsel fonksiyonlardaki bozukluk serebral kortikal

lezyonlara bağı olabileceği gibi, kortikal- subkortikal bağlantı bozuklukları, subkortikal beyaz cevher hastalıkları, hatta serebellar hasara bağı bile görülebilmektedir. Bilişsel fonksiyonlar; tümörün kendisine, tümör nedeni ile oluşan epileptik nöbete, kullanılan tedavi seçeneğine, (cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, steroidler, antiepileptikler), psikolojik strese, lokal veya diffüz tümör rekürrensine bağı olabilir. Santral sinir sistemi lenfomaları ve gliomatozis serebride bilişsel bozukluk sıklıkla görülür. Aynı zamanda kognitif fonksiyon glioma hastalarının sağkalımında bağımsız bir prognostik faktör olarak düşünülmektedir. Hatta MRG veya BT' de kitle farkedilmeden önce kognitif değişiklikler yardımı ile progresyon konusunda bilgi verilebilmektedir (131).

Kognitif fonksiyonlar, tümör lokalizasyonu (sağ veya sol hemisfer) ve tümör büyüme hızı gibi tümörün kendinden kaynaklanan etmenlere bağı olabilir. Sol hemisferden verbal (sözel) yetenek ve hedefe yönelik davranışlarda bozukluk daha sık görülür. Tümör büyüme hızı da kognitif bozukluklara yol açar. Hızlı büyüyen tümörlerde daha ciddi kognitif fonksiyon kaybı görülür (132).

Özellikle düşük grade'li gliomlarda epileptik nöbete sık rastlanmaktadır. Uzun süreli sağkalımları olan bu hastalardaki nöbetlerin kognitif fonksiyonları etkileyebileceği düşünülmektedir (131).

Tümöre uygulanan tedavi modalitelerinin de kognitif fonksiyonları etkilediği bilinmektedir. Cerrahi rezeksiyon, çevre dokulara hasar vererek nörolojik ve kognitif fonksiyonlarda gerilemeye neden olur. Ancak pekçok çalışmada bu etkinin geçici ve hafif olduğu bildirilmiştir. (132) 68 yüksek gradlı glial tümörlü hastada yapılan bir çalışmada tüm hastalarda cerrahiye bağı kognitif bozukluk bulundu (133). Buna karşılık düşük gradlı beyin tümörlerinde cerrahi sonrası birinci yılda kognitif fonksiyonların azalması cerahiye bağı olmayıp, tümörün kendisinden kaynaklandığı düşünüldü (134).

Amerika'da beyin tümörlü hastalarda kemoterapi kullanımı rutin olmasına karşın; Avrupa ve Kanada'da yan etkileri çok olan kemoterapitiklerin kullanımı yaygın değildir. Olivatte ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptığı bir metaanalizde yüksek gradlı gliomalarda ve Glioblastomada adjuvan kemoterapinin bazı hastalarda sağkalımı artırdığı gösterilse de pek çok araştırmacı toksik yan etkiler göz önüne alındığında yaşam kalitesine de etkilerinin önemli olduğunu düşünmektedir. Taphoorn'un yapmış olduğu bir çalışmada kemoterapitik ajanların radyoterapi uygulanmış olan beyin tümörlü hastalarda yaşam kalitesine negatif etkisinin olmadığı bulunmuştur (127).

Beyin tümörlü hastalarda tanı anından itibaren uygulanan steroidlerin yaşam kalitesine etkisi detaylı araştırılmamıştır. Steroidler beyin ödemi azaltarak kognitif fonksiyonları iyileştirse de (133), sık yan etkisi olarak bilinen duyu durum değişikliği nedeniyle kognitif fonksiyonları bozabilirler.

Epileptik nöbet, kognitif fonksiyonlarda kayıp yapar, tedavisinde kullanılan antiepileptikler de yan etki olarak kognitif bozukluklara neden olabilir. Yapılan bir çalışmada fenitoin, karbomezapin ve valproik asitin dikkat eksikliği ve hafıza kaybına neden olduğu görülmüştür (135).

Radyoterapinin kognitif fonksiyonlara olan etkisi geç-gecikmiş yan etki olarak bilinir. Erken komplikasyonların aksine geri dönüşü olmayan ve ciddi bir durumdur. Lokal radyonekroz, diffüz ensefelopati ve serebral atrofinin görüldüğü bilinmekle beraber kognitif fonksiyon bozukluğunun diffüz ensefelopatiye bağlı olduğuna inanılmaktadır.

Patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte vasküler yapılarıdaki bozukluk ve sekonder olarak beyin parankiminde bozukluk ve demyelinizasyonun rol oynadığı düşünülmektedir (135,136). Glial hipotezde esas radyonekroza hedef olan hücre oligodendrositlerdir. Kan damarlarının dilatasyonu ve damar duvarının kalınlaşması (hyalinizasyon), endotel hücre

kaybı ve damar yoğunluğunun beyaz cevher nekrozuna bağlı azalması vasküler hasara bağlı kanıtlardır. Patogenez muhtemelen daha kompleksdir. Nöronal kök hücre hasar neticesinde hippokampal disfonksiyon da patogeneze de rol oynayabilir (137,138). Radyasyonun hipokampal hafıza sistemine geçiş etkisi yavaş ve progresiftir. Hipokampus fizyolojik etkilere çok hassastır. Bu alandaki endotel hücre hasarı ile yoğun fibröz doku oluşur ve bu durum hipokampusun hipoperfüzyonu ve iskemisi ile sonuçlanır.

Görsel hafıza, sözel hafıza, dikkat eksikliği ve dil yetisinde bozulma, kompleks konuşma, problem çözümü bu mekanizmaya bağlıdır. Radyoterapinin bu etkileri radyoterapi bitiminden itibaren en erken birinci yılda başlar. Diyabet, hipertansiyon gibi sistemik vasküler hasara neden olabilecek hastalarda bu etkinin daha fazla olması vasküler mekanizmayı desteklemektedir (136).

Beyinde radyoterapi hasarının en fazla görüldüğü bölgeler, subkortikal bölgeler ve beyaz cevherdir. Radyoterapi duyarlılığı (sensitivitesi) görsel hafızada hipokampustaki CA1 nöronlarının iskemiye sensitivitesine (132,133,139) ayrıca CA3 alanındaki tekrarlayan değişik türdeki strese bağlıdır (134,140). Ancak genellikle görüntüleme tetkiklerinde düşük derecede lökoensefalopati ile karakterizedir. Bu değişiklik daha çok tümör bölgesinde primer olarak subkortikal alanda, derin beyaz cevherde ve ponsa rastlanır. MRG'deki bu değişiklikler üçüncü yıldan sonra görülmez. En sık altıncı ay ile üçüncü yıl arasında rastlanır (142).

Bilişsel fonksiyonları radyasyon dışında pek çok faktör etkilediği için (tümör, anksiyete, depresyon, ameliyat, kemoterapi, antiepileptikler, steroidler, immunoterapi, hormon tedavisi, anemi, hipoksi, paraneoplastik sendromlar) radyasyon etkisini ayırmak için düşük doz radyasyonun bilişsel fonksiyonlara etkilerine bakılabilir (143).

Bu konuda yapılmış olan bir çalışmada Ukrayna'da Çernobil nükleer santral kazası nedeniyle değişik düzeylerde radyasyona maruz kalan gruplarda kazadan sekiz yıl sonra bilişsel fonksiyonlar araştırıldı (144). Kurtarma çalışmasına katılanlar 63 cGy, orman işçileri 13 cGy ve tarım işçileri 9 cGy radyasyona maruz kalmışlardı. Kurtarma çalışmasına katılanlarda ve orman işçilerinde önemli bilişsel gerileme olduğu bildirildi. Ancak düşük doz alan orman işçilerinde yüksek doz alan kurtarıcılar kadar ağır bilişsel kayıp olması çelişkiliydi. Ayrıca Japonların atom bombası nedeniyle 20 cGy doz almış yüzbin kişide yapmış oldukları çalışmada bilişsel disfonksiyon bildirmemeleri (145), radyasyonla çalışanlarda bugüne kadar nöropsikolojik sorunların bildirilmemesi, (146) Ukrayna çalışmasını tartışmalı hale getirmektedir. Bu nedenle düşük doz, radyasyonun bilişsel fonksiyon kaybına neden olduğunu kabul etmek için Ukrayna çalışmasını destekleyen sonuçların ortaya çıkması gerekmektedir. Düşük gradlı glial tümörlerde bilişsel fonksiyonları araştıran çalışmalar, bu hastalarda bilişsel kayıpların genellikle mevcut olduğu görülmektedir. Nedeni tümör ve antiepileptiklerle tedavidir. Çok az bilişsel gerileme vakası radyoterapi ile ilişkilendirilmektedir. Radyasyonun neden olduğu bilişsel gerileme genelde yüksek fraksiyon dozları ile tedavi edilenlerdir (147,149,150,151).

Yüksek gradlı gliomalarda kognitif disfonksiyonu tespit etmek, düşük gradlı gliomalardan daha zordur. Çünkü yüksek gradlı gliomalarda daha hızlı tümör büyümesi görülür. Dolayısıyla kognitif disfonksiyonun radyoterapi etkisine mi yoksa tümörün progresyonuna mı bağlı olduğunu ayırt etmek zordur. Yapılan çalışmalarda yüksek gradlı gliomalarda orta-yüksek dereceli kognitif disfonksiyon bulunmuştur (135,152,153). Halen yüksek gradlı gliomalarda yaşam kalitesini test eden çalışma sayısı azdır. Bir çalışmada grosstotal rezeksiyonun sağkalımı artırmasının yanında yaşam kalitesinide artırdığı bulunmuştur (153).

Taphoorn ve arkadaşlarının çalışmasında ise yüksek gradlı glioma hastalarında yaşam kalitesinin sağkalımla ilişkili olmadığı bulunmuştur (154).

Hastaların uzun süreli sağkalımları sonucunda geleceğe ait belirsizlik duygusunun ve diğer diğer psikolojik nedenlerin etkin olabileceğini düşündürmüştür. Bu durum yaşam kalitesinin multipl faktörlere bağlı olduğunu; ancak psikososyal faktörlerin en etkin olduğunu gösterebilir.

Beyin fonksiyonlarına radyoterapinin olumlu etkisinin olduğunu bildiren çalışmalarda vardır. FDG-PET ile yapılan çalışmada, beyin tümörlü hastalarda radyoterapiden bir hafta sonra tümör metabolizmasının azaldığı ve normal beyin metabolizmasının arttığı bildirilmiştir (155). Düşük gradlı beyin tümörlerinde radyoterapi sonrasında aminoasit metabolizmasında düşme, radyoterapi tamamlandıktan sonraki yedinci ayda yükselme , ardından hızlı bir düşüş olduğu bildirilmiştir (149,156). Bir çalışmada da, tümörü kontrol edilebilen hastalarının yaşam kalitesinin ve bilişsel fonksiyonlarının tümörü progrese olan hastalardan daha iyi olduğu gösterilmiştir (157).

Radyoterapinin neden olduğu bilişsel kayıplarla ilişkili faktörler iki bölümde incelenir. İlk olarak radyasyona bağlı faktörler: fraksiyon dozu (>2Gy) ,toplam doz, toplam tedavi süresi ve ışınlanan beyin hacmi olarak özetlenebilir. İkinci grupta değerlendirilen hasta faktörleri ise: yaş(>60), genetik yatkınlık, varolan nörolojik hasar (multipl skleroz), sistemik hastalıklar (diabet, hipertansiyon) ve eş zamanlı kemoterapidir. Radyoterapi ile eş zamanlı kemoterapi kullanımı bilişsel fonksiyon kayıplarını artırmaktadır. Bu artış eş zamanlı kullanımda adjuvan kemoterapiye kıyasla daha belirgindir. Nörotoksik ilaçlarla birlikte radyoterapi uygulandığında kayıplar daha fazla olmakta ve radyoterapiye toleransı azaltmaktadır (158,159).

Beyin dokusunun tolerans dozları: (Td 5/5 ve Td 5/50) 1/3 hacim için 60-75 Gy, 2/3 hacim için 50-65 Gy, 3/3 hacim için ise 45-60 Gy olarak bulunmuştur. (157, 158, 160, 161)

Bilişsel fonksiyon kaybı için tolerans dozları tüm beyin ışınlığında 24 Gy, parsiyel ışınlamalarda 50 Gy'dir. Radyasyonun bilişsel fonksiyonlara etkisi tedaviden sonraki birinci yılda başlar. Ancak genel kognitif azalma veya beyaz cevher değişikliklerinin progresyonu üçüncü yıldan sonra pek görülmez. Bu belirtilerin görüntüleme tetkiklerine (MRG) yansması ise tedavinin ardından altıncı aydan üçüncü yıla kadar olan süre içerisinde (136). Bir başka çalışmaya göre, radyoterapiye bağlı nörokognitif fonksiyonlarda gerileme radyoterapinin ardından altı ay ile iki yıl arasında olur (162). Ancak geç bilişsel fonksiyonların tedaviden bir yıldan sonra ortaya çıktığı ve beşinci yıla kadar progrese olduktan sonra belli bir seviyede kaldığını gösteren çalışmalarda bulunmaktadır (143).

Sonuç olarak bilişsel fonksiyon kaybı, tedavi seçimini belirleyen bir geç yan etkidir. Sadece kraniyel radyoterapiye bağlı değildir bir çok başka nedenle ortaya çıkmaktadır. Bilişsel fonksiyonlarla ilgili beyin alanlarının radyasyona tolerans dozlarının aşılması hastalarımızın yaşam kalitesini yükseltecektir.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1.HASTALAR VE TEDAVİ ÖZELLİKLERİ

Bu tez çalışması için; HÜTF Etik Kuruluna başvurulmuştur. 05.10.2006 tarihli toplantıda 2006/68 kayıt numarasıyla Tıp Fakültesi Tıbbi, Cerrahi ve İlaç araştırmaları Etik Kurulu onayı alınmıştır.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalında Eylül 2006-Aralık 2008 arasında küratif amaçlı RT uygulanan 144 glial tümörlü hasta prospektif olarak incelenmiştir.

Hastalar düşük gradlı ve yüksek gradlı malign glial tümörler olarak iki ana gruba ayrılmışlardır.

TABLO 12. Hastaların gradlarına göre dağılımı

DÜŞÜK GRADLI	n:26	%18,05
YÜKSEK GRADLI	n:118	%81,95

3.1.2. DÜŞÜK GRADLI GLİAL TÜMÖRLER

3.1.2.1. Hasta Özellikleri:

Ekim 2006 – Aralık 2008 arasında küratif RT uygulanan 26 hasta prospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların yaşları 18-69 arasında değişmekte olup, median yaş 34.5'tir.

TABLO 13. Düşük gradlı hastaların yaşlara göre dağılımı

YAŞ	SAYI	%
18-29	7	26.9
30-39	10	38.5
40-49	6	23.1
50-69	3	11.5

TABLO 14. Düşük gradlı hastaların özellikleri

		Sayı	%
Cinsiyet	Erkek	16	61.5
	Kadın	10	38.5
Medeni Hali	Evli	21	80.8
	Bekar	5	19.2
Eğitim Durumu	İlkokul	7	27.0
	Ortaokul	5	19.2
	Lise	4	15.3
	Üniversite	10	38.5
ECOG	0	17	65.4
	1	9	34.6

	2	0	0
KPS	100	10	38.5
	90	13	50
	80	1	4.2
	70	2	8.3

3.1.2.2. Tümör Özellikleri:

Hastalarımızın çoğu adjuvan RT amaçlı tedavi aldılar (%69.2). Tümör özelliklerine göre dağılım aşağıdaki gibidir:

TABLO 15. Düşük gradlı hastalarda tümör özellikleri

		Sayı	%	
Tanı Yöntemi	Görüntüleme	1	3.9	
	Biyopsi	1	3.9	
	Cerrahi	22	84.5	
	Stereotaktik biyopsi	2	7.7	
RT Endikasyonu	Nüks	8	30.8	
	Adjuvan	18	69.2	
Cerrahi Tipi	Total	4	15.4	
	Subtotal	19	73.1	
	İnop	3	11.5	
Grade	1	2	7.7	
	2	21	80.8	
	Subtipi belli olmayan	3	11.5	
Subtip	Grade 1	Gangliogliom	1	3.9
		Pleomorfik Ksantoastrositom	1	3.9
	Grade 2	Gemistositik Astrositom	2	7.7
		Astrositom	6	23.0
		Oligodendrogliom	9	34.5
		Oligoastrositom	3	11.5
Hemisfer	Sağ	15	57.7	
	Sol	11	42.3	
Lob	Frontal	13	50	
	Pariyetal	2	7.7	
	Temporal	9	34.5	
	Oksipital	2	7.7	

3.1.2.3. Tedavi Özellikleri:

Tüm hastalarımıza Linac cihazı ile 6 MV foton enerjisiyle üç boyutlu konformal teknikle T2 postkontrast MRG görüntülerindeki tümör hacmine 2 cm emniyet ile 40 Gy uygulanması ardından; tümör hacmine 1 cm emniyet ile 14 Gy ek doz RT uygulanmıştır.

3.1. 2. YÜKSEK GRADLI GİAL TÜMÖRLER

3.1.2.1. Hasta Özellikleri:

Yüksek gradlı glial tümör tanısı ile kliniğimize başvuran 118 hastanın yaşları 19- 70 arasında değişmekte olup; median yaş 52 olarak bulunmuştur.

TABLO 16. Yüksek gradlı hastaların yaşlara göre dağılımı

YAŞ	SAYI	%
18-29	14	11.9
30-39	15	12.7
40-49	22	18.6
50-59	31	26.4
60-70	36	30.5

TABLO 17. Yüksek gradlı hastaların özellikleri

		SAYI	%
Cinsiyet	Erkek	73	61.9
	Kadın	45	38.1
Medeni Hali	Evli	97	82.2
	Bekar	21	17.8
Eğitim Durumu	İlkokul	41	34.7
	Ortaokul	26	22.0
	Lise	14	11.8
	Üniversite	37	31.3
ECOG	0	61	51.7
	1	54	45.8

	2	3	2.5
KPS	100	29	24.6
	90	62	52.6
	80	12	10.1
	70	15	12.7

3.1.2.2. Tümör Özellikleri:

Yüksek gradlı glial tümörlerde en sık görülen alt tip Glioblastome Multiforme; en sık tutulan lob ise frontal lobdur. Tümör özelliklerinin dağılımı aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

TABLO 18. Yüksek gradlı hastalarda tümör özellikleri

		Sayı	%	
Tanı Yöntemi	Görüntüleme	12	10.2	
	Biyopsi	5	4.2	
	Cerrahi	96	81.4	
	Stereotaktik biyopsi	5	4.2	
RT endikasyonu	Nüks	5	4.2	
	Adjuvan	113	95.8	
Cerrahi Tipi	Total	21	17.8	
	Subtotal	80	67.8	
	İnop	17	14.4	
Grade	3	37	31.3	
	4	69	58.5	
	Subtipi belli olmayan	12	10.2	
Subtip	Grad 3	Anaplastik Astrositom	25	67.6
		Anaplastik Oligodendrogliom	7	18.9
		Anaplastik Oligoastrositom	4	10.8
		Anaplastik Gangliogliom	1	2.7
	Grad 4	Glioblastome Multiforme	65	94.2
		Gliosarkom	4	5.8
Hemisfer	Sağ	59	50	
	Sol	56	47.5	

	Diğer	3	2.5
Lob	Frontal	46	39.0
	Pariyetal	20	17.0
	Temporal	44	37.3
	Oksipital	8	6.7

3.1.2.3. Tedavi Özellikleri:

Tüm hastalarımıza 6 MV foton demetleri kullanılarak T2 postkontrast MRG görüntülerindeki tümör hacmine 3 cm emniyet ile 40 Gy uygulanması ardından ; tümör hacmine 1 cm emniyet ile 20 Gy üç boyutlu konformal RT uygulanmıştır. Hastalarımızın 96 'sına (%81.36) eş zamanlı 75 mg/m² haftada 7 gün RT süresince Temozolamid uygulanırken; 97'sine (%82.20) adjuvan olarak 150 mg/m² Temozolamid ayda bir hafta (beş gün ardışık) 1-6 kür (median 6 kür) uygulanmıştır.

TABLO 19. Yüksek gradlı hastaların eş zamanlı/adjuvan TMZ kullanımı

Eş zamanlı Temozolamid	Adjuvan Temozolamid	Sayı	%
+	+	90	76.2
+	-	6	5.1
-	+	7	5.9
-	-	13	11

İki hastamızın tedavisi yeni tamamlandığı için adjuvan Temozolamid için henüz medikal onkoloji bölümü tarafından değerlendirilememişlerdir.

3.2. HASTA İZLEMİ

3.2.1. Radyoterapi Öncesi Ve Sırasında

RT öncesinde tüm hastalar tedavi sırasında oluşabilecek yan etkiler açısından bilgilendirildiler. Aydınlatılmış onam formu hastalara detaylı olarak anlatıldıktan sonra; hasta, hasta yakını ve doktoru tarafından imzalandı.

RT sırasında tüm hastalara steroid (deksametazon) 6-12 mg başlandı. Radyasyona bağlı beyin ödemi belirtileri görülmesi durumunda doz artımına gidildi. Tüm hastalara steroid ile birlikte gastrik yan etkileri önleme amaçlı proton pompa inhibitörü ilaçlar başlandı.

Hastalarımızın tamamı kliniğimize başvurdıklarında antiepileptik tedavileri başlanmıştı. Kan ilaç düzeyleri kontrol edilerek doz ayarlaması yapıldı. Tedavi öncesi karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, genel biyokimya profilleri ve tam kan parametreleri incelenerek yüksek gradlı hastalarda (patoloji raporuna göre) eş zamanlı temozolamid açısından değerlendirildi. Endikasyonları olan hastaların vücut yüzey alanı hesaplanarak; 75 mg/m^2 günlük dozdan RT boyunca haftada 7 gün temozolamid başlandı. RT süresince haftalık kan sayımları yapıldı. Hastaların semptomlarına göre steroid ve antiepileptik dozları ayarlandı.

Yetmiş üç hastamıza kliniğimize başvurduğunda antidepresan tedavi başlanmıştı. Tedavi boyunca depresyon belirtileri gösteren ve antidepresan kullanmayan hastalar Psikiyatri AD'na konsülte edildi.

RT başlanmadan önce tüm hastalarımıza EORTC C-30, BCM-20, MMT ve HAD ölçeklerinden oluşan yaşam kalitesi anketleri uygulanması için hastardan onam alındı. Ardından anketler aynı doktorun gözetiminde, doktor ve hasta yakınlarının etkisinde kalmadan hasta tarafından değerlendirildi.

3.2.2. Radyoterapi Sonrası

Hastalarımız nüks riski ve tedaviye bağlı komplikasyonlar açısından ilk iki yıl 3 ayda bir, sonrasında 6 ayda bir takip edildiler.

- 1) Tam yanıt: En az bir ay arayla çekilen ardışık beyin görüntüleme incelemelerinde tümörün tümüyle kaybolması, kortikosteroid almıyor ve nörolojik olarak stabil ya da düzelmiş

2) Kısmi yanıt: En az bir ay arayla çekilen ardışık beyin görüntüleme incelemelerinde tümörün boyutlarında en az %50'lik azalma, kortikosteroid dozu sabit ya da azalmış ve nörolojik olarak stabil ya da düzelmiş

3) Stabil hastalık: Tam ya da kısmi yanıtı olmayan, ilerleyici hastalık olmayan durumların tümü

4) İlerleyici hastalık: Tümör boyutlarında en az %25'lik artış ya da beyin görüntüleme incelemelerinde herhangi bir yeni tümör ya da nörolojik olarak kötüleşme var ve kortikosteroid dozu sabit ya da artmış (218).

Her kontrolde, ayrıntılı hikaye alındıktan sonra fizik muayene yapılmıştır. Rutin olarak tam kan sayısı, kan biyokimyası, akciğer grafileri ve beyin MRG'leri istenmiştir.

Nüks veya radyoterapiye ya da temodozolamide sekonder nekroz ayrımı için klinik ve radyolojik şüphe varlığında perfüzyon MRG, MRG Spektroskopisi gibi gerekli ek tetkiklere başvurulmuştur.

3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

İzlem süresi; yaşayan hastalar için tanı tarihi ile son kontrol tarihi arasındaki süre, ölen hastalar için ise; tanı tarihi ile ölüm tarihi arasındaki süre olarak hesaplanmıştır. Genel sağkalım (GS), tanı tarihi ile hastanın herhangi bir nedenden ölüm tarihi arasındaki süre; Progresyonsuz Sağkalım (PFS), progresyon olan hastalar için tanı tarihi ile progresyon arasındaki süre, progresyon olmayan hastalarda ise tanı tarihi ile son kontrol tarihleri arasındaki süredir.

Çalışmadan elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 13,0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodları (Ortalama, Ortanca, Standard sapma, Frekans) yanı sıra niceliksel verilerin gruplar arası karşılaştırılmasında Mann-Whitney-U test, grup içi karşılaştırmalarda ise; cut-off değeri öngörülmeleyen anketlerde (EORTC-C30, BCM-20 ve MMT) Wilcoxon işaret testi, cut-off değeri öngörülenlerde (HAD) McNemar işaretleme testi kullanılmıştır. Sağkalım analizi Kaplan-Meier sağkalım metodu ile değerlendirildi. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. SONUÇLAR

4.1.DÜŞÜK GRADLI GLİAL TÜMÖRLERDE SONUÇLAR

Hastaların izlem süresi 72-882 gün arasında değişmekte olup, median 341 gündür. Düşük gradlı glial tümörü bulunan 26 hastanın 3 'ünde (%11.5) progresyon gelişti ve bu hastaların 2'si hastalık nedeniyle kaybedilmiştir. Yirmi üç hastamız %88.5 hastaliksiz olarak yaşamlarını sürdürmektedirler.

Genel sağkalım oranları 24/26 (%92.3)'tür. Progresyon gelişen 3 hastanın progresyon tarihleri tanı tarihlerinden itibaren sırasıyla 117, 178 ve 634 gündür. 178. ve 634. günlerde progrese olan hastalarımız sırasıyla tanı tarihlerinden itibaren 333. günde ve 680. günde hastalık nedeniyle kaybedildiler. Diğer hastamız nüks hastalık nedeniyle opere edildi.

TABLO 20. Düşük gradlı tümörü bulunup, exitus olan hastalarımızın özellikleri

Ölümler	n	Yaş	Cins	Subtip	Tanı Yöntemi	Cerrahi Tipi	Yerleşim	Ek Tedavi
	1	45	Erkek	Astrositom	Cerrahi	Subtotal	Sol Frontal	CyberKnife ile Radyocerrahi

	1	69	Erkek	Astrositom	St Bx	İnop	Sol Temporal	Almadı
--	---	----	-------	------------	-------	------	-----------------	--------

Düşük Gradlı Hastalarımızda uygulanan Yaşam Kalitesi Anketleri Sonuçları:

TABLO 21. Düşük gradlı hastalardan 18 ay takibi olanların BCM-20 anket puanları

	Ortalama	SS	Ortanca	Min	Maks
BAŞ AĞRISI- RT ÖNCESİ	18,18	22,916	0	0	66,66
BAŞ AĞRISI- RT SONU 3.AY	12,12	16,816	0	0	33,33
BAŞ AĞRISI- RT SONU 6.AY	18,18	17,406	33,33	0	33,33
BAŞ AĞRISI- RT SONU 12.AY	15,15	17,406	0	0	33,33
BAŞ AĞRISI- RT SONU 18.AY	15,22	16.825	0	0	33,33
NÖBET- RT ÖNCESİ	15,151	31,14	0	0	100
NÖBET- RT SONU 3.AY	9,09	15,568	0	0	33,33
NÖBET- RT SONU 6.AY	3,03	10,049	0	0	33,33
NÖBET- RT SONU 12.AY	12,12	22,471	0	0	66,66
NÖBET- RT SONU 18.AY	9.452	16.325	0	0	66,66
UYKUYA MEYİL- RT ÖNCESİ	18,18	17,406	33,33	0	33,33
UYKUYA MEYİL- RT SONU 3.AY	27,27	20,099	33,33	0	66,66
UYKUYA MEYİL- RT SONU 6.AY	12,12	16,816	0	0	33,33
UYKUYA MEYİL- RT SONU 12.AY	18,18	22,916	0	0	66,66
UYKUYA MEYİL- RT SONU 18.AY	18,18	22,916	0	0	66,66
SAÇ DÖKÜLMESİ- RT ÖNCESİ	3,03	10,049	0	0	33,33
SAÇ DÖKÜLMESİ- RT SONU 3.AY	18,18	27,337	0	0	66,66
SAÇ DÖKÜLMESİ- RT SONU 6.AY	21,21	16,816	33,33	0	33,33
SAÇ DÖKÜLMESİ- RT SONU 12.AY	36,361	34,814	33,33	0	100
SAÇ DÖKÜLMESİ- RT SONU 18.AY	24,24	21,554	33,33	0	66,66
KAŞINTI- RT ÖNCESİ	12,12	22,471	0	0	66,66
KAŞINTI- RT SONU 3.AY	6,06	13,483	0	0	33,33
KAŞINTI- RT SONU 6.AY	12,12	26,965	0	0	66,66
KAŞINTI- RT SONU 12.AY	9,09	21,554	0	0	66,66
KAŞINTI- RT SONU 18.AY	0	0	0	0	0
BACAKLARDA GÜÇSÜZLÜK- RT ÖNCESİ	6,06	13,483	0	0	33,33
BACAKLARDA GÜÇSÜZLÜK- RT SONU 3.AY	3,03	10,049	0	0	33,33
BACAKLARDA GÜÇSÜZLÜK- RT SONU 6.AY	3,03	10,049	0	0	33,33
BACAKLARDA GÜÇSÜZLÜK- RT SONU 12.AY	6,06	13,483	0	0	33,33
BACAKLARDA GÜÇSÜZLÜK- RT SONU 18.AY	6,06	20,099	0	0	66,66

(Tablo 21 devamı)	Ort.	SS	Ortanca	Min	Maks
MESANE KONTROLÜ- RT ÖNCESİ	0	0	0	0	0
MESANE KONTROLÜ- RT SONU 3.AY	0	0	0	0	0
MESANE KONTROLÜ- RT SONU 6.AY	0	0	0	0	0
MESANE KONTROLÜ-RT SONU 12 AY	0	0	0	0	0
MESANE KONTROLÜ- RT SONU 18.AY	0	0	0	0	0
GELECEK BELİRSİZLİĞİ- RT ÖNCESİ	14,391	17,515	8,33	0	58,33
GELECEK BELİRSİZLİĞİ- RT SONU 3.AY	15,149	16,165	8,33	0	41,66
GELECEK BELİRSİZLİĞİ- RT SONU 6.AY	13,635	15,487	8,33	0	41,66
GELECEK BELİRSİZLİĞİ- RT SONU 12.AY	16,665	15,81	16,66	0	41,66
GELECEK BELİRSİZLİĞİ- RT SONU 18.AY	12,877	16,817	8,33	0	50
GÖRME BOZUKLUĞU- RT ÖNCESİ	2,02	4,494	0	0	11,11
GÖRME BOZUKLUĞU- RT SONU 3.AY	1,01	3,35	0	0	11,11
GÖRME BOZUKLUĞU- RT SONU 6.AY	1,01	3,35	0	0	11,11
GÖRME BOZUKLUĞU- RT SONU 12.AY	1,01	3,35	0	0	11,11
GÖRME BOZUKLUĞU- RT SONU 18.AY	1,01	3,35	0	0	11,11
MOTOR KAYIP- RT ÖNCESİ	5,05	7,639	0	0	22,22
MOTOR KAYIP-RT SONU 3.AY	4,797	7,462	0	0	22,22
MOTOR KAYIP- RT SONU 6.AY	4,04	7,49	0	0	22,22
MOTOR KAYIP- RT SONU 12.AY	4,04	7,49	0	0	22,22
MOTOR KAYIP- RT SONU 18.AY	3,03	10,049	0	0	33,33
İLETİŞİM BOZUKLUĞU- RT ÖNCESİ	11,11	14,053	0	0	33,33
İLETİŞİM BOZUKLUĞU- RT SONU 3.AY	14,14	14,133	11,11	0	33,33
İLETİŞİM BOZUKLUĞU- RT SONU 6.AY	14,14	14,981	11,11	0	33,33
İLETİŞİM BOZUKLUĞU- RT SONU 12.AY	9,09	11,985	0	0	33,33
İLETİŞİM BOZUKLUĞU- RT SONU 18.AY	11,11	23,828	0	0	77,77

TABLO 22. Düşük gradlı hastalarda BCM-20 anketleri arasındaki değişim (Willcoxon testi, $p < 0.05$ anlamlı)

	p		p		p
BAŞ AĞRISI 2-1	0,317	KAŞINTI 2-1	0,317	GÖRME BOZUKLUĞU 2-1	0,317
BAŞ AĞRISI 3-1	1	KAŞINTI 3-1	1	GÖRME BOZUKLUĞU 3-1	0,564
BAŞ AĞRISI 4-1	0,739	KAŞINTI 4-1	0,564	GÖRME BOZUKLUĞU 4-1	0,564
BAŞ AĞRISI 5-1	0,279	KAŞINTI 5-1	0,102	GÖRME BOZUKLUĞU 5-1	0,564
BAŞ AĞRISI 3-2	0,317	KAŞINTI 3-2	0,157	GÖRME BOZUKLUĞU 3-2	1
BAŞ AĞRISI 4-2	0,655	KAŞINTI 4-2	0,317	GÖRME BOZUKLUĞU 4-2	1
BAŞ AĞRISI 5-2	0,48	KAŞINTI 5-2	0,157	GÖRME BOZUKLUĞU 5-2	1
BAŞ AĞRISI 4-3	0,564	KAŞINTI 4-3	0,317	GÖRME BOZUKLUĞU 4-3	1
BAŞ AĞRISI 5-3	0,102	KAŞINTI 5-3	0,157	GÖRME BOZUKLUĞU 5-3	1
BAŞ AĞRISI 5-3	0,18	KAŞINTI 5-4	0,18	GÖRME BOZUKLUĞU 5-4	1
NÖBET 2-1	0,317	BACAKLARDA GÜÇSÜZLÜK 2-1	0,317	MOTOR KAYIP 2-1	0,655
NÖBET 3-1	0,18	BACAKLARDA GÜÇSÜZLÜK 3-1	0,317	MOTOR KAYIP 3-1	0,564
NÖBET 4-1	1	BACAKLARDA GÜÇSÜZLÜK 4-1	1	MOTOR KAYIP 4-1	0,564
NÖBET 5-1	0,414	BACAKLARDA GÜÇSÜZLÜK 5-1	1	MOTOR KAYIP 5-1	0,577
NÖBET 3-2	0,157	BACAKLARDA GÜÇSÜZLÜK 3-2	1	MOTOR KAYIP 3-2	0,785
NÖBET 4-2	0,564	BACAKLARDA GÜÇSÜZLÜK 4-2	0,317	MOTOR KAYIP 4-2	0,785
NÖBET 5-2	0,564	BACAKLARDA GÜÇSÜZLÜK 5-2	0,655	MOTOR KAYIP 5-2	0,498
NÖBET 4-3	0,083	BACAKLARDA GÜÇSÜZLÜK 4-3	0,317	MOTOR KAYIP 4-3	1
NÖBET 5-3	0,317	BACAKLARDA GÜÇSÜZLÜK 5-3	0,655	MOTOR KAYIP 5-3	0,713
NÖBET 5-4	0,157	BACAKLARDA GÜÇSÜZLÜK 5-4	1	MOTOR KAYIP 5-4	0,713
UYKUYA MEYİL 2-1	0,083	MESANE KONTROLÜ 2-1	1	İLETİŞİM BOZUKLUĞU 2-1	0,18
UYKUYA MEYİL 3-1	0,317	MESANE KONTROLÜ 3-1	1	İLETİŞİM BOZUKLUĞU 3-1	0,257
UYKUYA MEYİL 4-1	1	MESANE KONTROLÜ 4-1	1	İLETİŞİM BOZUKLUĞU 4-1	0,739
UYKUYA MEYİL 5-1	1	MESANE KONTROLÜ 5-1	1	İLETİŞİM BOZUKLUĞU 5-1	0,713
UYKUYA MEYİL 3-2	0,025	MESANE KONTROLÜ 3-2	1	İLETİŞİM BOZUKLUĞU 3-2	1
UYKUYA MEYİL 4-2	0,317	MESANE KONTROLÜ 4-2	1	İLETİŞİM BOZUKLUĞU 4-2	0,102
UYKUYA MEYİL 5-2	0,429	MESANE KONTROLÜ 5-2	1	İLETİŞİM BOZUKLUĞU 5-2	0,332
UYKUYA MEYİL 4-3	0,317	MESANE KONTROLÜ 4-3	1	İLETİŞİM BOZUKLUĞU 4-3	0,102
UYKUYA MEYİL 5-3	0,527	MESANE KONTROLÜ 5-3	1	İLETİŞİM BOZUKLUĞU 5-3	0,498
UYKUYA MEYİL 5-4	1	MESANE KONTROLÜ 5-4	1	İLETİŞİM BOZUKLUĞU 4-3	0,102

(Tablo 22 devamı)	p		p
SAÇ DÖKÜLMESİ 2-1	0,102	GELECEK BELİRSİZLİĞİ 2-1	0,833
SAÇ DÖKÜLMESİ 3-1	0,014	GELECEK BELİRSİZLİĞİ 3-1	0,932
SAÇ DÖKÜLMESİ 4-1	0,027	GELECEK BELİRSİZLİĞİ 4-1	0,733
SAÇ DÖKÜLMESİ 5-1	0,035	GELECEK BELİRSİZLİĞİ 5-1	0,672
SAÇ DÖKÜLMESİ 3-2	0,739	GELECEK BELİRSİZLİĞİ 3-2	0,157
SAÇ DÖKÜLMESİ 4-2	0,164	GELECEK BELİRSİZLİĞİ 4-2	0,257
SAÇ DÖKÜLMESİ 5-2	0,527	GELECEK BELİRSİZLİĞİ 5-2	0,233
SAÇ DÖKÜLMESİ 4-3	0,132	GELECEK BELİRSİZLİĞİ 4-3	0,131
SAÇ DÖKÜLMESİ 5-3	0,655	GELECEK BELİRSİZLİĞİ 5-3	0,315
SAÇ DÖKÜLMESİ 5-4	0,131	GELECEK BELİRSİZLİĞİ 5-4	0,235

Hastalarımızın RT sonrası 3. ay ile 6. aydaki anketleri arasında uykuya meyildeki değişim, saç dökülmesindeki 6, 12 ve 18. aydaki skorların bazal skora göre değişimi istatistiksel olarak anlamlıdır. Buna karşın iletişim bozukluğu, motor kayıp, gelecek belirsizliği, mesane kontrolü, bacaklarda güçsüzlük, baş ağrısı, nöbet, kaşıntı, görme bozukluğu parametrelerinde tüm anketlerin birbirleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

TABLO 23. Düşük gradlı tümörlerde EORTC-C30 anket sonuçları

	Ortalama	SS	Ortanca	Min	Maks
GENEL SAĞLIK RT ÖNCESİ	71,969	15,931	66,67	50	100
GENEL SAĞLIK RT SONU 3.AY	69,696	13,054	66,67	50	83,33
GENEL SAĞLIK RT SONU 6.AY	71,212	16,816	75	41,67	100
GENEL SAĞLIK RT SONU 12.AY	70,455	18,767	75	41,67	100
GENEL SAĞLIK RT SONU 18.AY	68,938	21,439	75	33,33	100
FİZİKSEL FONKSİYON RT ÖNCESİ	93,939	12,808	100	60	100
FİZİKSEL FONKSİYON RT SONU 3.AY	93,939	10,522	100	73,33	100
FİZİKSEL FONKSİYON RT SONU 6.AY	93,333	10,329	100	73,33	100
FİZİKSEL FONKSİYON RT SONU 12.AY	94,545	10,676	100	73,33	100
FİZİKSEL FONKSİYON RT SONU 18.AY	89,091	20,281	100	40	100
ROL FONKSİYON RT ÖNCESİ	95,454	7,787	100	83,33	100
ROL FONKSİYON RT SONU 3.AY	93,939	11,236	100	66,67	100
ROL FONKSİYON RT SONU 6.AY	93,939	11,236	100	66,67	100
ROL FONKSİYON RT SONU 12.AY	89,395	18,667	100	50	100
ROL FONKSİYON RT SONU 18.AY	86,364	24,516	100	33,33	100

(Tablo 23 devamı)	Ortalama	SS	Ortanca	Min	Maks
EMOSYONEL DURUM RT ÖNCESİ	78,787	13,104	75	58,33	100
EMOSYONEL DURUM RT SONU 3.AY	71,214	17,623	66,67	41,67	100
EMOSYONEL DURUM RT SONU 6 AY	71,212	21,847	66,67	33,33	100
EMOSYONEL DURUM RT SONU 12.AY	69,697	22,446	66,67	33,33	100
EMOSYONEL DURUM RT SONU 18.AY	67,425	24,567	66,67	33,33	100
KOGNİTİF FONKSİYON RT ÖNCESİ	74,24	20,226	83,33	33,33	100
KOGNİTİF FONKSİYON RT SONU 3.AY	71,212	16,816	66,67	50	100
KOGNİTİF FONKSİYON RTSONU 6.AY	71,213	18,394	66,67	50	100
KOGNİTİF FONKSİYON RT SONU 12.AY	69,695	20,84	83,33	33,33	100
KOGNİTİF FONKSİYON RT SONU 18.AY	65,151	31,138	83,33	16,67	100
SOSYAL FONKSİYON RT ÖNCESİ	83,332	14,907	83,33	50	100
SOSYAL FONKSİYON RT SONU 3.AY	77,273	18,667	83,33	50	100
SOSYAL FONKSİYON RTSONU 6.AY	77,274	17,114	66,67	50	100
SOSYAL FONKSİYON RT SONU 12.AY	77,274	17,114	66,67	50	100
SOSYAL FONKSİYON RT SONU 18.AY	75,758	20,226	66,67	33,33	100
YORGUNLUK RT ÖNCESİ	23,23	9,235	22,22	11,11	33,33
YORGUNLUK RT SONU 3AY	20,2	14,754	22,22	0	44,44
YORGUNLUK RT SONU 6.AY	24,241	20,975	22,22	0	66,67
YORGUNLUK RT SONU 12.AY	30,304	24,892	33,33	0	66,67
YORGUNLUK RT SONU 18.AY	36,364	32,996	33,33	0	88,89
BULANTI-KUSMA RT ÖNCESİ	3,031	6,743	0	0	16,67
BULANTI-KUSMA RT SONU 3.AY	1,515	5,026	0	0	16,67
BULANTI-KUSMA RT SONU 6.AY	1,515	5,026	0	0	16,67
BULANTI-KUSMA RT SONU 12.AY	1,515	5,026	0	0	16,67
BULANTI-KUSMA RT SONU 18.AY	1,515	5,026	0	0	16,67
AĞRI RT ÖNCESİ	9,092	11,459	0	0	33,33
AĞRI RT SONU 3.AY	3,031	6,743	0	0	16,67
AĞRI RT SONU 6.AY	6,061	11,236	0	0	33,33
AĞRI RT SONU 12.AY	4,545	10,777	0	0	33,33
AĞRI RT SONU 18.AY	6,061	15,407	0	0	50

(Tablo 23 devamı)	Ortalama	SS	Ortanca	Min	Maks
DİSPNE RT ÖNCESİ	3,03	10,049	0	0	33,33
DİSPNE RT SONU 3.AY	3,03	10,049	0	0	33,33
DİSPNE RT SONU 6.AY	3,03	10,049	0	0	33,33
DİSPNE RT SONU 12.AY	0	0	0	0	0
DİSPNE RT SONU 18.AY	0	0	0	0	0
UYKUSUZLUK RT ÖNCESİ	12,121	22,474	0	0	66,67
UYKUSUZLUK RT SONU 3.AY	24,242	26,209	33,33	0	66,67
UYKUSUZLUK RT SONU 6.AY	21,212	26,969	0	0	66,67
UYKUSUZLUK RT SONU 12.AY	24,242	33,635	0	0	100
UYKUSUZLUK RT SONU 18.AY	30,303	40,701	0	0	100
İŞTAHSIZLIK RT ÖNCESİ	6,06	13,483	0	0	33,33
İŞTAHSIZLIK RT SONU 3.AY	9,09	15,568	0	0	33,33
İŞTAHSIZLIK RT SONU 6.AY	9,09	15,568	0	0	33,33
İŞTAHSIZLIK RT SONU 12.AY	12,121	22,474	0	0	66,67
İŞTAHSIZLIK RT SONU 18.AY	15,151	22,918	0	0	66,67
KONSTİPASYON RT ÖNCESİ	0	0	0	0	0
KONSTİPASYON RT SONU 3.AY	0	0	0	0	0
KONSTİPASYON RT SONU 6.AY	3,03	10,049	0	0	33,33
KONSTİPASYON RT SONU 12.AY	3,03	10,049	0	0	33,33
KONSTİPASYON RT SONU 18.AY	3,03	10,049	0	0	33,33
DİARE RT ÖNCESİ	0	0	0	0	0
DİARE RT SONU 3.AY	0	0	0	0	0
DİARE RT SONU 6.AY	3,03	10,049	0	0	33,33
DİARE RT SONU 12.AY	3,03	10,049	0	0	33,33
DİARE RT SONU 18.AY	3,03	10,049	0	0	33,33
MALİ GÜÇLÜK RT ÖNCESİ	18,181	31,139	0	0	100
MALİ GÜÇLÜK RT SONU 3.AY	15,151	22,918	0	0	66,67
MALİ GÜÇLÜK RT SONU 6.AY	15,151	22,918	0	0	66,67
MALİ GÜÇLÜK RT SONU 12.AY	15,151	22,918	0	0	66,67
MALİ GÜÇLÜK RT SONU 18.AY	15,151	22,918	0	0	66,67

TABLO 24. Düşük gradlı hastalarda EORTC C-30 anketleri arasındaki değişim
(Willcoxon testi, $p < 0.05$ anlamlı)

	p		p		p
GENEL SAĞLIK 2-1	0,476	SOSYAL FONKSİYON 2-1	0,276	UYKUSUZLUK 2-1	0,102
GENEL SAĞLIK 3-1	0,858	SOSYAL FONKSİYON 3-1	0,493	UYKUSUZLUK 3-1	0,257
GENEL SAĞLIK 4-1	0,766	SOSYAL FONKSİYON 4-1	0,493	UYKUSUZLUK 4-1	0,257
GENEL SAĞLIK 5-1	0,474	SOSYAL FONKSİYON 5-1	0,394	UYKUSUZLUK 5-1	0,131
GENEL SAĞLIK 3-2	0,48	SOSYAL FONKSİYON 3-2	0,655	UYKUSUZLUK 3-2	0,317
GENEL SAĞLIK 4-2	0,755	SOSYAL FONKSİYON 4-2	0,655	UYKUSUZLUK 4-2	1
GENEL SAĞLIK 5-2	0,762	SOSYAL FONKSİYON 5-2	0,785	UYKUSUZLUK 5-2	0,257
GENEL SAĞLIK 4-3	0,86	SOSYAL FONKSİYON 4-3	1	UYKUSUZLUK 4-3	0,317
GENEL SAĞLIK 5-3	0,478	SOSYAL FONKSİYON 5-3	0,317	UYKUSUZLUK 5-3	0,102
GENEL SAĞLIK 5-3	0,157	SOSYAL FONKSİYON 5-4	0,317	UYKUSUZLUK 5-4	0,18
FİZİKSEL FONKSİYON 2-1	1	YORGUNLUK 2-1	0,48	İŞTAHSIZLIK 2-1	0,564
FİZİKSEL FONKSİYON 3-1	0,783	YORGUNLUK 3-1	0,726	İŞTAHSIZLIK 3-1	0,564
FİZİKSEL FONKSİYON 4-1	0,891	YORGUNLUK 4-1	0,203	İŞTAHSIZLIK 4-1	0,414
FİZİKSEL FONKSİYON 5-1	0,4	YORGUNLUK 5-1	0,134	İŞTAHSIZLIK 3-1	0,257
FİZİKSEL FONKSİYON 3-2	0,564	YORGUNLUK 3-2	0,197	İŞTAHSIZLIK 4-1	1
FİZİKSEL FONKSİYON 4-2	0,705	YORGUNLUK 4-2	0,044	İŞTAHSIZLIK 4-2	0,317
FİZİKSEL FONKSİYON 5-2	0,345	YORGUNLUK 5-2	0,034	İŞTAHSIZLIK 5-2	0,18
FİZİKSEL FONKSİYON 4-3	0,655	YORGUNLUK 4-3	0,104	İŞTAHSIZLIK 4-3	0,317
FİZİKSEL FONKSİYON 5-3	0,345	YORGUNLUK 5-3	0,041	İŞTAHSIZLIK 5-3	0,18
FİZİKSEL FONKSİYON 5-4	0,068	YORGUNLUK 5-4	0,109	İŞTAHSIZLIK 5-4	0,317
ROL FONKSİYON 2-1	0,785	BULANTI-KUSMA 2-1	0,317	KONSTİPASYON 2-1	1
ROL FONKSİYON 3-1	0,785	BULANTI-KUSMA 3-1	0,317	KONSTİPASYON 3-1	0,317
ROL FONKSİYON 4-1	0,461	BULANTI-KUSMA 4-1	0,317	KONSTİPASYON 4-1	0,317
ROL FONKSİYON 5-1	0,273	BULANTI-KUSMA 5-1	0,317	KONSTİPASYON 5-1	0,317
ROL FONKSİYON 3-2	1	BULANTI-KUSMA 3-2	1	KONSTİPASYON 3-2	0,317
ROL FONKSİYON 4-2	0,18	BULANTI-KUSMA 4-2	1	KONSTİPASYON 4-2	0,317
ROL FONKSİYON 5-2	0,18	BULANTI-KUSMA 5-2	1	KONSTİPASYON 5-2	0,317
ROL FONKSİYON 4-3	0,18	BULANTI-KUSMA 4-3	1	KONSTİPASYON 4-3	1
ROL FONKSİYON 5-3	0,18	BULANTI-KUSMA 5-3	1	KONSTİPASYON 5-3	1
ROL FONKSİYON 5-4	0,157	BULANTI-KUSMA 5-4	1	KONSTİPASYON 5-4	1

(Tablo 24 devamı)	p		p		p
EMOSYONEL DURUM 2-1	0,234	AĞRI 2-1	0,149	MALİ GÜÇLÜK 2-1	0,317
EMOSYONEL DURUM 3-1	0,385	AĞRI 3-1	0,33	MALİ GÜÇLÜK 3-1	0,317
EMOSYONEL DURUM 4-1	0,332	AĞRI 4-1	0,196	MALİ GÜÇLÜK 4-1	0,317
EMOSYONEL DURUM 5-1	0,307	AĞRI 5-1	0,589	MALİ GÜÇLÜK 5-1	0,317
EMOSYONEL DURUM 3-2	0,713	AĞRI 3-2	0,317	MALİ GÜÇLÜK 3-2	1
EMOSYONEL DURUM 4-2	0,498	AĞRI 4-2	0,655	MALİ GÜÇLÜK 4-2	1
EMOSYONEL DURUM 5-2	0,416	AĞRI 5-2	0,655	MALİ GÜÇLÜK 5-2	1
EMOSYONEL DURUM 4-3	0,157	AĞRI 4-3	0,317	MALİ GÜÇLÜK 4-3	1
EMOSYONEL DURUM 5-3	0,102	AĞRI 5-3	1	MALİ GÜÇLÜK 5-3	1
EMOSYONEL DURUM 5-4	0,18	AĞRI 5-4	0,317	MALİ GÜÇLÜK 5-4	1
KOGNİTİF FONK 2-1	0,915	DİSPNE 2-1	1		
KOGNİTİF FONK 3-1	1	DİSPNE 3-1	1		
KOGNİTİF FONK 4-1	0,672	DİSPNE 4-1	0,317		
KOGNİTİF FONK 5-1	0,552	DİSPNE 5-1	0,317		
KOGNİTİF FONK 3-2	0,739	DİSPNE 3-2	1		
KOGNİTİF FONK 4-2	0,68	DİSPNE 4-2	0,317		
KOGNİTİF FONK 5-2	0,344	DİSPNE 5-2	0,317		
KOGNİTİF FONK 4-3	0,214	DİSPNE 4-3	0,317		
KOGNİTİF FONK 5-3	0,223	DİSPNE 5-3	0,317		
KOGNİTİF FONK 5-4	0,357	DİSPNE 5-4	1		

Hastaların yorgunluk parametresindeki değişim RT sonrası 3. ay ile 12. ay arasında, 3. ay ile 18. ay arasında anlamlıdır. Buna karşın; genel sağlık, sosyal fonksiyon, uykusuzluk, kognitif fonksiyon, fiziksel fonksiyon, rol fonksiyon, emosyonel durum, yorgunluk, bulantı-kusma, ağrı, iştahsızlık, konstipasyon, mali güçlük, dispne parametrelerinde tüm anketler arasında istatistiksel fark gözlenmemiştir.

TABLO 25. Düşük gradlı tümörlerde SMMT anket sonuçları

	Ortalama	SS	Ortanca	Min	Maks
YÖNELİM - RT ÖNCESİ	9,545	0,688	10	8	10
YÖNELİM - RT SONU 3.AY	9,636	0,674	10	8	10
YÖNELİM - RT SONU 6.AY	9,818	0,405	10	9	10
YÖNELİM - RT SONU 12.AY	9	0,632	9	8	10
YÖNELİM - RT SONU 18.AY	9,091	1,044	9	7	10

(Tablo 25 devamı)	Ortalama	SS	Ortanca	Min	Maks
KAYIT HAFIZA - RT ÖNCESİ	3	0	3	3	3
KAYIT HAFIZA - RT SONU 3.AY	3	0	3	3	3
KAYIT HAFIZA - RT SONU 6.AY	3	0	3	3	3
KAYIT HAFIZA - RT SONU 12.AY	2,909	0,302	3	2	3
KAYIT HAFIZA - RT SONU 18.AY	2,909	0,302	3	2	3
DİKKAT-HESAP - RT ÖNCESİ	4,364	1,206	5	2	5
DİKKAT-HESAP - RT SONU 3.AY	5	0	5	5	5
DİKKAT-HESAP - RT SONU 6.AY	4,364	0,809	5	3	5
DİKKAT-HESAP - RT SONU 12.AY	3,545	1,128	3	2	5
DİKKAT-HESAP - RT SONU 18.AY	3,364	1,859	4	0	5
HATIRLAMA - RT ÖNCESİ	1,909	0,831	2	0	3
HATIRLAMA - RT SONU 3.AY	2,273	0,647	2	1	3
HATIRLAMA - RT SONU 6.AY	2,273	0,647	2	1	3
HATIRLAMA - RT SONU 12.AY	1,818	0,751	2	0	3
HATIRLAMA - RT SONU 18.AY	1,545	0,688	2	0	2
LİSAN - RT ÖNCESİ	8,818	0,405	9	8	9
LİSAN - RT SONU 3.AY	8,909	0,302	9	8	9
LİSAN - RT SONU 6.AY	8,909	0,302	9	8	9
LİSAN - RT SONU 12.AY	8,273	0,786	8	7	9
LİSAN - RT SONU 18.AY	1,818	0,751	2	0	3

TABLO 26. Düşük gradlı hastalarda SMMT anketleri arasındaki değişim (Willcoxon testi, $p < 0.05$ anlamlı)

	p		p
YÖNELİM 2-1	0,317	HATIRLAMA 2-1	0,102
YÖNELİM 3-1	0,083	HATIRLAMA 3-1	0,206
YÖNELİM 4-1	0,058	HATIRLAMA 4-1	0,655
YÖNELİM 5-1	0,236	HATIRLAMA 5-1	0,046
YÖNELİM 3-2	0,317	HATIRLAMA 3-2	1
YÖNELİM 4-2	0,035	HATIRLAMA 4-2	0,025
YÖNELİM 5-2	0,131	HATIRLAMA 5-2	0,005
YÖNELİM 4-3	0,007	HATIRLAMA 4-3	0,096
YÖNELİM 5-3	0,054	HATIRLAMA 5-3	0,023
YÖNELİM 5-4	0,763	HATIRLAMA 5-4	0,083

	p		p
KAYIT-HAFIZA 3-1	1	LISAN2 - LISAN1	0,317
KAYIT-HAFIZA 3-1	1	LISAN3 - LISAN1	0,564
KAYIT-HAFIZA 4-1	0,317	LISAN4 - LISAN1	0,034
KAYIT-HAFIZA 5-1	0,317	LISAN5 - LISAN1	0,014
KAYIT-HAFIZA 3-2	1	LISAN3 - LISAN2	1
KAYIT-HAFIZA 4-2	0,317	LISAN4 - LISAN2	0,02
KAYIT-HAFIZA 5-2	0,317	LISAN5 - LISAN2	0,008
KAYIT-HAFIZA 4-3	0,317	LISAN4 - LISAN3	0,038
KAYIT-HAFIZA 5-3	0,317	LISAN5 - LISAN3	0,016
KAYIT-HAFIZA 5-4	1	LISAN5 - LISAN4	0,102
DİKKAT-HESAP 2-1	0,102		
DİKKAT-HESAP 3-1	0,739		
DİKKAT-HESAP 4-1	0,086		
DİKKAT-HESAP 5-1	0,147		
DİKKAT-HESAP 3-2	0,038		
DİKKAT-HESAP 4-2	0,011		
DİKKAT-HESAP 5-2	0,017		
DİKKAT-HESAP 4-3	0,014		
DİKKAT-HESAP 5-3	0,088		
DİKKAT-HESAP 5-4	0,669		

Yönelim parametresinde RT sonu 3. ay-12. ay ve RT sonu 6. ay-12. ay; Hatırlama parametresinde RT sonu 3. ay-12. ay, RT sonu 3. ay-18.ay ve RT sonu 6. ay- 18. ay; Dikkat-hesap parametresinde RT sonu 3. ay ile sırasıyla 6, 12 ve 18. aylar arasındaki değişim ve RT sonu 6. ay ile 12. ay arasındaki değişim; Lisan parametresinde RT öncesi ile RT sonu 12. ay, RT sonu 3. ay ile 12 ve 18. aylarda, RT sonu 6. ay ile 12 ve 18. aylar arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlıdır.

Buna karşın; yönelim parametresinde RT öncesine göre RT sonu 3. 6. 12. 18. ay, RT sonu 3. ay ile RT sonu 6 ve 18.ay ve RT sonu 18. ay ile RT sonu 6. 12 aylar; Hatırlama parametresinde RT öncesi ile RT sonu 3.6. ve 12.aylar, RT sonu 3.6. aylar, RT sonu 6. ve 12 aylar, RT sonu 12. ve 18 aylar arasında; Dikkat-hesap parametresinde RT öncesi ile RT sonu 3.6. 12. 18. aylar ve RT sonu 18. ay ile 6. ve 12. aylar arasında; Lisan parametresinde RT öncesi ile RT sonu 3. ve 6 aylar, RT sonu 12. Ve 18. Aylar ile RT sonu 3. ve 6. aylar arasında; Kayıt hafızada tüm anketler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

TABLO 27. Düşük gradlı hastalarda HAD-depresyon ölçeği sonuçları (p>0.05: Willcoxon testi ile anlamsız)

			D1		
			YOK	VAR	Total
D5	YOK	Sayı	7	2	9
		D5 %	77,78	22,22	100
		D1 %	87,5	100	90
	VAR	Sayı	1	0	1
		D5 %	100	0	100
		D1 %	12,5	0	10
	Total	Sayı	8	2	10
		D5 %	80	20	100
		D1 %	100	100	100

D1 (RT öncesi depresyon) ve D5 (RT sonu 18.ay) arasında depresyon ölçeği bakımından istatistiksel anlamlı fark yok.

TABLO 28. Düşük gradlı hastalarda HAD-anksiyete ölçeği sonuçları (p>0.05: Willcoxon testi ile anlamsız)

			A1		
			YOK	VAR	Total
A5	YOK	Sayı	0	5	5
		A5 %	0	100	100
		A1 %	0	55,6	50
	VAR	Sayı	1	4	5
		A5 %	20	80	100
		A1 %	100	44,4	50
	Total	Sayı	1	9	10
		A5 %	10	90	100
		A1 %	100	100	100

A1 (RT öncesi anksiyete) ve A5 (RT sonu 18.ay anksiyete) arasında anksiyete ölçeği bakımından istatistiksel anlamlı fark yok.

Sonuç olarak: Düşük gradlı glial tümörlerde MMT'in alt paramereleri (yönelim, kayıt-hafıza, dikkat-hesap, hatırlama ve lisan), BCM-20, EORTC C-30, HAD anketleri bazale göre değerlendirildiğinde; ilk 6 aydaki değişimlerde sadece BCM anketindeki saç dökülme istatistiksel olarak anlamlıydı. (p:0.014) Onikinci ay izleminde bazale göre MMT anketinden lisan skorunda azalma istatistiksel olarak anlamlıydı. (p:0.034) Ayrıca BCM anketinden saç dökülmesi yine anlamlı olarak bulundu. (p:0.027) Onsekiz aylık izlemde yine bazale göre lisan skorlarındaki değişim (azalma) anlamlıydı. (p:0.014) Aynı ankette mevcut olan hatırlama skorlarındaki fark anlamlıydı. (p:0.046) Son olarak, saç dökülmesi anlamlı bulundu (p:0.035).

Düşük gradlı glial tümörlü hastaların takiplerinde sadece 3 hastada progresyon gelişmesi dolayısıyla yaşam kalitesi ve progresyon arasındaki ilişkiyi detaylı olarak incelemek mümkün olmadı.

4.2. YÜKSEK GRADLI GLİAL TÜMÖRLERDE SONUÇLAR

Yüksek gradlı glial tümörlü hastalarımızın izlem süreleri median 209.5 gün olup; (21-886) gün arasında değişmektedir. 118 hastamın 65'inde (%55.1) progresyon gelişmiş olup; 48 hastamız (%40) hastalık nedeniyle kaybedilmiştir. Progresyon geliştiği halde yaşamını sürdüren 17 yüksek gradlı hastamıza verilen ek tedaviler şöyledir: 4 hastamız cyberknife ile radyocerrahi, 3 hastamız KT, 2 hastamız cerrahi tedavileri alırken; 7 hastaya ek tedavi uygulanmamış. Diğer hastamıza ise cerrahi planlanmaktadır.

118 yüksek gradlı hastamızın 69'u Grad 4; 37'si Grad 3; 12'si, grad 3-4 ayırımı yapılamamış yüksek gradlı olarak tanımlanan hastalardır. Grad 4 hastalarımızda median Genel Sağlım (GS) 436 gündür (14.3 ay). Grad 3 hastalarımızda ise median Genel Sağkalım ise 834 gün (27.5 ay) olarak bulunmuştur. Progresyona kadar olan süreler ise (PFS) Grad 4 tanılı hastalarımızda 283 gün iken; Grad 3 tanılı hastalarımızda 694 gün olarak bulunmuştur.

TABLO 29. Yüksek gradlı hastaların grad ve sağkalım ilişkisi

	Hasta sayısı (n)	Eksitus (n)	Yaşayan hasta (%)
Grad 3	37	8	78.4
Grad 4	69	36	47.8
Grad ayrımı yapılamamış	12	4	66.7

TABLO 30. Yüksek gradlı hastalardan 18 ay takibi olanların BCM-20 anket puanları

	Ortalama	SS	Ortanca	Min	Maks
BAŞ AĞRISI- RT ÖNCESİ	15,788	20,39	0	0	66,66
BAŞ AĞRISI- RT SONU 3.AY	19,296	20,231	33,33	0	66,66
BAŞ AĞRISI- RT SONU 6.AY	15,788	23,221	0	0	66,66
BAŞ AĞRISI- RT SONU 12.AY	17,542	23,221	0	0	66,66
BAŞ AĞRISI- RT SONU 18.AY	17.425	22.155	0	0	66,66
NÖBET- RT ÖNCESİ	5,263	16,714	0	0	66,66
NÖBET- RT SONU 3.AY	5,263	12,487	0	0	33,33
NÖBET- RT SONU 6.AY	5,263	12,487	0	0	33,33
NÖBET- RT SONU 12.AY	7,017	13,96	0	0	33,33
NÖBET- RT SONU 18.AY	6.852	12.752	0	0	33,33
UYKUYA MEYİL- RT ÖNCESİ	17,542	20,39	0	0	66,66
UYKUYA MEYİL- RT SONU 3.AY	21,051	16,518	33,33	0	33,33
UYKUYA MEYİL- RT SONU 6.AY	19,296	23,08	0	0	66,66
UYKUYA MEYİL- RT SONU 12.AY	19,296	23,08	0	0	66,66
UYKUYA MEYİL- RT SONU 18.AY	23,332	34,942	0	0	100
SAÇ DÖKÜLMESİ- RT ÖNCESİ	7,017	13,96	0	0	33,33
SAÇ DÖKÜLMESİ- RT SONU 3.AY	19,472	29,942	0	0	100
SAÇ DÖKÜLMESİ- RT SONU 6.AY	42,102	29,062	33,33	0	100
SAÇ DÖKÜLMESİ- RT SONU 12.AY	38,572	22,94	33,33	0	66,66
SAÇ DÖKÜLMESİ- RT SONU 18.AY	21,051	19,907	33,33	0	66,66
KAŞINTI- RT ÖNCESİ	12,279	19,907	0	0	66,66
KAŞINTI- RT SONU 3.AY	11,403	22,257	0	0	83,33
KAŞINTI- RT SONU 6.AY	8,769	15,076	0	0	33,33
KAŞINTI- RT SONU 12.AY	5,263	12,487	0	0	33,33
KAŞINTI- RT SONU 18.AY	15,788	20,39	0	0	66,66

(Tablo 30 devamı)

	Ortalama	SS	Ortanca	Min	Maks
BACAKLARDA GÜÇSÜZLÜK- RT ÖNCESİ	14,034	16,907	0	0	33,33
BACAKLARDA GÜÇSÜZLÜK- RT SONU 3.AY	15,087	23,396	0	0	86,67
BACAKLARDA GÜÇSÜZLÜK- RT SONU 6.AY	10,525	22,366	0	0	66,66
BACAKLARDA GÜÇSÜZLÜK- RT SONU 12.AY	15,788	25,742	0	0	66,66
BACAKLARDA GÜÇSÜZLÜK- RT SONU 18.AY	29,823	38,32	0	0	100
MESANE KONTROLÜ- RT ÖNCESİ	3,508	10,509	0	0	33,33
MESANE KONTROLÜ- RT SONU 3.AY	5,263	22,942	0	0	100
MESANE KONTROLÜ- RT SONU 6.AY	1,754	7,646	0	0	33,33
MESANE KONTROLÜ-RT SONU 12 AY	5,263	12,487	0	0	33,33
MESANE KONTROLÜ- RT SONU 18.AY	12,28	27,689	0	0	100
GELECEK BELİRSİZLİĞİ- RT ÖNCESİ	22,805	29,768	8,33	0	100
GELECEK BELİRSİZLİĞİ- RT SONU 3.AY	31,139	32,375	25	0	100
GELECEK BELİRSİZLİĞİ- RT SONU 6.AY	25,436	23,319	25	0	75
GELECEK BELİRSİZLİĞİ- RT SONU 12.AY	28,067	23,604	25	0	75
GELECEK BELİRSİZLİĞİ- RT SONU 18.AY	38,008	34,831	25	0	100
GÖRME BOZUKLUĞU- RT ÖNCESİ	19,882	29,297	0	0	100
GÖRME BOZUKLUĞU- RT SONU 3.AY	21,051	27,935	11,11	0	100
GÖRME BOZUKLUĞU- RT SONU 6.AY	12,864	19,688	0	0	66,66
GÖRME BOZUKLUĞU- RT SONU 12.AY	16,373	24,105	0	0	77,77
GÖRME BOZUKLUĞU- RT SONU 18.AY	23,975	34,795	0	0	100
MOTOR KAYIP- RT ÖNCESİ	7,017	8,453	0	0	22,22
MOTOR KAYIP-RT SONU 3.AY	13,449	23,882	0	0	100
MOTOR KAYIP- RT SONU 6.AY	12,864	22,301	0	0	66,66
MOTOR KAYIP- RT SONU 12.AY	14,618	23,437	0	0	66,66
MOTOR KAYIP- RT SONU 18.AY	23,975	36,336	0	0	100
İLETİŞİM BOZUKLUĞU- RT ÖNCESİ	20,466	25,728	11,11	0	88,88
İLETİŞİM BOZUKLUĞU-- RT SONU 3.AY	13,449	17,203	0	0	44,44
İLETİŞİM BOZUKLUĞU-- RT SONU 6.AY	16,373	17,902	11,11	0	55,55
İLETİŞİM BOZUKLUĞU-- RT SONU 12.AY	21,051	25,629	11,11	0	77,77
İLETİŞİM BOZUKLUĞU-- RT SONU 18.AY	29,237	32,542	22,22	0	100

TABLO 31. Yüksek gradlı hastalarda BCM-20 anketleri arasındaki değişim (Willcoxon testi, $p < 0.05$ anlamlı)

	p		p		p
BAŞ AĞRISI 2-1	0,48	KAŞINTI 2-1	0,852	GÖRME BOZUKLUĞU 2-1	0,886
BAŞ AĞRISI 3-1	1	KAŞINTI 3-1	0,291	GÖRME BOZUKLUĞU 3-1	0,329
BAŞ AĞRISI 4-1	0,773	KAŞINTI 4-1	0,102	GÖRME BOZUKLUĞU 4-1	0,538
BAŞ AĞRISI 5-1	0,076	KAŞINTI 5-1	0,527	GÖRME BOZUKLUĞU 5-1	0,722
BAŞ AĞRISI 3-2	0,48	KAŞINTI 3-2	0,581	GÖRME BOZUKLUĞU 3-2	0,256
BAŞ AĞRISI 4-2	0,782	KAŞINTI 4-2	0,317	GÖRME BOZUKLUĞU 4-2	0,559
BAŞ AĞRISI 5-2	0,33	KAŞINTI 5-2	0,483	GÖRME BOZUKLUĞU 5-2	0,767
BAŞ AĞRISI 4-3	0,739	KAŞINTI 4-3	0,45	GÖRME BOZUKLUĞU 4-3	0,276
BAŞ AĞRISI 5-3	0,109	KAŞINTI 5-3	0,131	GÖRME BOZUKLUĞU 5-3	0,122
BAŞ AĞRISI 5-3	0,12	KAŞINTI 5-4	0,058	GÖRME BOZUKLUĞU 5-4	0,235
NÖBET 2-1	1	BACAKLARDA GÜÇSÜZLÜK 2-1	1	MOTOR KAYIP 2-1	0,309
NÖBET 3-1	1	BACAKLARDA GÜÇSÜZLÜK 3-1	0,527	MOTOR KAYIP 3-1	0,438
NÖBET 4-1	0,739	BACAKLARDA GÜÇSÜZLÜK 4-1	0,782	MOTOR KAYIP 4-1	0,342
NÖBET 5-1	0,02	BACAKLARDA GÜÇSÜZLÜK 5-1	0,046	MOTOR KAYIP 5-1	0,07
NÖBET 3-2	1	BACAKLARDA GÜÇSÜZLÜK 3-2	0,48	MOTOR KAYIP 3-2	0,573
NÖBET 4-2	0,655	BACAKLARDA GÜÇSÜZLÜK 4-2	0,763	MOTOR KAYIP 4-2	0,473
NÖBET 5-2	0,031	BACAKLARDA GÜÇSÜZLÜK 5-2	0,102	MOTOR KAYIP 5-2	0,24
NÖBET 4-3	0,317	BACAKLARDA GÜÇSÜZLÜK 4-3	0,18	MOTOR KAYIP 4-3	0,359
NÖBET 5-3	0,024	BACAKLARDA GÜÇSÜZLÜK 5-3	0,016	MOTOR KAYIP 5-3	0,094
NÖBET 5-4	0,054	BACAKLARDA GÜÇSÜZLÜK 5-4	0,031	MOTOR KAYIP 5-4	0,071
UYKUYA MEYİL 2-1	0,414	MESANE KONTROLÜ 2-1	1	İLETİŞİM BOZUKLUĞU 2-1	0,143
UYKUYA MEYİL 3-1	0,763	MESANE KONTROLÜ 3-1	0,564	İLETİŞİM BOZUKLUĞU 3-1	0,529
UYKUYA MEYİL 4-1	0,803	MESANE KONTROLÜ 4-1	0,655	İLETİŞİM BOZUKLUĞU 4-1	0,849
UYKUYA MEYİL 5-1	0,531	MESANE KONTROLÜ 5-1	0,236	İLETİŞİM BOZUKLUĞU 5-1	0,284
UYKUYA MEYİL 3-2	0,705	MESANE KONTROLÜ 3-2	0,655	İLETİŞİM BOZUKLUĞU 3-2	0,443
UYKUYA MEYİL 4-2	0,739	MESANE KONTROLÜ 4-2	0,705	İLETİŞİM BOZUKLUĞU 4-2	0,303
UYKUYA MEYİL 5-2	0,855	MESANE KONTROLÜ 5-2	0,414	İLETİŞİM BOZUKLUĞU 5-2	0,165
UYKUYA MEYİL 4-3	1	MESANE KONTROLÜ 4-3	0,157	İLETİŞİM BOZUKLUĞU 4-3	0,343
UYKUYA MEYİL 5-3	0,855	MESANE KONTROLÜ 5-3	0,109	İLETİŞİM BOZUKLUĞU 5-3	0,139
UYKUYA MEYİL 5-4	0,796	MESANE KONTROLÜ 5-4	0,285	İLETİŞİM BOZUKLUĞU 5-4	0,351

(Tablo 31 devamı)	p		p
SAÇ DÖKÜLMESİ 2-1	0,029	GELECEK BELİRSİZLİĞİ 2-1	0,126
SAÇ DÖKÜLMESİ 3-1	0,001	GELECEK BELİRSİZLİĞİ 3-1	0,599
SAÇ DÖKÜLMESİ 4-1	0,002	GELECEK BELİRSİZLİĞİ 4-1	0,425
SAÇ DÖKÜLMESİ 5-1	0,046	GELECEK BELİRSİZLİĞİ 5-1	0,132
SAÇ DÖKÜLMESİ 3-2	0,002	GELECEK BELİRSİZLİĞİ 3-2	0,777
SAÇ DÖKÜLMESİ 4-2	0,06	GELECEK BELİRSİZLİĞİ 4-2	0,979
SAÇ DÖKÜLMESİ 5-2	0,964	GELECEK BELİRSİZLİĞİ 5-2	0,432
SAÇ DÖKÜLMESİ 4-3	0,417	GELECEK BELİRSİZLİĞİ 4-3	0,832
SAÇ DÖKÜLMESİ 5-3	0,028	GELECEK BELİRSİZLİĞİ 5-3	0,255
SAÇ DÖKÜLMESİ 5-4	0,03	GELECEK BELİRSİZLİĞİ 5-4	0,229

Nöbet parametresinde RT sonrası 18. ay ile RT sonu 3 ve 6. aylar, saç dökülmesinde RT öncesine göre RT sonrası 3, 6, 12, 18. aylar, RT sonu 6. ay ile RT sonu 3. ay ile 18. aylar, RT sonu 12. ve 18. aylar; bacaklarda güçsüzlük RT öncesi ile RT sonu 18. ay ve RT sonu 6. ve 18. aylar arasında istatistiksel olartak anlamlı bulunmuştur.

Buna karşın; kaşıntı, görme bozukluğu, motor kayıp, nöbet, uykuya meyil, mesane kontrolü, gelecek belirsizliği, motor kayıp ve iletişim bozukluğu parametrelerinde tüm anketler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

TABLO 32. Yüksek gradlı tümörlerde EORTC-C30 anket sonuçları

	Ortalama	SS	Ortanca	Min	Maks
GENEL SAĞLIK RT ONCESİ	68,94	17,851	70,835	25	100
GENEL SAĞLIK RT SONU 3.AY	62,879	16,811	66,67	33,33	91,67
GENEL SAĞLIK RT SONU 6.AY	59,848	17,749	58,33	25	100
GENEL SAĞLIK RT SONU 12.AY	56,817	16,395	58,33	25	91,67
GENEL SAĞLIK RT SONU 18.AY	51,136	18,42	50	25	91,67
FİZİKSEL FONKSİYON RT ONCESİ	88,182	11,625	90	66,67	100
FİZİKSEL FONKSİYON RT SONU 3.AY	84,546	13,552	86,67	53,33	100
FİZİKSEL FONKSİYON RT SONU 6.AY	82,425	13,577	83,335	53,33	100
FİZİKSEL FONKSİYON RT SONU 12.AY	79,393	17,325	80	40	100
FİZİKSEL FONKSİYON RT SONU 18.AY	67,273	25,358	76,665	20	100

(Tablo 32 devamı)

	Ortalama	SS	Ortanca	Min	Maks
ROL FONKSİYON RT ÖNCESİ	87,878	12,788	83,33	66,67	100
ROL FONKSİYON RT SONU 3.AY	79,545	21,164	83,33	33,33	100
ROL FONKSİYON RT SONU 6.AY	75,757	25,055	83,33	33,33	100
ROL FONKSİYON RT SONU 12.AY	70,455	30,831	75	0	100
ROL FONKSİYON RT SONU 18.AY	65,151	29,952	66,67	0	100
EMOSYONEL DURUM RT ÖNCESİ	79,545	21,628	83,33	16,67	100
EMOSYONEL DURUM RT SONU 3.AY	67,425	25,706	66,67	8,33	100
EMOSYONEL DURUM RT SONU 6 AY	64,015	23,625	66,67	8,33	100
EMOSYONEL DURUM RT SONU 12.AY	59,849	27,051	66,67	0	100
EMOSYONEL DURUM RT SONU 18.AY	52,652	27,745	50	8,33	100
KOGNİTİF FONKSİYON RT ÖNCESİ	67,424	27,447	75	0	100
KOGNİTİF FONKSİYON RT SONU 3.AY	61,363	26,42	58,335	0	100
KOGNİTİF FONKSİYON RTSONU 6.AY	58,331	26,1	50	0	100
KOGNİTİF FONKSİYON RT SONU 12.AY	53,03	28,93	50	0	100
KOGNİTİF FONKSİYON RT SONU 18.AY	46,97	31,132	50	0	100
SOSYAL FONKSİYON RT ÖNCESİ	71,213	30,508	66,67	0	100
SOSYAL FONKSİYON RT SONU 3.AY	68,94	30,121	66,67	0	100
SOSYAL FONKSİYON RTSONU 6.AY	65,91	29,312	66,67	0	100
SOSYAL FONKSİYON RT SONU 12.AY	62,121	28,257	66,67	0	100
SOSYAL FONKSİYON RT SONU 18.AY	59,091	28,044	66,67	0	100
YORGUNLUK RT ÖNCESİ	22,221	17,145	22,22	0	55,56
YORGUNLUK RT SONU 3AY	30,302	21,737	27,775	0	66,67
YORGUNLUK RT SONU 6.AY	32,827	25,541	27,775	0	88,89
YORGUNLUK RT SONU 12.AY	37,877	28,206	38,885	0	100
YORGUNLUK RT SONU 18.AY	47,979	28,973	44,44	0	100
BULANTI-KUSMA RT ÖNCESİ	3,03	8,351	0	0	33,33
BULANTI-KUSMA RT SONU 3.AY	6,061	12,113	0	0	50
BULANTI-KUSMA RT SONU 6.AY	7,576	13,341	0	0	50
BULANTI-KUSMA RT SONU 12.AY	8,334	16,06	0	0	50
BULANTI-KUSMA RT SONU 18.AY	14,394	20,115	0	0	50
AĞRI RT ÖNCESİ	6,141	9,955	0	0	33,33
AĞRI RT SONU 3.AY	14,036	14,972	16,67	0	50
AĞRI RT SONU 6.AY	12,282	14,532	16,67	0	50
AĞRI RT SONU 12.AY	13,159	17,195	16,67	0	66,67
AĞRI RT SONU 18.AY	19,298	17,797	16,67	0	50

(Tablo 32 devamı)

	Ortalama	SS	Ortanca	Min	Maks
DİSPNE RT ÖNCESİ	3,508	10,509	0	0	33,33
DİSPNE RT SONU 3.AY	3,508	10,509	0	0	33,33
DİSPNE RT SONU 6.AY	0	0	0	0	0
DİSPNE RT SONU 12.AY	3,508	10,509	0	0	33,33
DİSPNE RT SONU 18.AY	7,017	13,96	0	0	33,33
UYKUSUZLUK RT ÖNCESİ	12,28	19,908	0	0	66,67
UYKUSUZLUK RT SONU 3.AY	22,806	22,368	33,33	0	66,67
UYKUSUZLUK RT SONU 6.AY	28,069	29,945	33,33	0	100
UYKUSUZLUK RT SONU 12.AY	31,578	30,376	33,33	0	100
UYKUSUZLUK RT SONU 18.AY	35,087	34,2	33,33	0	100
İŞTAHSIZLIK RT ÖNCESİ	10,525	15,917	0	0	33,33
İŞTAHSIZLIK RT SONU 3.AY	14,034	16,907	0	0	33,33
İŞTAHSIZLIK RT SONU 6.AY	22,805	19,412	33,33	0	66,67
İŞTAHSIZLIK RT SONU 12.AY	21,052	22,799	33,33	0	66,67
İŞTAHSIZLIK RT SONU 18.AY	22,806	29,508	0	0	100
KONSTİPASYON RT ÖNCESİ	17,543	25,743	0	0	100
KONSTİPASYON RT SONU 3.AY	12,279	16,518	0	0	33,33
KONSTİPASYON RT SONU 6.AY	10,526	19,413	0	0	66,67
KONSTİPASYON RT SONU 12.AY	12,28	19,908	0	0	66,67
KONSTİPASYON RT SONU 18.AY	15,788	25,744	0	0	100
MALİ GÜÇLÜK RT ÖNCESİ	21,053	31,838	0	0	100
MALİ GÜÇLÜK RT SONU 3.AY	21,053	31,838	0	0	100
MALİ GÜÇLÜK RT SONU 6.AY	24,562	33,04	0	0	100
MALİ GÜÇLÜK RT SONU 12.AY	22,807	33,432	0	0	100
MALİ GÜÇLÜK RT SONU 18.AY	26,316	32,545	0	0	100

TABLO 33. Yüksek gradlı EORTC C-30 anketleri arasındaki değişim (Willcoxon testi, $p < 0.05$ anlamlı)

	p		p		p
GENEL SAĞLIK 2-1	0,476	SOSYAL FONKSİYON 2-1	0,276	UYKUSUZLUK 2-1	0,102
GENEL SAĞLIK 3-1	0,858	SOSYAL FONKSİYON 3-1	0,493	UYKUSUZLUK 3-1	0,257
GENEL SAĞLIK 4-1	0,766	SOSYAL FONKSİYON 4-1	0,493	UYKUSUZLUK 4-1	0,257
GENEL SAĞLIK 5-1	0,474	SOSYAL FONKSİYON 5-1	0,394	UYKUSUZLUK5-1	0,131
GENEL SAĞLIK 3-2	0,48	SOSYAL FONKSİYON 3-2	0,655	UYKUSUZLUK 3-2	0,317
GENEL SAĞLIK 4-2	0,755	SOSYAL FONKSİYON 4-2	0,655	UYKUSUZLUK 4-2	1
GENEL SAĞLIK 5-2	0,762	SOSYAL FONKSİYON 5-2	0,785	UYKUSUZLUK 5-2	0,257
GENEL SAĞLIK 4-3	0,86	SOSYAL FONKSİYON 4-3	1	UYKUSUZLUK4-3	0,317
GENEL SAĞLIK 5-3	0,478	SOSYAL FONKSİYON 5-3	0,317	UYKUSUZLUK 5-3	0,102
GENEL SAĞLIK 5-3	0,157	SOSYAL FONKSİYON 5-4	0,317	UYKUSUZLUK 5-4	0,18
FİZİKSEL FONKSİYON 2-1	1	YORGUNLUK 2-1	0,48	İŞTAHSIZLIK 2-1	0,564
FİZİKSEL FONKSİYON 3-1	0,783	YORGUNLUK 3-1	0,726	İŞTAHSIZLIK 3-1	0,564
FİZİKSEL FONKSİYON 4-1	0,891	YORGUNLUK 4-1	0,203	İŞTAHSIZLIK 4-1	0,414
FİZİKSEL FONKSİYON 5-1	0,4	YORGUNLUK 5-1	0,134	İŞTAHSIZLIK 3-1	0,257
FİZİKSEL FONKSİYON 3-2	0,564	YORGUNLUK 3-2	0,197	İŞTAHSIZLIK 4-1	1
FİZİKSEL FONKSİYON 4-2	0,705	YORGUNLUK 4-2	0,044	İŞTAHSIZLIK 4-2	0,317
FİZİKSEL FONKSİYON 5-2	0,345	YORGUNLUK 5-2	0,034	İŞTAHSIZLIK 5-2	0,18
FİZİKSEL FONKSİYON 4-3	0,655	YORGUNLUK 4-3	0,104	İŞTAHSIZLIK 4-3	0,317
FİZİKSEL FONKSİYON 5-3	0,345	YORGUNLUK 5-3	0,041	İŞTAHSIZLIK 5-3	0,18
FİZİKSEL FONKSİYON 5-4	0,068	YORGUNLUK 5-4	0,109	İŞTAHSIZLIK 5-4	0,317
ROL FONKSİYON 2-1	0,785	BULANTI-KUSMA 2-1	0,317	KONSTİPASYON 2-1	1
ROL FONKSİYON 3-1	0,785	BULANTI-KUSMA 3-1	0,317	KONSTİPASYON 3-1	0,317
ROL FONKSİYON 4-1	0,461	BULANTI-KUSMA 4-1	0,317	KONSTİPASYON 4-1	0,317
ROL FONKSİYON 5-1	0,273	BULANTI-KUSMA 5-1	0,317	KONSTİPASYON 5-1	0,317
ROL FONKSİYON 3-2	1	BULANTI-KUSMA 3-2	1	KONSTİPASYON 3-2	0,317
ROL FONKSİYON 4-2	0,18	BULANTI-KUSMA 4-2	1	KONSTİPASYON 4-2	0,317
ROL FONKSİYON 5-2	0,18	BULANTI-KUSMA 5-2	1	KONSTİPASYON 5-2	0,317
ROL FONKSİYON 4-3	0,18	BULANTI-KUSMA 4-3	1	KONSTİPASYON 4-3	1
ROL FONKSİYON 5-3	0,18	BULANTI-KUSMA 5-3	1	KONSTİPASYON 5-3	1
ROL FONKSİYON 5-4	0,157	BULANTI-KUSMA 5-4	1	KONSTİPASYON 5-4	1

(Tablo 33 devamı)	p		p		p
EMOSYONEL DURUM 2-1	0,234	AĞRI 2-1	0,149	MALİ GÜÇLÜK 2-1	0,317
EMOSYONEL DURUM 3-1	0,385	AĞRI 3-1	0,33	MALİ GÜÇLÜK 3-1	0,317
EMOSYONEL DURUM 4-1	0,332	AĞRI 4-1	0,196	MALİ GÜÇLÜK 4-1	0,317
EMOSYONEL DURUM 5-1	0,307	AĞRI 5-1	0,589	MALİ GÜÇLÜK 5-1	0,317
EMOSYONEL DURUM 3-2	0,713	AĞRI 3-2	0,317	MALİ GÜÇLÜK 3-2	1
EMOSYONEL DURUM 4-2	0,498	AĞRI 4-2	0,655	MALİ GÜÇLÜK 4-2	1
EMOSYONEL DURUM 5-2	0,416	AĞRI 5-2	0,655	MALİ GÜÇLÜK 5-2	1
EMOSYONEL DURUM 4-3	0,157	AĞRI 4-3	0,317	MALİ GÜÇLÜK 4-3	1
EMOSYONEL DURUM 5-3	0,102	AĞRI 5-3	1	MALİ GÜÇLÜK 5-3	1
EMOSYONEL DURUM 5-4	0,18	AĞRI 5-4	0,317	MALİ GÜÇLÜK 5-4	1
KOGNİTİF FONK 2-1	0,915	DİSPNE 2-1	1		
KOGNİTİF FONK 3-1	1	DİSPNE 3-1	1		
KOGNİTİF FONK 4-1	0,672	DİSPNE 4-1	0,317		
KOGNİTİF FONK 5-1	0,552	DİSPNE 5-1	0,317		
KOGNİTİF FONK 3-2	0,739	DİSPNE 3-2	1		
KOGNİTİF FONK 4-2	0,68	DİSPNE 4-2	0,317		
KOGNİTİF FONK 5-2	0,344	DİSPNE 5-2	0,317		
KOGNİTİF FONK 4-3	0,214	DİSPNE 4-3	0,317		
KOGNİTİF FONK 5-3	0,223	DİSPNE 5-3	0,317		
KOGNİTİF FONK 5-4	0,357	DİSPNE 5-4	1		

Yorgunluk parametresinde RT sonrası 6. ay anketi ile RT sonrası 18. ay anketleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Buna karşın; genel sağlık, fiziksel fonksiyon, rol fonksiyon, emosyonel durum, sosyal fonksiyon, bulantı-kusma, ağrı, uykusuzluk, iştahsızlık, konstipasyon, mali güçlük, kognitif fonksiyon, dispne, parametrelerinde anketler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

TABLO 34. Yüksek gradlı tümörlerde SMMT anket sonuçları

	Ortalama	SS	Ortanca	Min	Maks
YÖNELİM - RT ÖNCESİ	9,105	1,197	10	6	10
YÖNELİM - RT SONU 3.AY	9,263	1,098	10	6	10
YÖNELİM - RT SONU 6.AY	9	0,882	9	7	10
YÖNELİM - RT SONU 12.AY	8,579	1,305	9	5	10
YÖNELİM - RT SONU 18.AY	8,105	1,663	8	5	10

(Tablo 34 devamı)	Ortalama	SS	Ortanca	Min	Maks
KAYIT HAFIZA - RT ÖNCESİ	2,684	0,478	3	2	3
KAYIT HAFIZA - RT SONU 3.AY	2,789	0,419	3	2	3
KAYIT HAFIZA - RT SONU 6.AY	2,684	0,478	3	2	3
KAYIT HAFIZA - RT SONU 12.AY	2,632	0,496	3	2	3
KAYIT HAFIZA - RT SONU 18.AY	2,474	0,697	3	1	3
DİKKAT-HESAP - RT ÖNCESİ	4,158	1,385	5	0	5
DİKKAT-HESAP - RT SONU 3.AY	4,474	0,964	5	2	5
DİKKAT-HESAP - RT SONU 6.AY	3,947	1,433	5	0	5
DİKKAT-HESAP - RT SONU 12.AY	3,211	1,475	3	0	5
DİKKAT-HESAP - RT SONU 18.AY	3	1,886	3	0	5
HATIRLAMA - RT ÖNCESİ	1,842	0,898	2	0	3
HATIRLAMA - RT SONU 3.AY	1,947	0,524	2	1	3
HATIRLAMA - RT SONU 6.AY	2,053	0,524	2	1	3
HATIRLAMA - RT SONU 12.AY	1,684	0,671	2	1	3
HATIRLAMA - RT SONU 18.AY	1,632	0,761	2	0	3
LİSAN - RT ÖNCESİ	8,316	1,003	9	6	9
LİSAN - RT SONU 3.AY	8,316	1,003	9	6	9
LİSAN - RT SONU 6.AY	8,211	1,032	9	6	9
LİSAN - RT SONU 12.AY	7,474	1,429	8	5	9
LİSAN - RT SONU 18.AY	7,263	1,447	7	5	9

TABLO 35. Yüksek gradlı hastalarda SMMT anketleri arasındaki değişim (Willcoxon testi, $p < 0.05$ anlamlı)

	p		p
YÖNELİM 2-1	0,257	HATIRLAMA 2-1	0,527
YÖNELİM 3-1	0,642	HATIRLAMA 3-1	0,248
YÖNELİM 4-1	0,038	HATIRLAMA 4-1	0,477
YÖNELİM 5-1	0,017	HATIRLAMA 5-1	0,305
YÖNELİM 3-2	0,225	HATIRLAMA 3-2	0,414
YÖNELİM 4-2	0,012	HATIRLAMA 4-2	0,096
YÖNELİM 5-2	0,005	HATIRLAMA 5-2	0,058
YÖNELİM 4-3	0,244	HATIRLAMA 4-3	0,02
YÖNELİM 5-3	0,015	HATIRLAMA 5-3	0,021
YÖNELİM 5-4	0,053	HATIRLAMA 5-4	0,705

(Tablo 35 devamı)		p		p
KAYIT-HAFIZA 2-1	0,157	LISAN2 - LISAN1	1	
KAYIT-HAFIZA 3-1	1	LISAN3 - LISAN1	0,589	
KAYIT-HAFIZA 4-1	0,564	LISAN4 - LISAN1	0,018	
KAYIT-HAFIZA 5-1	0,102	LISAN5 - LISAN1	0,003	
KAYIT-HAFIZA 3-2	0,317	LISAN3 - LISAN2	0,414	
KAYIT-HAFIZA 4-2	0,083	LISAN4 - LISAN2	0,007	
KAYIT-HAFIZA 5-2	0,034	LISAN5 - LISAN2	0,002	
KAYIT-HAFIZA 4-3	0,564	LISAN4 - LISAN3	0,01	
KAYIT-HAFIZA 5-3	0,102	LISAN5 - LISAN3	0,003	
KAYIT-HAFIZA 5-4	0,083	LISAN5 - LISAN4	0,271	
DİKKAT-HESAP 2-1	0,098			
DİKKAT-HESAP 3-1	0,476			
DİKKAT-HESAP 4-1	0,007			
DİKKAT-HESAP 5-1	0,005			
DİKKAT-HESAP 3-2	0,075			
DİKKAT-HESAP 4-2	0,001			
DİKKAT-HESAP 5-2	0,002			
DİKKAT-HESAP 4-3	0,024			
DİKKAT-HESAP 5-3	0,022			
DİKKAT-HESAP 5-4	0,43			

Yönelim parametresinde bazale göre 12. ve 18. aylarda, RT sonrası 3. ay ile 12 ve 18. aylarda, RT sonrası 6. ve 18. aylarda; Kayıt-hafızada, RT sonrası 3. ay ile RT sonrası 18. aylar; Dikkat-hesap parametresinde bazale göre 12 ve 18. aylar, RT sonu 3 ile 12. Ve 18. aylar, RT sonu 6. ay ile 12 ve 18. aylar; Hatırlama parametresinde RT sonu 6. ay ile 12 ay arasında, RT sonu 6. ay ile 18. ay arasında; Lisan parametresinde ise; bazale göre RT sonu 12 ve 18, RT sonu 3. ay ile 12 ve 18. aylar, 6. aylar ile 12 ve 18. aylar arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlıdır.

Buna karşın; Yönelim parametresinde RT öncesi ile RT sonu 3.6. ve 12 aylar arasında, RT sonu 3.ve 6 ay, RT sonu 12.ay ile 6 ve 18. aylar arasında, Kayıt-hafızada RT öncesi ile RT sonu 3. 6. 12. 18. aylar, RT sonu 3. ay ile 6 ve 12. ay, RT sonu 6. ay ile 12. ve 18.,ve RT sonu 12 ve 18. aylar arasında, Dikkat-hesap parametresinde RT öncesi ile RT sonu 3. ve 6. aylar, RT Sonu 3. ve 6. aylar, RT sonu 12. ay ile 6 ve 18. aylar arasında, Hatırlama parametresinde RT öncesi ile RT

sonu 3. 6. 12. 18. aylar arasında, RT sonu 3. ay ile RT sonu 6. 12. 18. aylar arasında, RT sonu 12. ve 18. aylar arasında, Lisan parametresinde ise, RT öncesi ile RT sonu 3. ve 6. aylar, RT sonu 3.ve 6. aylar ile, RT sonu 12. ve 18. aylar arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir.

TABLO 36. Yüksek gradlı hastalarda HAD-depresyon ölçeği sonuçları (p>0.05: Willcoxon testi ile anlamsız [p= 0.754])

			D1		
			YOK	VAR	Total
D5	YOK	Sayı	7	4	11
		D5 %	63,64	36,36	100
		D1 %	53,85	57,14	55
	VAR	Sayı	6	3	9
		D5 %	66,67	33,33	100
		D1 %	46,15	42,86	45
	Total	Sayı	13	7	20
		D5 %	65	35	100
		D1 %	100	100	100

D1 (RT öncesi depresyon) ve D5 (RT sonu 18.ay) arasında Depresyon ölçeği bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunamadı.

TABLO 37. Yüksek gradlı hastalarda HAD-anksiyete ölçeği sonuçları (p>0.05: Willcoxon testi ile anlamsız [p= 0.219])

			A1		
			YOK	VAR	Total
A5	YOK	Sayı	0	5	5
		A5 %	0	100	100
		A1 %	0	26,32	25
	VAR	Sayı	1	14	15
		A5 %	6,66	93,33	100
		A1 %	100	73,68	75
	Total	Sayı	1	19	20
		A5 %	5	95	100
		A1 %	100	100	100

A1 (RT öncesi anksiyete) ve A5 (RT sonu 18.ay anksiyete) arasında Anksiyete ölçeği bakımından istatistiksel anlamlı fark yok.

TABLO 38. Yüksek gradlı hastalardan 6 ay takibi olanların BCM-20 puan değişimleri-progresyon ilişkisi (Mann-Whitney U: $p < 0.05$ anlamlı)

	6 aylık takip progresyonu	Değişim Ortalamaları	Değişim Ortancaları	SS	p
BAŞ AĞRISI 2	yok	3,03	0	21,536	0.223
	var	9,258	0	25,061	
BAŞ AĞRISI 3	yok	-0,605	0	33,015	<0,05
	var	37,036	33,33	32,112	
NÖBET 2	yok	0,606	0	16,342	0.284
	var	5,555	0	20,61	
NÖBET 3	yok	0	0	22,22	<0,05
	var	35,183	33,33	40,376	
UYKUYA MEYİL 2	yok	3,571	0	20,77	<0,05
	var	17,645	0	20,807	
UYKUYA MEYİL 3	yok	-4,165	0	34,265	<0,05
	var	41,176	33,33	30,114	
SAÇ DÖKÜLMESİ 2	yok	20,891	33,33	24,208	0.183
	var	27,449	33,33	17,618	
SAÇ DÖKÜLMESİ 3	yok	30,949	33,33	32,32	<0,05
	var	50,976	66,66	29,147	
KAŞINTI 2	yok	0,298	0	21,197	<0,05
	var	13,724	0	20,61	
KAŞINTI 3	yok	-1,786	0	20,515	<0,05
	var	13,724	0	16,908	
BACAKLARDA GÜÇSÜZLÜK 2	yok	7,5	0	23,751	0.528
	var	9,803	0	19,594	
BACAKLARDA GÜÇSÜZLÜK 3	yok	4,167	0	28,47	<0,05
	var	33,332	33,33	37,267	
MESANE KONTROLÜ 2	yok	1,191	0	16,774	0.545
	var	3,921	0	20,006	
MESANE KONTROLÜ 3	yok	-1,19	0	15,522	0.095
	var	11,764	0	31,048	
GELECEK BELİRSİZLİĞİ 2	yok	10,417	8,33	16,911	0.238
	var	14,215	8,34	13,745	
GELECEK BELİRSİZLİĞİ 3	yok	7,887	0	26,275	<0,05
	var	33,334	33,33	23,199	

(Tablo 38 devamı)	6 aylık takip progresyonu	Değişim Ortalamaları	Değişim Ortancaları	SS	p
GÖRME BOZUKLUĞU 2	yok	2,183	0	18,882	0.109
	var	5,882	0	9,715	
GÖRME BOZUKLUĞU 3	yok	-1,588	0	19,001	<0.05
	var	11,764	11,11	16,881	
MOTOR BOZUKLUK 2	yok	3,571	0	16,831	<0.05
	var	9,149	11,11	8,988	
MOTOR BOZUKLUK 3	yok	3,175	0	21,783	<0.05
	var	35,945	44,44	24,696	
İLETİŞİM BOZUKLUĞU 2	yok	0,397	0	17,973	0.123
	var	8,641	0	15,03	
İLETİŞİM BOZUKLUĞU 3	yok	-2,381	0	23,084	<0,05
	var	29,627	33,33	23,798	

6 aylık takibi olan yüksek gradlı 75 hastamızın anketler arasındaki puan değişimlerinin progresyonla olan ilişkisi incelendiğinde; bazal ankete göre RT sonrası 3. ay anketinde progresyonla ilişkili olmayan ancak 6. ayda progresyonla ilişkili olarak istatistiksel anlamlı fark olan parametreler: baş ağrısı, nöbet, saç dökülmesi, bacaklarda güçsüzlük, gelecek belirsizliği, görme bozukluğu ve iletişim bozukluğudur; RT öncesi ile RT sonrası hem 3 hem de 6. aylardaki puan değişimlerinin progresyonla ilişkisi anlamlı olan parametreler: uykuya meyil, kaşıntı ve motor bozukluktur. Mesane kontrolü ise bazale göre her iki anketteki (RT sonu 3 ve 6. aylar) puan değişimleri ile progresyon ilişkisi anlamlı değildir.

TABLO 39. Yüksek gradlı hastalardan 12 ay takibi olan hastaların BCM-20 puan değişimleri-progresyon ilişkisi (Mann-Whitney U $p < 0.05$ anlamlı)

	12 aylık takip progresyonu	Değişim Ortalamaları	Değişim Ortancaları	SS	p
BAŞ AĞRISI 2	yok	7,999	0	14,528	0.484
	var	0	0	23,568	
BAŞ AĞRISI 3	yok	1,333	0	26,315	0.329
	var	7,692	0	30,891	
BAŞ AĞRISI 4	yok	0	0	27,214	0.052
	var	23,075	33,33	43,849	

(Tablo 39 devamı)	12 aylık takip progresyonu	Değişim Ortalamaları	Değişim Ortancaları	SS	p
NÖBET 2	yok	1,333	0	15,152	0.879
	var	2,564	0	16,45	
NÖBET 3	yok	1,333	0	15,152	0.234
	var	7,692	0	27,732	
NÖBET 4	yok	2,666	0	19,05	<0.05
	var	23,075	33,33	34,382	
UYKUYA MEYİL 2	yok	0	0	13,33	0.076
	var	12,82	0	16,88	
UYKUYA MEYİL 3	yok	-3,85	0	25,52	<0.05
	var	20,51	33,33	25,6	
UYKUYA MEYİL 4	yok	-10,26	0	29,47	<0.05
	var	35,9	33,33	44,01	
SAÇ DÖKÜLMESİ 2	yok	15,51	1,67	21,48	0.803
	var	17,95	33,33	37,55	
SAÇ DÖKÜLMESİ 3	yok	37,18	33,33	30,3	0.848
	var	35,89	33,33	31,8	
SAÇ DÖKÜLMESİ 4	yok	21,78	33,33	36,45	0.384
	var	33,32	33,33	30,42	
KAŞINTI 2	yok	1,92	0	27,62	0.670
	var	5,13	0	18,49	
KAŞINTI 3	yok	0	0	18,85	0.308
	var	7,69	0	19,97	
KAŞINTI 4	yok	-6,41	0	13,4	0.066
	var	7,69	0	19,97	
BACAKLARDA GÜÇSÜZLÜK 2	yok	2,05	0	22,77	0.758
	var	2,56	0	9,24	
BACAKLARDA GÜÇSÜZLÜK 3	yok	-1,28	0	22,07	0.338
	var	7,69	0	24,16	
BACAKLARDA GÜÇSÜZLÜK 4	yok	-2,56	0	22,94	<0,05
	var	35,9	33,33	31,8	
MESANE KONTROLÜ 2	yok	1,28	0	22,07	0.848
	var				
MESANE KONTROLÜ 3	yok	-5,13	0	15,47	0.281
	var	2,56	0	9,24	
MESANE KONTROLÜ 4	yok	-6,41	0	16,38	<0.05
	var	12,82	0	16,88	

(Tablo 39 devamı)	12 aylık takip progresyonu	Değişim Ortalamaları	Değişim Ortancaları	SS	p
GELECEK BELİRSİZLİĞİ 2	yok	8,97	8,33	20,54	0.627
	var	9,61	8,33	10,67	
GELECEK BELİRSİZLİĞİ 3	yok	9,3	8,33	23,37	0.338
	var	9,61	8,34	26,32	
GELECEK BELİRSİZLİĞİ 4	yok	8,01	0	30,32	<0.05
	var	28,2	41,67	38,12	
GÖRME BOZUKLUĞU 2	yok	0,43	0	25,04	0.281
	var	2,56	0	4,87	
GÖRME BOZUKLUĞU 3	yok	-4,7	0	21,35	<0.05
	var	5,98	11,11	11,67	
GÖRME BOZUKLUĞU 4	yok	-2,14	0	25,53	<0.05
	var	14,53	11,11	19,45	
MOTOR BOZUKLUK 2	yok	6,41	0	19,92	0.895
	var	0,85	0	8,44	
MOTOR BOZUKLUK 3	yok	2,14	0	19,63	0.071
	var	11,96	0	20,01	
MOTOR BOZUKLUK 4	yok	0,43	0	23,41	<0.05
	var	34,19	44,44	33,47	
İLETİŞİM BOZUKLUĞU 2	yok	-4,701	0	19,16	0.343
	var	1,852	0	10,415	
İLETİŞİM BOZUKLUĞU 3	yok	-6,837	0	20,14	<0.05
	var	10,184	5,555	18,013	
İLETİŞİM BOZUKLUĞU 4	yok	-3,846	0	23,92	<0.05
	var	20,296	22,22	26,369	

12 aylık takibi olan yüksek gradlı 40 hastamızın anketler arasındaki puan değişimlerinin progresyonla olan ilişkisi incelendiğinde; bazal ankete göre RT sonrası 3, 6, 12. aylardaki değişimlerinin anlamsız olduğu parametreler: baş ağrısı, saç dökülmesi, kaşıntıdır.

Nöbet, bacaklarda güçsüzlük, mesane kontrolü, görme bozukluğu, gelecek belirsizliği ve motor bozuklukta sadece 12. ay anketindeki puan değişimi ile progresyon arasındaki ilişki anlamlıyken; iletişim bozukluğu ve uykuya meyilde 6. ve 12. aydaki puan değişimlerinin progresyonla ilişkisi anlamlıydı.

TABLO 40. Yüksek gradlı hastalardan 6 ay takibi olanların EORTC-C30 puan değişimleri-progresyon ilişkisi (Mann-Whitney U $p < 0.05$)

	6 aylık takip progresyonu	Değişim Ortalamaları	Değişim Ortancaları	SS	p
GENEL SAĞLIK 2	yok	-6,286	-8,33	11,167	<0,05
	var	-15,279	-16,67	11,16	
GENEL SAĞLIK 3	yok	-12,135	-8,33	15,833	<0,05
	var	-31,945	-33,335	15,458	
FİZİKSEL FONK. 2	yok	-3,86	0	10,461	<0,05
	var	-18,889	-16,67	13,957	
FİZİKSEL FONK.3	yok	-9,825	0	18,986	<0,05
	var	-39,259	-36,67	16,941	
ROL FONK.2	yok	-8,479	0	15,786	<0,05
	var	-25,001	-33,33	20,009	
ROL FONK.3	yok	-14,912	0	25,72	<0,05
	var	-48,15	-50	22,058	
EMOSYONEL 2	yok	-13,742	-8,33	19,19	<0,05
	var	-33,333	-33,33	19,387	
EMOSYONEL 3	yok	-20,906	-16,67	25,497	<0,05
	var	-52,316	-45,835	24,221	
KOGNİTİF FONK.2	yok	-14,912	-16,66	16,572	<0,05
	var	-20,369	-16,67	18,573	
KOGNİTİF FONK.3	yok	-27,193	-33,33	24,727	0,08
	var	-38,889	-33,33	24,918	
SOSYAL FONK.2	yok	-4,971	0	15,094	<0,05
	var	-12,963	-8,33	17,671	
SOSYAL FONK.3	yok	-6,725	0	19,635	<0,05
	var	-29,629	-33,33	23,26	
YORGUNLUK 2	yok	12,671	11,11	15,914	<0,05
	var	23,458	22,23	20,127	
YORGUNLUK 3	yok	21,444	11,11	23,745	<0,05
	var	46,299	44,45	23,261	
BULANTI-KUSMA2	yok	0,292	0	7,381	0,21
	var	4,629	0	12,531	
BULANTI-KUSMA3	yok	2,632	0	12,113	0,49
	var	5,554	0	12,782	
AĞRI 2	yok	4,546	0	10,371	<0,05
	var	14,815	16,665	15,004	
AĞRI 3	yok	4,849	0	13,483	<0,05
	var	26,852	33,33	21,496	

(Tablo 40 devamı)	6 aylık takip progresyonu	Değişim Ortalamaları	Değişim Ortancaları	SS	p
DISPNE 2	yok	-3,03	0	11,604	0,06
	var	3,703	0	15,712	
DISPNE 3	yok	-1,818	0	17,471	0,06
	var	7,408	0	24,403	
UYKUSUZLUK 2	yok	14,545	0	26,265	0,11
	var	24,076	16,665	27,55	
UYKUSUZLUK 3	yok	20	0	28,401	<0,05
	var	50,001	50,005	28,584	
İŞTAHSIZLIK 2	yok	3,636	0	13,866	<0,05
	var	11,111	0	25,566	
İŞTAHSIZLIK 3	yok	10,303	0	20,156	<0,05
	var	22,222	33,33	28,006	
KONSTİPASYON 2	yok	-1,818	0	21,677	0,76
	var	-0,001	0	22,865	
KONSTİPASYON 3	yok	1,213	0	26,422	0,66
	var	-0,001	0	25,564	
DIARE 2	yok	-0,606	0	7,832	0,84
	var	0	0	16,167	
DIARE 3	yok	-0,606	0	7,832	0,79
	var	0,001	0	11,434	
MALİ GÜÇLÜK 2	yok	3,637	0	12,295	0,27
	var	0	0	11,432	
MALİ GÜÇLÜK 3	yok	3,03	0	9,671	0,69
	var	3,704	0	15,714	

6 aylık takibi olan yüksek gradlı 75 hastamızın anketler arasındaki puan değişimlerinin progresyonla olan ilişkisi incelendiğinde bazal ankete göre RT sonu hem 3 hem de 6. aydaki puan değişimleri istatistiksel olarak anlamsız olan parametreler: bulantı-kusma, dispne, konstipasyon, diyare ve mali güçlülük. RT sonu hem 3 hem de 6. aydaki puan değişimleri istatistiksel olarak anlamlı olan parametreler: genel sağlık, fiziksel fonksiyon, rol fonksiyon, emosyonel durum, sosyal fonksiyon, yorgunluk, ağrı, iştahsızlıktır. Kognitif fonksiyonda bazale göre 3. aydaki puan değişimi istatistiksel olarak anlamlıyken; bazale göre 6. aydaki değişim anlamsızdı. Uykusuzlukta ise bazale göre 3. aydaki değişim anlamsızken; 6. aydaki değişim anlamlıydı.

TABLO 41. Yüksek gradlı hastalardan 12 ay takibi olanların EORTC-C30 puan değişimleri-progresyon ilişkisi (Mann-Whitney U)

	12 aylık takip progresyonu	Değişim Ortalamaları	Değişim Ortancaları	SS	p
GENEL SAĞLIK 2	yok	-2,469	-8,33	7,944	<0.05
	var	-13,462	-8,34	9,341	
GENEL SAĞLIK 3	yok	-6,481	-8,33	8,116	<0.05
	var	-24,36	-25	12,012	
GENEL SAĞLIK 4	yok	-9,26	-8,33	12,73	<0.05
	var	-30,772	-25	14,185	
FİZİKSEL FONK. 2	yok	-1,728	0	7,3	<0.05
	var	-15,385	-13,33	13,442	
FİZİKSEL FONK.3	yok	-3,95	0	11,133	<0.05
	var	-27,693	-26,67	16,068	
FİZİKSEL FONK.4	yok	-9,135	-6,67	14,922	<0.05
	var	-39,488	-46,67	21,51	
ROL FONK.2	yok	-5,555	0	13,073	<0.05
	var	-23,078	-33,33	18,682	
ROL FONK.3	yok	-11,727	0	18,382	<0.05
	var	-37,181	-33,34	24,678	
ROL FONK.4	yok	-17,283	-16,66	24,232	<0.05
	var	-56,41	-66,67	23,113	
EMOSYONEL 2	yok	-5,864	0	15,471	<0.05
	var	-30,768	-33,33	22,148	
EMOSYONEL 3	yok	-9,568	-8,33	18,301	<0.05
	var	-40,385	-33,33	23,778	
EMOSYONEL 4	yok	-12,345	0	23,039	<0.05
	var	-51,924	-58,33	22,861	
KOGNİTİF FONK.2	yok	-8,641	0	13,373	0.503
	var	-12,821	0	19,43	
KOGNİTİF FONK.3	yok	-16,049	-16,66	22,398	0.217
	var	-25,642	-16,67	25,106	
KOGNİTİF FONK.4	yok	-20,369	-16,67	28,242	<0,05
	var	-39,744	-33,33	27,67	
SOSYAL FONK.2	yok	0,618	0	9,786	0.207
	var	-7,693	0	18,777	
SOSYAL FONK.3	yok	-1,234	0	11,253	<0,05
	var	-23,078	-33,33	19,882	
SOSYAL FONK.4	yok	-3,086	0	13,105	<0.05
	var	-25,642	-33,33	21,099	

(Tablo 41 devamı)	12 aylık takip progresyonu	Değişim Ortalamaları	Değişim Ortancaları	SS	p
YORGUNLUK 2	yok	8,641	11,11	14,562	<0.05
	var	25,643	22,23	20,978	
YORGUNLUK 3	yok	11,523	11,11	18,613	<0.05
	var	39,318	44,45	23,84	
YORGUNLUK 4	yok	16,461	11,11	22,302	<0.05
	var	52,137	55,56	29,182	
BULANTI-KUSMA2	yok	0,618	0	7,282	0.842
	var	3,846	0	13,868	
BULANTI-KUSMA3	yok	2,469	0	11,039	1
	var	5,128	0	14,247	
BULANTI-KUSMA4	yok	3,704	0	14,859	0.512
	var	7,692	0	14,618	
AĞRI 2	yok	4	0	7,266	0,159
	var	12,822	0	16,88	
AĞRI 3	yok	2,667	0	7,876	<0.05
	var	16,668	16,66	19,246	
AĞRI 4	yok	3,334	0	9,622	<0.05
	var	24,359	16,67	23,191	
DISPNE 2	yok	-1,333	0	6,666	0.584
	var	2,564	0	9,244	
DISPNE 3	yok	-2,666	0	9,229	0.693
	var	-1,83	-1,5	1,75	
DISPNE 4	yok	0	0	9,622	0.716
	var	2,564	0	9,244	
UYKUSUZLUK 2	yok	9,332	0	15,274	<0.05
	var	28,206	33,33	26,689	
UYKUSUZLUK 3	yok	11,999	0	16,329	<0.05
	var	46,155	33,34	34,798	
UYKUSUZLUK 4	yok	17,333	0	23,804	<0.05
	var	58,975	66,67	36,398	
İŞTAHSIZLIK 2	yok	2,667	0	9,23	0,272
	var	10,256	0	21,013	
İŞTAHSIZLIK 3	yok	9,333	0	15,275	0,168
	var	20,512	33,33	25,598	
İŞTAHSIZLIK 4	yok	6,667	0	19,246	<0.05
	var	33,334	33,33	27,218	

(Tablo 41 devamı)	12 aylık takip progresyonu	Değişim Ortalamaları	Değişim Ortancaları	SS	p
KONSTİPASYON 2	yok	-4	0	22,195	0,394
	var	2,565	0	16,452	
KONSTİPASYON 3	yok	-5,333	0	24,87	0,504
	var	2,565	0	21,349	
KONSTİPASYON 4	yok	-3,999	0	27,756	0.234
	var	7,692	0	24,166	
DIARE 2	yok	-1,333	0	6,666	0.361
	var	5,128	0	12,517	
DIARE 3	yok	-1,333	0	6,666	0,584
	var	2,565	0	9,247	
DIARE 4	yok	0	0	9,622	1
	var	0	0	9,622	
MALİ GÜÇLÜK 2	yok	1.255	0.000	14.545	0,716
	var	2,564	0	16,45	
MALİ GÜÇLÜK 3	yok	5.864	0	18,545	0,447
	var	7,692	0	19,972	
MALİ GÜÇLÜK 4	yok	5.864	0	18,545	0,447
	var	7,692	0	24,167	

12 aylık takibi olan yüksek gradlı 40 hastamızın anketler arasındaki puan değişimlerinin progresyonla olan ilişkisi incelendiğinde bazal ankete göre RT sonu 3, 6,12. aylardaki puan değişimlerinin anlamlı bulunmayan parametreler: bulantı-kusma, dispne, konstipasyon, daire ve mali güçlük; bazale göre her 3 anketteki değişimler (RT sonu 3, 6, 12. aylar) anlamlı bulunanlar: genel sağlık, fiziksel fonksiyon, rol fonksiyon, emosyonel durum, yorgunluk, uykusuzluk; kognitif fonksiyon ve iştahsızlıkta yalnız 12. ay anket puanlarındaki değişim bazale göre anlamlı iken, sosyal fonksiyon ve ağrıda 6. ve 12. ay anketlerdeki puanlar ile bazale göre değişim anlamlıdır.

TABLO 42. Yüksek gradlı hastalardan 6 ay takibi olanların SMMT puan değişimleri-progresyon ilişkisi (Mann-Whitney U, $p<0.05$)

	6 aylık takip progresyonu	Değişim Ortalamaları	Değişim Ortancaları	SS	p
YÖNELİM 2	yok	0,12	0	0,65	0,899
	var	0,25	0	0,75	
YÖNELİM 3	yok	-0,12	0	0,86	<0.05
	var	-0,58	-1	1,08	

(Tablo 42 devamı)

	6 aylık takip progresyonu	Değişim Ortalamaları	Değişim Ortancaları	SS	p
KAYIT HAFIZA 2	yok	0,08	0	0,27	0.221
	var	-0,08	0	0,29	
KAYIT HAFIZA 3	yok	0	0	0,4	0.111
	var	-0,33	0	0,49	
DİKKAT HESAP2	yok	0,19	0	1,13	0.732
	var	0,5	0	0,9	
DİKKAT HESAP3	yok	-0,15	0	1,12	<0.05
	var	-0,25	-0,5	1,6	
HATIRLAMA 2	yok	0,12	0	0,59	0.341
	var	0	0	0,74	
HATIRLAMA 3	yok	0	0	0,69	0.143
	var	-0,17	0	0,83	
LİSAN 2	yok	0,04	0	0,6	0.182
	var	-0,08	0	0,67	
LİSAN 3	yok	0	0	0,8	<0,05
	var	-0,67	-1	0,89	

6 aylık takibi olan yüksek gradlı 75 hastamızın anketler arasındaki puan değişimlerinin progresyonla olan ilişkisi incelendiğinde; bazal ankete göre RT sonu 3 ve 6. aylardaki puanlardaki değişimi bazale göre anlamsız olanlar: hatırlama ve kayıt-hafıza iken; bazale göre 3. aydaki değişimi farklı olmayıp 6. aydaki değişimi farklı olanlar yönelim, dikkat-hesap ve lisandır.

TABLO 43. Yüksek gradlı hastalardan 12 ay takibi olanların SMMT puan değişimleri-progresyon ilişkisi (Mann-Whitney U $p<0.05$)

	12 aylık takip progresyonu	değişim ortalamaları	değişim ortancaları	SS	p
YÖNELİM 2	yok	0,12	0	0,65	0,59
	var	0,25	0	0,75	
YÖNELİM 3	yok	-0,12	0	0,86	0,11
	var	-0,58	-1	1,08	
YÖNELİM 4	yok	-0,5	0	0,86	<0,05
	var	-1,58	-1,5	1,51	

(Tablo 43 devamı)

	12 aylık takip progresyonu	değişim ortalamaları	değişim ortancaları	SS	p
KAYIT HAFIZA 2	yok	0,08	0	0,27	0,47
	var	-0,08	0	0,29	
KAYIT HAFIZA 3	yok	0	0	0,4	0,14
	var	-0,33	0	0,49	
KAYIT HAFIZA 4	yok	-0,08	0	0,39	0,11
	var	-0,5	0	0,67	
DİKKAT HESAP2	yok	0,19	0	1,13	0,49
	var	0,5	0	0,9	
DİKKAT HESAP3	yok	-0,15	0	1,12	0,55
	var	-0,25	-0,5	1,6	
DİKKAT HESAP4	yok	-0,58	0	1,14	0,09
	var	-1,33	-2	1,56	
HATIRLAMA 2	yok	0,12	0	0,59	0,47
	var	0	0	0,74	
HATIRLAMA 3	yok	0	0	0,69	0,41
	var	-0,17	0	0,83	
HATIRLAMA 4	yok	-0,23	0	0,71	0,27
	var	-0,5	-1	1,17	
LİSAN 2	yok	0,04	0	0,6	0,63
	var	-0,08	0	0,67	
LİSAN 3	yok	0	0	0,8	<0,05
	var	-0,67	-1	0,89	
LİSAN 4	yok	-0,5	0	1,1	<0,05
	var	-1,83	-1,5	1,75	

12 aylık takibi olan yüksek gradlı 40 hastamızın anketler arasındaki puan değişimlerinin progresyonla olan ilişkisi incelendiğinde; bazal ankete göre RT sonu 3, 6, 12. aylardaki değişimin anlamlı olmadığı parametreler: kayıt-hafıza, dikkat-hesap ve hatırlamadır. Yönelimdeki değişim bazale göre sadece 12. ayda anlamlı iken; lisandaki değişim bazale göre 6. ve 12. aylarda anlamlıdır.

5. TARTIŞMA

Radyoterapi uygulanan glial tümörlü hastalarda yaşam kalitesini değerlendiren bir çalışma ülkemizde bilebildiğimiz kadarıyla henüz yayınlanmamıştır. Çalışmamız bu nedenle bir ilki teşkil etmektedir ve sonraki çalışmalara temel teşkil edebilir. Aynı zamanda literatür sonuçlarıyla bizim sonuçlarımızın karşılaştırılmasına olanak sağlamıştır.

5.1.DÜŞÜK GRADLI GLİAL TÜMÖRLER

Düşük gradlı glial tümörlerde sağkalım; tümör subtipine bağlı olarak değişmektedir. Literatürde belirlenen median sağkalım oligodendrogliomlar için; 120 ay, Oligoastroitomlar için; 60-120 ay, düşük gradlı Astroitomlar için ise 60 ay olarak belirlenmiştir (163).

EORTC 22845 faz 3 çalışmasında, düşük gradlı glial tümörlü hastaların bir kısmına cerrahi sonrası izlem, diğer hastalara erken dönem RT uygulanmıştır. Multivaryan analizde 40 yaş ve üzeri, astroitom histolojisi, maksimum tümör çapı 6 cm ve üzeri, orta hattı geçen tümör ve nörolojik defisit varlığı olumsuz prognostik faktörler olarak belirlenmiştir. Buna göre 2 veya daha az olumsuz faktörü bulunan hastalarda median sağkalım 7.7 yıl iken; 3 ve daha fazla bulunanlarda 3.2 yıl olarak belirlenmiştir (164).

Bizim serimizde düşük gradlı glial tümörü bulunan hasta sayımız 26'dır. Takip süremiz ise median 341 gün (72-882)'dir. Kaplan-Meier analizi sonucunda; genel sağkalım oranımız %92.3 olarak bulunmuştur. Mayo Klinik deneyiminde 2 yıllık median sağkalım; pilositik astroitomada %88, diffüz astroitomada %80, oligoastroitomada %89 ve pür oligodendrogliomada %93'tür. Bizim sonuçlarımızı, literatür ile karşılaştırmak için hem hasta sayımız az hem de takip süremiz sınırlıdır.

Taphoorn ve arkadaşlarının serilerinde (165), EORTC düşük gradlı glial tümörlü hastalar (166,167) prospektif olarak şu parametreler kullanılarak incelenmiştir: KPS, nöropsikolojik dikkat testleri, hafıza, dil, görsel-uzaysal algılama, frontal lob fonksiyonları. Bu parametreler yaşam kalitesi anketleri ile ve duygu durumu ölçen anketlerle incelenmiştir. Hastalar üç ayrı grupta incelenmiştir ve her grupta yaklaşık 20'şer hasta bulunmaktadır. Birinci grup, histolojik olarak kanıtlanmış düşük gradlı astrositom hastalarıdır ve postoperatif RT almamışlardır. İkinci grup 45-63 Gy postoperatif RT almıştır. Kontrol grubu ise, beyin tutulumu olmayan hematolojik malignensi hastalığı bulunan hastalardan seçilmiştir. Median 3.5 yıl takip sonrasında RT alan ve almayan düşük gradlı astrositomlu hastalarda nöropsikolojik test skorları benzerdir ve anlamlı olarak kontrol grubundan düşüktür. Böylece kognitif disfonksiyonun RT'ye değil; hastalığa bağlı olduğu söylenebilir. Ayrıca sol hemisferde tümörü bulunan ve postoperatif RT alan hastalarda nöropsikolojik testlerin çoğunda RT almayanlara göre daha iyi yanıt elde edilmiştir. Düşük gradlı glial tümörlerde görülen RT'den bağımsız olarak etkilenen parametreler şöyledir: yorgunluk, hafıza-konsantrasyon bozukluğu, konuşma zorluğu, depresyon, gerginlik, günlük aktivitelerde kontrol grubuna göre zorludur. Yazarlar; sonuç olarak "RT'nin düşük gradlı glial tümörlerde nörolojik, fonksiyonel, kognitif ve duygu durumuna olumsuz etkisi olmadığını" söylemişlerdir (165).

Bu çalışmanın güncellenmiş hali Klein ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır. (168) Bu çalışmada düşük gradlı glial tümörü bulunan 195 hasta değerlendirilmiştir. Bu hastaların 104'ü RT'lerini 1-22 yıl önceden almışlardır. Burada da bulunan sonuç önceki çalışma ile aynıdır. RT nörokognitif bozukluklardan sorumlu değildir. Glioma hastalarında RT alan ve almayan kollar arasında fark yokken; nörokognitif durum kontrol grubundan anlamlı olarak daha kötüdür. Ancak önemli olarak; kognitif fonksiyon durumu günlük fraksiyon dozu 2 Gy üzerinde olan hastalarda daha kötüdür. Antiepileptik ilaç kullanımı dikkat eksikliği yaratmaktadır ve hedefe yönelik davranışlarda güçlüğü neden olmaktadır. Sonuç olarak 'Tümörün kendisi

kognitif fonksiyonlar üzerinde negatif etkiye sahiptir ve ancak uzun dönemde yüksek fraksiyon dozlarında RT de ek olarak kognitif fonksiyonları bozabilmektedir’.

Hasta sayımız yetersiz olduğu için tümör yerleşim yerine göre, yaşam kalitesi ve nörokognitif değerlendirmeleri kendi serimizde inceleyemedik.

Kiebert ve arkadaşlarının yapmış olduğu EORTC 22844 faz 3 çalışmasında düşük gradlı glial tümörlü hastaların yaşam kalitesini uygulanan RT dozu ile karşılaştırmıştır (167). Bir grup hasta 45 Gy, diğer grup 59.4 Gy RT uygulanmıştır. Yüksek doz uygulanan hastalarda yaşam kalitesi anlamlı olarak daha kötü bulunmuştur (169). Özellikle yüksek dozdan etkilenen parametreler; yorgunluk, uykusuzluk, duygu durum bozukluklarıdır. Ayrıca yaşam kalitesi puanları daha düşük seyreden yüksek doz RT kolunda semptom yükü daha fazla olarak bulunmuştur.

Swennen ve arkadaşları 2004’te yaptıkları bir çalışmada (170) düşük gradlı glial tümörlerde fokal veya tüm beyin radyoterapisinin geç radyasyon toksisitesine olan etkilerini araştırmışlardır. Çalışmada 20 hastaya tüm beyin 60 GyRT (2Gy/fr), 21 hastaya fokal beyin 50 Gy RT (2 Gy/fr) uygulandı. Tüm beyine RT uygulanan kolda beyin atrofisi daha fazla (RR:3.1) ve beyaz cevher lezyonları (RR:3.8) daha sık görüldü. Ayrıca 40 yaş üzeri hastalarda beyin atrofisi (RR:2.2) ve beyaz cevher lezyonları (RR:2.9) daha sıkı. Sonuçta hem 40 yaş üzeri hemde tüm beyin RT uygulanan hastalarda sonuçlar daha kötüydü.

Taphoorn ve arkadaşları düşük gradlı glial tümörlerde yaşam kalitesinin nasıl değerlendirileceğini yaptıkları bir pilot çalışma ile açıkladılar (171). Kanseri hastalarında yaşam kalitesi hastalığa bağlı fiziksel, emosyonel ve sosyal bileşenleri olan çok boyutlu bir kavramdır. Bu nedenle hastalara bakılan parametreler şunlardır: ayrıntılı nörolojik muayene, KPS ve 8 spesifik nöropsikiyatrik testten (kognitif defisit, dikkat, amnezi, görsel-uzaysal hafıza,

hedefe yönelik davranışlar) oluşan toplam 45 dakika süren bu testler ile sosyo-ekonomik durum, fiziksel şikayetler, günlük aktivite yapmada problem (bilişsel fonksiyonda dahil) sosyal fonksiyon ve sosyal destek, genel sağlık durumunun değerlendirilmesi, hastaların tedavi deneyimi incelendi. Sonuçta toplam 14 hastanın 2' sinde nörolojik ve fonksiyonel performans durumunda anlamlı disfonksiyon bulundu. Buna karşın kognitif fonksiyon testleri ve duygu-durum testleri hemen hemen tüm hastalarda anormal olarak bulundu. Bu durum iki ayrı çalışmada da gösterilmiştir. Birincisi Hochberg tarafından 13 hasta üzerinde yapılmıştır (172). İkinci çalışma ise Maine ve arkadaşları tarafından 49 hastada yapılmış. Her iki çalışmada Taphoorn'un çalışmasında olduğu gibi RT'nin nörolojik defisitten (özellikle öğrenme, dikkat ve yakın hafıza) birincil olarak sorumlu olabileceği bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda ise 26 düşük gradlı hastamızdan uzun dönem (18 ay) takibi olan 11 hastamızın EORTC C-30, BCM-20, MMT, HAD ölçekleri ile takibi sonucu bazale göre 18.ay sonuçları karşılaştırıldığında; MMT testin alt ölçeklerinden lisan (p:0.014) ve hatırlama (p:0.046) ve BCM-20 testinin semptom ölçümlerinden saç dökülmesi (p:0.035) bazale göre istatistiksel olarak farklı idi.

Denise D. Correa ve arkadaşları cerrahi sonrası cerrahi sonrası 9 KRT uygulanan ve 16 tedavisiz izlenen düşük gradlı hastaları çalışma öncesi, tedavi sonrası 6. ayda ve 12.ayda nöropsikolojik değerlendirmeye almışlar. Bakılan parametreler: fenomik sözel akışkanlık, duygu durumu ve yaşam kalitesidir. Hastaların duygu durumları BOI, yaşam kaliteleri ise FACT-BR ile değerlendirmişler. KRT uygulanan hastalarda 6. ayda sözel olmayan hafızada azalmaya rastlanmıştır. Ancak 12.ayda hem tedavi alan hemde tedavi almayan hastalarda azalma görülmüştür. Neticede düşük gradlı glial tümörlü hastalarda hastalığın süresi ve uygulanan tedavilerin sözel olmayan hafızaya, hedefe yönelik davranışlara ve yaşam kalitesine az miktarda etkisi olduğu belirlenmiştir (173).

Aynı yazarlar bir önceki çalışmalarında (174) 40 düşük gradlı glial tümörlü hastada kognitif fonksiyonları değerlendirmişler. Onaltı hasta konformal RT +/- KT alırken; 24 hasta cerrahi üzerine ek tedavi almamıştır. Sonuçta ek tedavi alan hastalarda kognitif fonksiyonlar, motor hızda, sözel olmayan hafızada düşük skorlar elde edilmiştir. Ek olarak RT uygulanan hastalarda radyolojik incelemede değişiklik saptananların %60 oranında hedefe yönelik fonksiyonlarında da düşük skorlar elde edilmiştir. Antiepileptik politerapi tedavi öyküsü ve hastalık süresi motor yavaşlamaya katkıda bulunmuştur. Bulgulara göre yine hastalık süresi, ek tedavi ve antiepileptik ajanlar düşük düzeyde de olsa kognitif fonksiyonları etkilemiştir. Ancak; kesin yorum için uzun dönem takip gerekmektedir.

Radyasyonun toplam dozu, fraksiyon dozu, tedavi alanı büyüklüğü (volüm) nörokognitif fonksiyonlar ile yakından ilişkilidir (175). Kleinberg ve arkadaşları 30 erişkin glial tümörü bulunan hastayı yaşam kalitesi açısından değerlendirdiler (176). Bu hastaların 23'ünde düşük-orta gradlı glial tümörü bulunmaktaydı. Hastalara cerrahiden en az 1 yıl sonra RT uygulandı. Yaşam kalitesi; KPS, çalışma durumu hikayesi ve hafıza fonksiyonlarına değerlendirildi. Ondört hastaya lokalize beyin RT uygulandı ve bu grupta KPS değişikliği olmadı. Onaltı hastaya tüm beyin RT uygulandı ve hastaların 3'ünde (%19) takiplerde KPS skorlarında azalma görüldü. Hafıza kaybı (orta-ileri derece) tüm beyin RT alanların %43'ünde görülürken; lokalize ışınlanan hastalarda bu oran %6 idi. Lokalize RT alan hastaların %80'i tüm beyin ışınlanması yapılan hastaların %38-46'sı çalışma hayatına devam edebildi.

Günümüzde düşük gradlı glial tümörlerde erken dönem RT'nin genel sağkalımı arttırdığına dair herhangi bir bilgi mevcut değildir. Dolayısıyla semptomatik tümör rekürrensine kadar RT'yi, ertelemeyi öneren yazarlar vardır. RT'yi ertelemekteki esas amaç; radyasyona bağlı nörokognitif zararın riskini azaltmaktır. RT'nin nörokognitif bozukluğa yol açtığını belirten pek çok retrospektif çalışma vardır; ancak çalışmaların eksiklikleri bulunmaktadır (175). Günümüzde ilerleyen teknolojik cihazlarla RT teknikleri değişmiştir.

Lokalize ışınlamalarda normal dokulara en az zarar verebilecek yeni cihazlar gelişmektedir (176, 177, 178). Bu çalışmalarda heterojen gruplarda hastalar seçilmiştir (179) ve bazı çalışmalarda hasta sayıları kesin olarak belirmemiştir (180). Ancak en önemlisi bazal kognitif değerlendirme yapılmamıştır; çünkü tümörün kendisi primer olarak kognitif bozukluklara yol açmaktadır (173, 177, 178, 179, 180).

Halen düşük gradlı glial tümörlerde bazal nörokognitif değerlendirme ve RT sonrası nörokognitif değerlendirme (RT sonu 6. yıla kadar) yapılan ve bazale göre anlamlı nörokognitif değişiklik bulunamayan pek çok çalışma vardır (181, 182, 183, 184, 185).

TABLO 44. LGG: Düşük Gradlı Glioma, AA: Anaplastik Astrositoma, MMSE: Folstein Mini Mental State Examination, NFS:Nörolojik Fonksiyon Skoru (Gunderson&Tepper 2007)

Çalışma	Histoloji	RT Dozu/Fr Dozu (Gy)	Medyan Takip (Yıl)	Nörokognitif Değerlendirme	RT sonrası Nörotoksisite
Glasser 1997	Kordoma Kondrosarkoma	Proton RT 68.4/1.8	4	+	YOK, psikomotor hızda yüksek dozda az miktarda azalma
Toires 2003	Menenjioma LGG, GBM, Ependimom, Adenom	Fokal RT 54/1.8	2	+	YOK Tümör progrese ise dikkat ve hafızada gerileme
Vigliani 1996	LGG, AA	Fokal RT 54/1.8	4	+	YOK
Armstrong 2002	LGG, Pituitier, Pineal Menenjiom	Fokal RT 54.6/1.8-2	3	+	YOK ancak görsel hafızada 5 yılda biraz azalma
Brown 2003	LGG	Fokal RT 50.4/1.8 64.8/1.8	07.Nis	- (MMSE,NFS)	5. yılda MMSEde %5.3 azalma
Laack 2003	LGG	Fokal RT 50.4/1.8 64.8/1.8	3	+	YOK yüksek dozda yakın dönem hafıza öğrenme ve problem çözmede azalma

NCCTG doz-yanıt çalışmasında (186) 50.4 veya 64.8 Gy doz alan 203 erişkin hastanın 20'sinde RT öncesi ve 5 yıla kadar olan takiplerinde psikometrik testler uygulanmıştı. Genel entellektüel fonksiyonda anlamlı farklılık saptanmamıştır; ancak 64.8 Gy alan kolda kısa sözel hafıza, öğrenme ve uzaysal problem çözümünde az miktarda azalma saptanmıştır. Sonuç olarak erişkin hastalarda modern tekniklerle nörokognitif değişikliklerin insidansının konvansiyonel fraksinizasyonda (1.8-2 Gy) düşük olduğu belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda düşük gradlı glial tümörlerde MMT'in alt parametreleri (yönelim, kayıt-hafıza, dikkat-hesap, hatırlama ve lisan), BCM-20, EORTC C-30, HAD anketleri bazale göre değerlendirildiğinde ilk 6aydaki değişimlerde sadece BCM anketindeki saç dökülme istatistiksel olarak anlamlıydı. (p:0.014) Onikinci ay izleminde bazale göre MMT anketinden lisan skorunda azalma istatistiksel olarak anlamlıydı. (p:0.034) Ayrıca BCM anketinden saç dökülmesi yine anlamlı olarak bulundu. (p:0.027) Onsekiz aylık izlemde yine bazale göre lisan skorlarındaki değişim (azalma) anlamlıydı. (p:0.014) Aynı ankette mevcut olan hatırlama skorlarındaki fark anlamlıydı (p:0.046). Son olarak, saç dökülmesi anlamlı bulundu (p:0.035).

Bizim çalışmamızda düşük gradlı gliomlarda RT ile yaşam kalitesinin önemli ölçüde değişmediği bulundu. Düşük gradlı glial tümörlerde RT'nin yaşam kalitesi üzerine etkilerinin yorumlanabilmesi için uzun dönem takip gerekmektedir. Yirmialtı düşük gradlı hastamızdan sadece 11'inde 18 aylık takip süresi bulunmaktadır. Çalışmamızda subgrup analizinde progresyonun yaşam kalitesine olan etkisini incelemek hedeflenmişti ancak gerek progresyon olan hasta sayısının azlığı (3 hasta) gerekse de takip süresinin kısıtlılığı nedeni ile istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

5.2.YÜKSEK GRADLI GLIAL TÜMÖRLER

Radyoterapi halen yüksek evreli glial tümörlerin rezeksiyondan sonraki standard tedavisidir (187). RT'nin yüksek gradlı glial tümörlerde sağkalım avantajını gösteren ilk faz 3 çalışma Brain Tumor Study Group (BTSG) 'un yapmış olduğu çalışmadır (188,189). BTSG çalışmasında postop RT ile 37.5 hafta median sağkalım sağlarken, BCNU ile 25 haftadır, izlem kolunda ise BCNU RT ile kombine kullanıldığında median sağkalım 40.5 haftaya yükselmektedir. Bu çalışmadaki hastaların %90 'ı GBM'dir, kalan %10 hasta Anaplastik Astrositomdur. Aynı grup (BTSG)'un 1 yıl sonra yayınlanan 3 randomize çalışmanın analizinden meydana gelen derlemesinde tüm beyin 45 Gy, 50 Gy, 55 Gy ve 60 Gy karşılaştırılmıştır. Median sağkalım artan dozlarla yükseldiği gözlenmiştir. (Sırasıyla 4 ay, 7 ay, 9 ay ve 10 ay) (190) 1979'da yayınlanan iki çalışmada (191,192,) 50 Gy üzerindeki dozlarda genel sağkalıma ek katkı sağlanabileceği düşünülmüştür. Daha sonra yayınlanan BTSG (66-01, 69-01, 72-01) çalışmaları ile malign glial tümörlerde doz-cevap ilişkisi kanıtlandı. (192,193) 1983 yılında ECOG/RTOG çalışmasında dört kollu dizayn ile RT dozu ve KT etkisi incelendi. Standard kol 60 Gy tüm beyin RT alırken; diğer 3 deneysel kolda sırasıyla: 1) 10 Gy parsiyel alan boost (total 70 Gy), 2) 60 Gy ve BCNU, 3) 60 Gy ve lomustin, CCNU ve prokarbazinden oluşan DTIC uygulandı (194). Sonuçta 10 Gy boostun ek katkısı olmadığı görüldü. Günümüzde Amerika'da yüksek gradlı glial tümörlerde standard doz 60 Gy'dir ve 60-70 Gy üzerinde IMRT veya 3-D tedaviyle bile ek katkısı gösterilememiştir.

Genç ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada akselere hiperfraksiyone radyoterapi uygulanan 58 supratentorial yerleşimli glial tümör tanılı hasta 49 konvansiyonel radyoterapi uygulanan aynı tanılı hastalarla karşılaştırılmıştır. Ancak iki grup arasında GS ve PFS' da istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (34). RTOG 83-02 çalışmasında hastalar 3 kollu bir düzen ile incelenmişlerdir (195) (64.8 Gy, 72 Gy ve 76.8 Gy). Doz artımına hiperfraksiyone tedavi ile gidilmiştir (1.2 Gy/bid). Yüksek dozlarda toksisitenin

arttığı bulunmuştur. En iyi sağkalım ise 72 Gy olan hastalarda elde edilmiştir ve buna dayanarak RTOG 90-06 çalışması başlatılmıştır. Ancak görülmüştür ki; 1.2 Gy bid ile toplam 72 Gy'in konvansiyonel 60 Gy'e bir üstünlüğü yoktur (196). Bu çalışma ile birlikte farklı fraksinizasyon modellerini inceleyen hiçbir çalışmada konvansiyonel 60 Gy'den daha iyi sonuç elde edilememiştir (168).

Temozolamid (TMZ) yeni oral ajan olarak kullanılan malign gliomlarda etkisi gösterilmiş ikinci jenerasyon alkilleyici bir ajandır (197,198). TMZ oral alımı sonrası hızla emilir ve biyoyararlanımı %100'e yakındır (199). İlacın plazma konsantrasyonunun %40'ı serebrospinal sıvıya geçerek santral sinir sisteminde etkili konsantrasyona ulaşır (200).

Yakın zamanda EORTC ve NCIC tarafından yapılan randomize bir çalışmada RT ile TMZ'in eşzamanlı kullanımının GBM'li hastalarda sağkalımı artırdığı gösterilmiştir (201). Sadece RT alan kolda median sağkalım 12 ay iken; TMZ ile eşzamanlı kolda 15 aydır. İki yıllık sağkalım oranı RT grubunda sadece %10 iken TMZ ile eşzamanlı kolda %26 oranında bulunmuştur. Median progresyonsuz sağkalım sadece RT kolunda 5 ay iken; TMZ ile eşzamanlı kolda 6.9 ay bulunmuştur. Bir ve 2 yıllık progresyonsuz sağkalım RT alan hastalarda %9 ve % 2, TMZ ile eşzamanlı kolda ise %27 ve %11 olarak bulunmuştur. (<0.0001) Bu faz 3 çalışma ile yeni tanılı GBM hastalarında RT ile TMZ eşzamanlı kullanımı ile sağkalımda belirgin artma olduğu gösterilmiştir (201,202).

Athanassiou ve arkadaşlarının bir faz 2 çalışmasında (203) 110 hastaya bir kola sadece 60 Gy RT; diğer kola ise RT ile eş zamanlı 75 mg/m² dozda TMZ; daha sonra 150 mg/m²/gün 1-5. ve 15-19. günler arası olmak üzere 28 günde bir 6 kür adjuvan TMZ uygulanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda median progresyonsuz sağkalım 5.2 aya karşın 10.8 ay; 1 yıllık progresyonsuz sağkalım %7.7'ye karşın 36.6 ve medyan sağkalım 7.7 aya karşın, 13.4 ay ve son olarak 1 yıllık sağkalım %15.7'ye karşın %56.3 olarak bulunmuştur.

Combs ve arkadaşlarının faz 1/2 tek kollu bir çalışmasında (204) 53 hastaya total 60 Gy RT ile eş zamanlı 50 mg/m²/gün dozunda her RT günü TMZ uygulandıktan sonra adjuvan TMZ'ye devam edilmemiştir. Median genel ve progresyonsuz sağkalımsüresi 19 ay ve 8 ay, 1 ve 2 yıllık genel sağkalım oranları %72 ve %26 bulunurken 1 ve 2 yıllık progresyonsuz sağkalım oranları %32 ile %20 bulunmuştur. Literatürde bu şekilde dizayn edilen başka bir çalışma yoktur.

Bizim çalışmamızda 118 yüksek gradlı glial tümörlü hastamızın median sağkalımı median 209.5 gün (21-886) izlemi sonrasında median genel sağkalım 582 gün iken; progresyonsuz sağkalım 416 gündür. Hastalarımızın %55 'inde progresyon görüldü ve progresif hastalık nedeni ile 48 hastamızı (%40) kaybettik. Sonuçlarımız literatür ile uyumludur.

Çalışmamızda ayrıca yüksek gradlı glial tümörü bulunan hastalarda yaşam kalitesini de değerlendirdik. Hastalarımızın tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yaşam kalitesinde azalma saptandı. Progresyonu bulunan hastalarda bu fark daha belirgindi. Ancak bu farkın tümöre mi yoksa uygulanan tedavilere mi bağlı olduğunu yorumlayamadık.

Literatürde yüksek gradlı glial tümörlerde yaşam kalitesini değerlendiren çalışmalar vardır. Hastaların sağkalım sürelerinin ek tedavilerle artmasına bağlı olarak yaşam kalitelerinin de optimum düzeyde tutulması amaçlanmıştır. Bu nedenle yaşam kalitesi konusu günümüzde giderek önem kazanmaktadır.

Ingeborg Bosma ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada (205) kısa süreli sağkalımı olan ve uzun süreli sağkalımı olan yüksek gradlı glial tümörlerde yaşam kalitesini karşılaştırmak ve yaşam kalitesinin sağkalım açısından prognostik önemini belirlemek amaçlanmıştır. Hastalara yaşam kalitesi anketleri SF-36, BCM-20; çalışma öncesinde ve histolojik tanıdan sonraki 16. aya kadar her 4 ayda bir uygulanmıştır. İlk ankette (bazal) uzun

süre yaşayan ve kısa süre yaşayan hastaların yaşam kaliteleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bazal ile 4. ay anket karşılaştırıldığında kısa süreli sağkalımı olanlarda yaşam kalitesi bozulurken; uzun süre sağkalımı olan hastalarda sağlıklı bireyler düzeyine ulaşan yaşam kalitesi bildirilmiştir. Bu çalışmada başlangıçta mental fonksiyonu düşük olan hastaların sağkalım sürelerinin daha az olduğu bulunmuştur. Ancak mental fonksiyon sağkalımda bağımsız bir faktör değildir. Progresyonu gelişen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yaşam kalitesi azaldı. Sonuç olarak yaşam kalitesi sağkalım süresi ile ilişkili bulunmadı; uzun süreli sağkalımı olan hastaların sağlıklı bireyler düzeyinde yaşam kalitesine kadar ulaşabildiği gözlemlendi. Yüksek gradlı glial tümörlerde progresyon ile nörokognitif bozukluk arası ilişki Ingeborg Bosma'nın çalışmasında olduğu gibi bizim çalışmamızda da gösterilmiştir. Bosma'nın çalışmasında progresyon görülen hastalarda bilgi yorumlama, psikomotor hız ve hedefe yönelik davranışlarda bozulmalar belgindir.

Bizim çalışmamızda ise Bosma'nın da kullanmış olduğu BCM 20 anketine göre; 6 aylık takibi olan 75 yüksek gradlı hastamızın progresyonla olan ilişkileri şöyledir: baş ağrısı, nöbet, uykuya meyil, saç dökülmesi, kaşıntı, bacaklarda güçsüzlük, gelecek belirsizliği, görme bozukluğu, motor bozukluk, iletişim bozukluğu progresyonla ilişkili olarak bulunmuştur. EORTC C-30 anketine göre; 6 aylık takibi olan 75 yüksek gradlı hastamızın progresyonla olan ilişkileri şöyledir: genel sağlık, fiziksel fonksiyon, rol fonksiyon, emosyonel durum, kognitif fonksiyon, sosyal fonksiyon, yorgunluk, ağrı, uykusuzluk, iştahsızlık progresyonla anlamlı bulunurken, SMMT' de ise; yönelim, dikkat-hesap ve lisan progresyonla anlamlı bulunmuştur. HAD ölçeğinde bazale göre RT sonu 18. ay değişimleri incelendiğinde progresyon ile anksiyete-depresyon arasındaki ilişki anlamlı değildir. Ancak bizim çalışmamız ve Bosma'nın çalışmasında kullanılan anketlerin çoğunun farklı olması iki çalışmayı karşılaştırmayı güçleştirmektedir.

Bosma' nın çalışmasında uzun süreli sağkalım yakalayan hastaların sağlıklı bireyler düzeyinde yaşam kalitesine ulaşmalarında en önemli etmenin psikososyal nedenler olduğu belirtilmiştir. Benzer sonuç Salander ve arkadaşlarının 30 malign glial tümörlü hastada yaptığı çalışmada da bulunmuştur (206). Hastalar hastalığın ciddiyetinin farkındadırlar; ancak farklı kognitif manevralarla umutlarını korumak zorundadırlar. Bizim çalışmamızda uzun dönem sağkalımı olan hastaların yaşam kalitesini değerlendirmek için, daha uzun izlem süresine ihtiyaç duyulmaktadır. Ancak elimizdeki verilere bakıldığında hastalarımızın ilerleyen anketlerde emosyonel durumları daha da kötüleşmektedir. Bu hastaların büyük bir kısmı antidepresan kullanmaktadır. Bizdeki durum toplumların yapısal ve sosyal farklılığından kaynaklanıyor olabilir. Daha yoğun bir psikolojik destek ile hastaların emosyonel durumları yükseltmek amaçlanabilir.

Taphoorn ve arkadaşlarının bir çalışmasında anaplastik oligodendroglioma tanısı ile adjuvan kemoradyoterapi uygulanan hastaların yaşam kalitesi değerlendirilmiştir (207). Oligodendroglioma diğer glial tümörlere göre daha fazla sağkalıma sahiptir; ayrıca kemoterapi ile belirgin derece yanıt alınmaktadır. EORTC 26951 çalışmasında RT ardından prokarbazin, CCNU (lomustin) ve vinkristin (PCV) ile tek başına RT'nin yaşam kalitesine etkisi EORTC C-30 skalası ile incelenmiştir. Bazal yaşam kalitesi %78 iken 2.5 yılda %55 ve %72'ye kadar azalmıştır. Longitudinal analizde RT ile PCV kolunda bulantı ve kusmanın arttığı fark edilmiştir. Yorgunluk ve fiziksel fonksiyondaki farklılık istatistiksel anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Sonuç olarak PCV'nin yaşam kalitesine etkisi olan bulantı, kusma, iştah kaybı ve uykuya meyil erken dönemde görülmüştür. Uzun dönem anketlerde PCV'nin etkisi yoktur. Bizim çalışmamızda anaplastik oligodendrogliomlu hasta sayımız (7) azdır. Bu nedenle histolojik subgrupların ayrı ayrı yaşam kalitesi değerlendirilememiştir.

Radyasyona bağlı geç bilişsel disfonksiyonun tedaviden sonraki 1 yıl ve daha sonrasında ortaya çıktığı ve genellikle 5. yıla kadar progrese

olduğunu sonra belirli bir seviyede kaldığını gösteren yayınlar vardır (208). Hatta kognitif fonksiyonun gliomalı hastalarda bağımsız prognostik faktör olduğu söylenmektedir. Ayrıca kognitif fonksiyonda bozulma progresif hastalığın ilk belirtisi olabilir (209). Ancak kognitif bozukluk tümör, tümöre bağlı epilepsi, antiepileptikler, cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, steroidler ve psikososyal strese bağlı olabilir. Dolayısıyla kognitif disfonksiyonun progresif hastalığa mı yoksa başka etkenlere mi bağlı olduğunu bulmak zordur. Bizim çalışmamızda RT sonu 3. ay ve 6. ayda kognitif bozukluk saptanmazken; yeterli sağkalıma sahip hastalarda yapılan 12. ay anketinde anlamlı kognitif değişiklik tesbit edildi. Bu analiz progresif hastalığı bulunan hastalar üzerinde de benzerdir. Dolayısıyla bizim çalışmamızda da kognitif bozukluk ile progresyon arasında bir etkileşimin olduğu söylenebilir. Ancak hastalarımız antiepileptik, antidepresan ve steroid kullanmaktaydılar. Hatta bu dönem anketlerinde emosyonel değişiklik de anlamlıydı. Dolayısıyla bizim çalışmamızda da kognitif bozukluk ile progresyon ilişkili olarak görünse de diğer etkenler ekarte edilememiştir.

Osaba ve arkadaşlarının bir çalışmasında yüksek gradlı glial tümörlerde nörolojik disfonksiyonun yaşam kalitesine etkisi incelendi (210). Bu çalışmada 41 yeni tanı, 64 rekürren malign gliomlu hastaların yaşam kaliteleri EORTC C-30 ve BCM-20 ile değerlendirilmiştir. Yeni tanı hastalarda KPS skoru 80-100 arası olanlarda fiziksel, sosyal ve kognitif fonksiyon daha iyi bulunurken; görsel bozukluk, yorgunluk, motor disfonksiyon, iletişim güçlüğü ve idrar inkontinansı daha azdır. Disfazi, mental konfüzyon ve motor defisit olan hastalarda fiziksel, kognitif, emosyonel, sosyal fonksiyon ve global yaşam kalitesi daha kötüdür. İzlem sırasında nörolojik durumunda gerileme olan hastalarda yaşam kalitesi de azalmaktadır. Sonuçta yeni tanı alan hastalar ile rekürren malign gliomlu hastalar açısından yaşam kalitesi arasında fark vardır. Ayrıca nörolojik fonksiyondaki gerileme ile yaşam kalitesi koreledir. Bizim çalışmamızda tüm hastalar yeni tanıydı. Çalışmamıza 3 ay ve daha üzeri sağkalım beklentisi olan hastalar seçildi. Hastaların takibinde nörolojik defisit ile yaşam kalitesinin korele olduğu bulundu. Çünkü

nörolojik defisit RT sonrası çoğunlukla tümör progresyonuna bağlıydı. Tümör progresyonu bulunan hastalarda emosyonel durum istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde gerilemiş olduğu bulundu.

1999'da Osoba ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada yüksek gradlı gliomalı hastalarda rekürren hastalık nedeniyle oluşan tümör yükünün yaşam kalitesine etkisi incelenmiştir. Hastalar yine EORTC C-30 ve BCM-20 anketleri uygulandı. Hastalarda tümör rekürrensine bağlı yorgunluk, gelecek hakkında belirsizlik, motor kayıp, uykuya meyil, iletişim bozukluğu, baş ağrısı ve görme problemi arttı. Semptomların pek çoğu tümör rekürrensine bağlı olarak düşünüldü. Ancak hastaların RT öyküsünün bulunması ve steroid kullanımının da bunlara etkisi olduğu düşünülmektedir.

TABLO 45. EORTC C-30 VE BCM-20 BAZAL SKORLARI (Osoba ve ark. 1999)

	YENİ TANI GBM TMZ ORTALAMA ($\pm$ SD)	REKÜRREN GBM TMZ ORTALAMA ($\pm$ SD)	REKÜRREN GBM PROKARBAZİN ORTALAMA ($\pm$ SD)	REKÜRREN A.ASTROSİTOM TMZ ORTALAMA ($\pm$ SD)
EORTC-C30				
FİZİKSEL	67 (29)	72 (29)	68 (29)	73 (31)
ROL	55 (33)	58 (32)	61 (21)	67 (32)
EMOSYONEL	63 (26)	70 (19)	69 (21)	71 (20)
KOGNİTİF	62 (31)	62 (29)	64 (26)	69 (28)
SOSYAL	64 (34)	60 (32)	61 (29)	64 (31)
GLOBAL	56 (23)	63 (21)	59 (23)	61 (23)
YORGUNLUK	59 (22)	40 (23)	43 (24)	37 (24)
BULANTI-KUSMA	6 (15)	5 (12)	7 (14)	9 (20)
AĞRI	15 (23)	16 (21)	22 (22)	17 (24)
DİSPNE	13 (20)	15 (20)	17 (22)	8 (20)
UYKUSUZLUK	22 (31)	23 (29)	23 (27)	21 (26)
İŞTAHSIZLIK	9 (20)	7 (25)	15 (25)	15 (26)
KONSTİPASYON	14 (24)	9 (26)	18 (28)	14 (23)
DİYARE	7 (15)	8 (18)	7 (16)	8 (19)
FİNANSAL ETKEN	23 (32)	38 (35)	32 (33)	30 (35)

(Tablo 45 devamı)	YENİ TANI GBM	REKÜRREN GBM	REKÜRREN GBM	REKÜRREN A.ASTROSİTOM
	TMZ	TMZ	PROKARBAZİN	TMZ
	ORTALAMA (+SD)	ORTALAMA (+SD)	ORTALAMA (+SD)	ORTALAMA (+SD)
BCM-20				
GELECEK BELİRSİZLİĞİ	40 (29)	44 (28.2)	41 (26)	41 (26)
GÖRME BOZUKLUĞU	20 (24)	22 (27.7)	18 (23)	14 (21)
MOTOR DİSFONKSİYON	26 (20)	33 (26)	28 (24)	26 (26)
İLETİŞİM BOZUKLUĞU	21 (31)	35 (33.4)	26 (25)	24 (26)
BAŞ AĞRISI	19 (26)	26 (30.9)	27 (27)	26 (32)
NÖBET	14 (28)	12 (25.4)	16 (17)	11 (24)
UYKUYA MEYİL	33 (28)	41 (27.7)	40 (26)	34 (30)
SAÇ DÖKÜLMESİ	18 (30)	16 (27.2)	14 (26)	21 (34)
KAŞINTI	9 (21)	14 (24.6)	14 (23)	14 (27)
ALT EKS. GÜÇSÜZLÜK	23 (31)	19 (25.7)	40 (29)	16 (29)
MESANE KONTROLÜ	17 (27)	17 (27.3)	12 (29)	16 (29)

Skorlar bizim hastalarımızın bazal skorlarıyla benzerdir. Ancak bizim çalışmamızda bazalde fiziksel fonksiyon 88.18 iken; bu çalışmada ortalamalar hedef gruplarına göre 67-73 arasındır. Günlük aktiviteleri değerlendiren rol fonksiyon da bizim çalışmamızda 87.87 iken bu çalışmada 55-67 arası değişmektedir. Sonuç olarak bizim çalışmamızda fiziksel, rol ve emosyonel puanlar daha yüksek bulunmuştur. Ancak bu toplumların sosyal ve etnik yapılarıyla ilgili olabilir.

BCM-20 skorlarına bakıldığında bizim hastalarımızda epileptik nöbet, uykuya meyil ve saç dökülmesi başlangıçta daha nadirdir. Buna karşın baş ağrısı, alt ekstremitte kuvvet kaybı, kaşıntı sonuçlarımız benzerdir. Gelecek hakkında belirsizlik, görme problemi, motor disfonksiyon başlangıçta bizim hastalarımızda daha nadir görülen belirtilerdir.

Taphoorn ve arkadaşlarının 2002'de yayınladığı bir çalışmada beyin tümörlerine yönelik tedavilerin yaşam kalitesi üzerine olan etkisi incelenmiştir. Yaşam kalitesi; fiziksel, psikososyal ve sosyal fenomenleri içeren çok boyutlu bir kavramdır. Çalışmada EORTC C-30, MOS ve BCM-20 yaşam kalitesini değerlendirmek için kullanılan testlerdir. Bu testlerle hem düşük gradlı hem de yüksek gradlı glial tümörlerde RT, cerrahi, tümör volümü, lokalizasyonu ve performans durumu incelenmiştir (211). Kanseri tedavilerinin değerlendirilmesi, tümör volümü, progresyon zamanı ve sağkalımı içerir. Beyin tümörü bulunan hastalarda nörolojik kayıp da önemlidir.

Weitzner ve arkadaşları beyin tümörlü 50 hastada yaşam kalitesini değerlendirilmiştir (212). Sonuçta yüksek gradlı gliomalı hastalarda yaşam kalitesi şu parametrelerden etkilenmiştir: 1) tümörün boyutu 2) bilateralite/unilateralite 3) kötü performans durumu 4) bayan cinsiyet 5) boşanmış olmak 6) KT dahil agresif tedaviler almış olmak 7) mevcut sağlığının çalışmaya engel olacak kadar kötü olması. Bu çalışmada tümör gradı ve yaş yaşam kalitesini değiştirmedir. Adjuvan KT yaşam kalitesini kötü yönde etkiledi.

Klein ve arkadaşlarının 2001'de yayınlanan bir çalışmasında (213) yüksek gradlı glial tümör tanılı hastalarda cerrahi sonrası yaşam kalitesi ve kognitif fonksiyonlar değerlendirilmiştir. Yaşam kalitesi için SF-36 ölçeği kullanılmıştır. Altmış sekiz yeni tanı yüksek grad gliomalı hasta 50 KHDAK hastasıyla yaşam kalitesi bakımından karşılaştırılmıştır. Sonuçta yaşam kalitelerinin benzer olduğu; ancak RT öncesi cerrahi sonrası dönemde gliomalı hastalarda duruma özgül nörolojik ve nöropsikolojik problemlerin günlük yaşamı anlamlı derecede etkilediği bulunmuştur.

Meyers ve arkadaşlarının bir çalışmasında rekürren malign gliomalı hastalarda kognitif fonksiyonun sağkalıma etkisi incelenmiştir (214). Sonuçta hastanın sözel hafıza testinin bağımsız ve güçlü bir şekilde sağkalımla ilişkili

olduğu bulunmuştur. Ayrıca hastanın yaşı, KPS, tümör histolojisi ve tanıdan itibaren geçen süre de sağkalım üzerinde etkin bulunmuştur.

Osaba ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada rekürren glioblastomalı hastalarda TMZ ve prokarbazinin yaşam kalitesi üzerine olan etkisi araştırıldı (215). 288 GBM'li hastanın yaşam kalitesi BCM-20 ve EORTC-C30 ile değerlendirildi. TMZ alan hastalarda yaşam kalitesi artarken; prokarbazin alan kolda yan etkiler nedeni ile yaşam kalitesi azaldı. Dolayısıyla TMZ'in hem hastalık rekürrensini geciktirdiği hem de yaşam kalitesini arttırdığı bulundu. Bizim çalışmamızda TMZ dışındaki KT alan hasta sayısının az olması nedeni ile TMZ dışı KT alan hastaların yaşam kalitesi ayrı bir incelemeye alınmamıştır.

Ingeborg Bosma'nın 2006 yılında yayınladığı bir çalışmada yüksek gradlı glial tümörlerde nörokognitif fonksiyon incelenmiştir. Ayrıca nörokognitif fonksiyonların tümör rekürrensi ile olan ilişkisine bakılmıştı. Otuzaltı hastanın bazal anketi bulunmaktadır. Ancak takiplerde anket 32 hastaya yapılabildiği. Bu hastalardan 14'ünün 8 aylık takibi, 18 hastanın ise 16 aylık takibi mevcuttur. Bazal ve 8 aylık takiplerde bilgi yorumlama kabiliyeti (information processing), psikomotor hız ve dikkat toplamada değişiklik olmuştur. Onaltıncı ayda nörokognitif bozukluklar daha da artmıştır. Otuz iki hastanın 15'inde tümör rekürrensi görülmüştür. Rekürrens görülen hastalarda rekürrens bulunmayanlara göre bilgi yorumlama, psikomotor hız, hedefe yönelik davranış daha kötüdür. Rekürrens görülen hastaların bazal anketleriyle 8. ay anketleri arası fark da rekürrens görülmeyenlerden daha belirgindir. Yazarlar, rekürren hastalıkta antiepileptik politerapinin buna neden olabileceğini düşünmüşlerdir. Bu çalışmada yüksek gradlı glial tümörlerde hastalık seyri boyunca nörokognitif fonksiyonun giderek azaldığı bulunmuştur. Progresif hastalıkta bu azalma daha belirgindir. Yazarlar, antiepileptik ilaçların dikkatli kullanımını da önermektedir (216).

Bizim çalışmamızda 118 yüksek gradlı hastamız vardı. Bazal anket tüm hastalara uygulandı. Daha sonra RT sonu 1-3 ay anketi, 6.,12., 18., 24. ve 30. ay anketleri yapıldı. İlk 3 anketi tamamlayabilen (6 ay izlemi olan) yüksek gradlı glial tümörlü hasta sayımız 75, ilk 5 anketi tamamlayan hastalarımız ise (18 ay izlemi olan) 22 'dir.

Standard Minimental testte afazi, apraksi, yönelim (oryantasyon) ve dikkati ölçen sorular vardır. MMT RT ile etkilenebilecek olan kognitif fonksiyonları değerlendirmez (217). Ancak radyasyondan etkilenebilecek öğrenme, hafıza, yorumlama hızı, hedefe yönelik fonksiyon, ince motor kontrol gibi frontal subkortikal beyaz cevher disfonksiyonunu ölçebilir. Bu bozuklukları sadece MMT ile değerlendirmek mümkün değildir. Ancak MMT değerlendirmeye yardımcıdır. Bizim çalışmamızda yüksek gradlı glial tümörlü hastalarda MMT skorları tekrarlayan anketler arasında farklılık gösterdi. İlk(RT öncesi) ve son anketler (RT sonrası 18. ay) arasında istatistiksel anlamlı bir fark görüldü. Oryantasyon (yönelim), dikkat-hesap ve lisanda fark varken; kayıt-hafıza ve hatırlamada fark görülmedi.

Sonuç olarak beyin tümörlü hastalarda yaşam kalitesi giderek önem kazanan bir kavram haline gelmiştir. Günümüzde bu konuyla ilgili pek çok klinik çalışmalar yapılmaktadır. Bizim çalışmamızda özellikle düşük gradlı hastalarda ayrıntılı analiz için daha fazla hasta ve daha uzun takip süresine ihtiyaç vardır. Yüksek gradlı glial tümörlerde ise bulgularımız literatür ile uyumlu bulunmuştur.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

6.1.DÜŞÜK GRADLI GLİAL TÜMÖRLER

Düşük grad glial tümörlü 26 hastamızın medyan 341 gün (72-882) takipleri sonrasında Genel sağkalım oranımız 24/26 (%92.3) iken; progresyonsuz sağkalımımız 23/26 (%88.5) idi.

Hastamızın yaşam kalitesi RT öncesine göre değerlendirildiğinde;

6. ayda saç dökülmesi, 12. ayda saç dökülmesi ve lisan yeteneği, 18. ayda saç dökülmesi, lisan yeteneği ve hatırlama (yakın hafıza) skorlarındaki değişimler istatistiksel olarak anlamlıydı. Ancak saç dökülmesi, küratif dozlarda kraniyel radyoterapinin bilinen bir yan etkisidir.

Düşük gradlı glial tümörlerde RT'nin yaşam kalitesi ve bilişsel fonksiyonlar üzerine olan etkisinde fikir birliğine varılamamıştır. Olumlu ve olumsuz etkilerine dair çalışmalar vardır.

Bu konuda yapılacak prospektif çalışmalar doğrultusunda daha detaylı bilgiler elde edilecektir.

6.2.YÜKSEK GRADLI GLİAL TÜMÖRLER

Yüzonsekiz yüksek gradlı glial tümörlü hastamızın median 209.5 gün (21-886) izlemi sonrasında median genel sağkalım 582 gün iken; progresyonsuz sağkalım 416 gündür. Hastalarımızın %55 'inde progresyon görüldü ve progresif hastalık nedeni ile 48 hastamızı (%40) kaybettik. Grad 4 glial tümörlü 69 olgumuzun genel sağkalımı 436 gün (14,3 ay), Grad 3 glial tümörlü 37 hastamızın hastalarımızın genel sağkalımı 834 gündür (27,5 ay). Sonuçlarımız literatür ile uyumludur.

Altı aylık takibi olan 75 yüksek gradlı hastamızın progresyonla olan ilişkileri şöyledir: baş ağrısı, nöbet, uykuya meyil, saç dökülmesi, kaşıntı, bacaklarda güçsüzlük, gelecek belirsizliği, görme bozukluğu, motor bozukluk, iletişim bozukluğu, genel sağlık, fiziksel fonksiyon, rol fonksiyon, emosyonel durum, kognitif fonksiyon, sosyal fonksiyon, yorgunluk, ağrı, uykusuzluk, iştahsızlık, yönelim, dikkat-hesap ve lisan progresyonla anlamlı bulunmuştur.

RT sonu 12 ay takibi olan yüksek gradlı 40 hastamızın BCM 20 anket sonuçlarına göre; nöbet, uykuya meyil, bacaklarda güçsüzlük, mesane kontrolü, görme bozukluğu, gelecek belirsizliği, iletişim bozukluğu ve motor bozukluk; EORTC C-30 anket sonuçlarına göre; genel sağlık, fiziksel fonksiyon, rol fonksiyon, emosyonel durum, yorgunluk, uykusuzluk, sosyal fonksiyon, kognitif fonksiyon, ağrı ve iştahsızlık; SMMT'ye göre; yönelim ve lisan parametrelerindeki değişiklik progresyonla anlamlı bulundu.

Çalışmamızda da kognitif bozukluk ve yaşam kalitesiyle progresyon arasında bir etkileşimin olduğu söylenebilir. Ancak hastalarımız antiepileptik, antidepresan ve steroid kullanmaktaydılar. Dolayısıyla bizim çalışmamızda da kognitif bozukluk ile progresyon ilişkili olarak görünse de diğer etkenler ekarte edilememiştir.

HAD ölçeğinde bazale göre RT sonu 18. ay değişimleri incelendiğinde progresyon ile anksiyete-depresyon arasındaki ilişki anlamlı değildir.

Yüksek gradlı glial tümörlerde RT'nin yaşam kalitesi ve bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisi olduğunu gösteren birçok çalışma vardır. Yaşam kalitesinin bazı parametreleri farklı çalışmalarda farklı değişimler göstermiştir. Uzun süre sağkalımı olan hastalarda takiplerde, hastaların sağlıklı bireyler kadar iyi yaşam kalitesine sahip olabileceğini gösteren çalışmalar vardır.

Yaşam kalitesindeki değişim toplumların demografik özellikleriyle ilişkilidir. Dolayısıyla farklı toplumlarda yaşam kalitesinin değişimi farklılık gösterebilmektedir. Yapılacak olan prospektif randomize çalışmalarla malign glial tümörlü hastalarda yaşam kalitesindeki değişimler farklı toplumlarda incelenmelidir.

Yaşam kalitesini değerlendirmenin günümüzdeki en güvenilir yöntemi hastanın kendisi tarafından yanıtlanan anketler kullanmaktır. Sık aralıklarla yapılan değerlendirmelerinde sorular hastalar tarafından ezberlenebilmektedir. Bu nedenle anketler arasındaki süre en az 6 ay olmalıdır. Ancak yüksek gradlı hastalarda hastaların yaşam beklentileri gözönüne alındığında bu durum her zaman mümkün olamamaktadır.

7. KAYNAKLAR

1.Weingart J, Brem H. Brain Tumors and Cancers of the Central Nervous System. Neiderhuber JE. Current Therapy. 1st ED., Decker: Mosby-Year Book Inc, 1993:538-546

2.Sherman CD. UICC Klinik Onkoloji 4. Baskı, Ankara: Başbakanlık Basımevi, 1990

3.Levin A, Gutin PH, Liebel SA, Neoplasms of the Central Nervous. De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA Cancer Principles and Practice of Oncology. 5th ED., Philadelphia: J.B Lipincot-Raven Publishers, 1997; 2022-2083

4.Kwww.CBTRUS.org. Statistical report: primary brain tumors in the United States 1998-2002Central Brain Tumor Registry of the United States, 2005. www.cbtns.org/reports/repors.html June 14, 2006

5. Aras A B, Esassolak M, Haydaroğlu A, Ölmezoğlu A, Arıcan A, Özkök S, Anacak Y. Malign Gliomlarda Postoperatif Radyoterapi: 106 Olgunun Değerlendirilmesi. SSK Tepecik Dergisi, 1995; 2: 153-156

6.Blatt J, Jaffe R et al; Neurofibramatozis and childhood tumors. Cancer 57:1225-1229,1986

7.Kleihues P, Ohgaki H:Genetics of glioma progression and the definition of primary and secondary glioblastoma . Brain Pathol 7:1131,1997

8. Eroglu C, Soyuer S,Yıldız OG ve ark; Glioblastome Multiformeli olgularda postoperatif RT ile eş zamanlı temozolamide adjuvan temozolamid ilavesinin tedavi sonuçlarına katkısı Int J Hem Oncol 2,18:65-73,2008

9. Buatti JM, Marcus RB, Mendenhall WM et al; Accelerated hyperfractionated radiotherapy for malignant glioma, *Int. J Radiat Oncol Biol Phys* 34:785-792, 1996

10. Ozawa T, Faddegon AB, Hu JL et al; Response of intracerebral human glioblastoma xenografts to multifraction radiation exposures *Int. J. Rad Oncol Biol Phys* 66:263-270, 2006

11. Newlands ES, O'Reilly SM, Glaser MG et al; The Charging Cross Hospital experience with temozolamide in patients with gliomas. *Eur J Cancer* 32A:2236-2241, 1996

12. O'Reilly SM; Newlands ES; Glaser MG et al; Temozolamide : A new oral cytotoxic chemotherapeutic agent with promising activity against primary brain tumors. *Eur J Cancer* 29A: 940-942, 1993

13. Stupp R, Mason WP, Van Den Bent MJ, et al; Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolamide for glioblastoma. *N Eng J Med* 352: 987-996, 2005

14. Taphoorn MJB, Heimanns JJ, Snoek FJ et al; Assessment of quality of life in patients treated for low-grade glioma: a preliminary report, *Journal Neurol, Neurosurg, Psych* 55:372-376, 1992

15. Garcia DM, Fulling KH, Marks JE; The value of radiation therapy in addition to surgery for astrocytomas of the adult cerebrum. *Cancer* 55:910-927, 1985

16. Shaw EG, Daumas-Duport C, Scheithauer BW et al; Radiation therapy in the management of low-grade supratentorial astrocytomas *J Neurosurg* 70:853-861, 1989

17.North CA,North RB ,Epstein JA, Piantadosi S, Wharam MD . Low-grade cerebral astrocytomas: survival and quality of life after RT Cancer 66:6-14,1990

18.Sheline GE, Wara WM, Smith V. Therapeutic irradiation and brain injury. Int J Rad Oncol Biol Phys 6:1215-28, 1980

19.DeAngelis LM, Delattre J-Y, Posner JB, Radiation induced dementia in patients cured of brain metastasis Neurol 39:789-96, 1989

20.Al-Mefty O, Kersh JE et al; The long term side effects of radiation therapy benign brain tumors in adults. J Neurol 73:502-12,1990

21.Patric DL, Erickson P; Assessing health-related quality of life for clinical decision making. In Walker SR, Rosser RM eds Quality of life ; assessment and application. The Hague: MTP Press, 1988

22.Velikova G, Booth L, Smith AB et al; Measuring Quality of life in routine oncology practice improves communication and patient well-being: A randomized controlled trial. J Clin Oncol22:714-724, 2004

23.Carirncross G, Macdonald D, Ludwin S et al; Chemotherapy for anaplastic oligodendroglioma J Clin Oncol 12:2013-2021,1994

24.Cull A, Sprangers M, Bjordal K et al;Guidelines for translating EORTC questionnaires. Brussels , Belgium: EORTC Quality of life Study Group Publications ,2002

25.Swennen M.H.J,Bromberg J.E.C. et al; Delayed radiation toxicity after focal or whole brain radiotherapy for low- grade glioma. J Neuro Oncol 66:333-339, 2004

26. Martin J. B. Taphoorn , Martin J. Van den Bent et al; Health related quality of life in Patients Treated for Anaplastic Oligodendroglioma with Adjuvant Chemoradiotherapy: Results of EORTC randomized clinical trial 25:5723-5730, 2007

27. Ingeborg Bosma, Jaap C Reinneveld, Douw L et al; Health related quality of life of long term high-grade glioma survivors. *Neuro-Oncol* 11:51-58,2009

28. Osaba D, Aaronson NK, Muller M et al;Effect of neurological dysfunction on health related quality of life in patients with high-grade glioma *J Neuro Oncol* 34:263-278,199

29.Osaba D, Brada M, Prados Michael D, Yung WK; Effcet of disease burden on health-related quality of life in patients with malignant gliomas. *Neuro Oncol* 221-228,20

30.Bohnen NI, Radhakrishanan K, O'Neill BP, Kurland LT: Descriptive and analytic epidemiology of brain tumors. In Black PM, Loeffler JS (eds) *Cancer of the CNS*, Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1997 ;3

31.Jemal A, Siegel R, Ward E et al: Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 55: 106-130,2006

32.Kleihues P, Cavenee WK: *Pathology and Genetics of Tumors of the nervous system*. Lyon, France , International Agency for Research on Cancer, 1998

33.Nelson DF, Diener-West M,Horton J et al. Combined modality approach to teratment of malignant gliomas- reevaluation of RTOG 7401/ECOG 1374 with long-term follow-up: a joint study of the RTOG and ECOG. *NCI Monogr* 1988;(6):79-284

34. Genç ,M; 1997, Uzmanlık Tezi: Supratentorial malign glial tümörlerde akselere hiperfraksiyone radyoterapi ile alınan erken sonuçlar ve konvansiyonel fraksiyonlu radyoterapi uygulanan hastaların retrospektif değerlendirme sonuçlarıyla karşılaştırılması

35. Cote TR, Manns A, Hardy CR et al; Epidemiology of brain lymphoma among people with or without acquired immunodeficiency syndrome . AIDS/ Cancer Study Group J Natl Cancer Inst. 88(10):675-79, 1996

36. Hepworth , S.J. ; Schopmaker , M.J ; Muir KR ; ve ark Mobile phone use and risk of glioma in adults: case-control study. BMJ 2006;332(7546):833-887

37. Ohgaki ,H ; Kleihues , P; Epidemiology and Etiology of Gliomas Acta Neuropathology 2005;109(1)93-108

38. Ohgaki, H ; Dessen P; Jourde B ; ve ark. Genetic pathways to glioblastoma:a population-based study. Cancer Res. 2004;64(19):6892-6899

39. Weingart J, Brem H. Brain Tumors and Cancers of the Central Nervous System. Neiderhuber JE. Current Therapy. 1st ED., Decker: Mosby-Year Book Inc, 1993:538-546

40. Bisdas A, Welsh C, Rumboldt Z et al; Cerebral Blood volume measurements by Perfusion-Weighted MR imaging in Gliomas Ready for Prime time in predicting Short-term Outcome and Recurrent disease. AJNR Am J Neurorad 30: 681-88,2009-04-26

41. Johnson PC, Hunt SJ, Drayer BP, et al. Human cerebral gliomas: Correlations of postmortem MR imaging and neuropathologic findings. *Radiology* 1989; 170:211-217

42. Maity , Pruitt AA, Judy KD, Philips PC: Cancer of the central nervous system. In: Abeloff MD, Armitage JO, Niderhuber JE, Kastan MB, McKenna WG, eds: *Clinical Oncology*. 3 rd ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Churchill Livingstone,2004;1347-1431

43. Burger PC, Vogel FS, Green SB, et al: Glioblastome multiforme and anaplastic astrocytoma: Pathologic criteria and prognostic implications. *Cancer* 1985;56:1106-1111

44. Cotman S. Ramzi, Ticker C., Kumar V; *Pathologic Basis of The Disease*, sixth edition

45. Karadeniz AN, Frazer I. Erişkin yaş oligodendrogliomalı Hastalarda Kombine Tedavi ve Radyoterapi Sonuçları. *Türk Onkoloji Dergisi*, 3(1-2): 605-611

46. www.CBTRUS.org. Statistical report: primary brain tumors in the United States 1998-2002 Central Brain Tumor Registry of the United States, 2005. www.cbtrns.org/reports/repors.html June 14, 2006

47.. Kleihues P, Scheithauer BW; *histological typing of tumors of the central nervous system* 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag,1993

48. Pignatti F, vanden Bent M Curran et al; prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low grade glioma *J Clin Oncol* 20(8):2076-87,2002

49. Hochberg FH, Pruitt A: Assumptions in the radiotherapy for glioblastoma. *Neurology* 1980;30:907

50. Macdonald DR; Low Grade Gliomas , mixed gliomas and oligodendrogliomas. *Seminars in Oncology*,1994;21(2) :236-248

51. Mornex F; Noyel H; Radiation Therapy For Malignant Astrocytomas in Adults *Radiotherapy and Oncology* 1993;27:181-191

52. Nazzari JM; Neuwelt CA; The role of surgery in the management of supratentorial intermediate and high grade astrocytomas in adults. *J. Of Neurosurgery* 1990;73. 332-334

53. Lutterbach J; Sauerbrei W; Gutterberger R; Multivariate analysis of prognostic factors in patient with glioblastoma . *Strahlenther Oncol.* 2003 Jan;179(1)8-15

54 .Buckner JC; Factors influencing survival in high-grade gliomas. *Semin Oncol.* 2003 Dec;30(6 suppl 19):10-14

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

56. T. Gorlia ; R Stupp; A Eisenhauer; Mirinoff R.O; ve ark. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Brain and Radiotherapy Groups, National Cancer Institute of Canada (NCIC) Clinical Trials prognostic factors affecting survival in patients with newly diagnosed Glioblastoma Multiforme (gbm) Group 40 th ASCO Annual Meeting. New Orleans, LA . June 5-8 2004. Abstract No: 9599(Clinical Study)

57. Gambia ES; Regine WF; Patchell RA; Strottmann JM; Mohiuddin M; Young AB; The prognostic significance of midline shift at presentation on

survival in patient with glioblastoma multiforme. Int J Radition Oncoll Biol Phys 2000 Dec 1;48(5):1359-62

58. Butler AB, Netsky MG. Classification and Biology of brain tumors. Youmans JR. Neurological Surgery 2nd. Ed. Philadelphia : WB Saunders ,1982:2659-2701

59. Karlson UL, Leibel SA, Wallner K, Davis LW, Brady LW :Principles and practice of radiation oncology (eds): Perez CA, Brady LW, JB Lippincot Company Philadelphia:1992, ch 23:513-563

60. Karlson UL, Leibel SA, Wallner K, Davis LW, Brady LW: primary intracranial neoplasms. Perez CA, Brady LW Principles and practice of radiation oncology 3rd ed. Philadelphia: Lippincot Company 777-822, 1998

61. Devaux BC, O Fallon JR, Kelly PJ; Resection, biopsy and survival in malignant glial neoplasms J Neurosurg 78:767-775,1993

62. Murovick S, Trowski K, Wilson CB; et al. Computerized Tomography in Prognosis of Malignant Cerebral Gliomas J.Neurosurgery 1986;65:779-806

63. 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

64. Anca-Ligia Grosu, Pieter M, Wolfgang A et al; Positron emission tomography for radiation treatment planning Strahlentherapie Oncol 181:483-99,2005

65. Smith a, Carlos C, Tsien I et al; Developing a clinical decision model:MR spectroscopy to differentiate between recurrent tumor and

radiation change in patients with newl contrast-enhancing lesions, Neurorad/head and neck imaging 45-52,2009

66.Valk PE, Dillon WP: Radiation injury of the brain. AJNR 12:45-62, 1991

67. Bonavita S, Di salle F, tedeschi G. Proton MR spectroscopy in neurologic disorders. Eur. Radiol 30:125-131,1999

68.Yerli H, Geyik E et al; Multi-voksel MR spektroskopide normal taraf kreatini referans olarak kullanark serebral gliomların gradını değerlendirmek, Nöroradyoloji,13:3-9,2007

69.Likavcanova K, Dobrota D et al; In vitro study of astrocytic tumor metabolism by proton magnetic resonance spectroscopy. Gen Physiol. Biophy 24:327-335, 2005

70. Shapiro WR; Green SB; Burger PC; Randomnized trial of three chemotherapy regiments and the two radiotherapy regiments in postoperative treatment of malignant gliomas: Brain Tumor cooperative group trial; 8001 J. Neurosurgery 1989;71:1-9

71. Walker MD; Green SB; Byar DP; Alexander E Jr; Batzdorf Uİ Brooks WH; Hunt WE ; MacCarty CS; Mahaley MS Jr; Owens G; Ransohoff J 2 nd, Robertson JT; Shapiro WR; Smith KR Jr; Wilson CB; Strike TA; Randomised comparisons of raditherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. N.Eng.J.Med. 1980 Dec 4;303(23):1323-9

72. North CA;North N; Epstein JA, Piantadoss S; Wharam MD, Low grade cerebral astrocytomas Cancer,1990;66-6-14

73. . Stupp R; Hegi ME; Recent developments in the management of malignant glioma . In: Perrot MC ,ed . ASCO 2003 educational book. Alexandria , Va : American Society of Clinical Oncology, 2003:779-88

74. Wallner KE. Radiation therapy treatment planning for malignant astrocytomas. *Semin Radiat Oncol* 1991; 1:17-22

75. Van den Bent M, Afra D et al, Long term results of EORTC study 22845: a randomized trial on the efficiency of radiation therapy of low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in the adult. *Lancet* 366:985,2005

76. Karim AB, Maat B et al: A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844 *Int. J. Radiat. Oncol Biol Phys*

77. Klar E, Becker J, Scheer KE: Combined surgical and radiological therapy of glioblastoma multiforme with radiocobalt. *Langenbecks Arch Klin Chir Ver Dtsch Z Chir* 280:55-65,1954

78. Salazar OM, Rubin P, Feldstein ML, Pizzutiello R: High dose radiation therapy in the treatment of malignant gliomas: final report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 5: 1733-1740, 1979

79. Zhang M; Chakravarti A; Novel Radiation-Enhancing Agents in Malignant Gliomas. *semin Radiation Oncol* 2006;16:29-637

80. . 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

81. Kelly PJ, Daumas-Duport C, Kispert DB, et al. Imaging-based stereotactic serial biopsies in untreated glial neoplasms. *J Neurosurg* 1987; 66:865-874

82. Chang CH, Horton J, Schoenfeld D, et al; Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. A joint Radiation Therapy Oncology Group and Eastern Cooperative Oncology Group study. *Cancer* 52:997-1007, 1983

83. Shin KH et al; Hyperfractionated and accelerated radiation therapy in central nervous system tumors (malignant gliomas, pediatric tumors, and brain metastases) , *Radiother Oncol* 43:235-46, 1997

84. Nelson DF, Curran WJ Jr, Scott C et al; Hyperfractionated radiation therapy and bis-chlorethy nitrosurea in the treatment of malignant glioma –possible advantage observed at 72 Gy in 1.2 Gy B.I.D. fractions: report of the Radiation Therapy Oncology Group protocol 8302. *Int J Rad Oncol Bio Phys* 25:193-207, 1993

85. Scott CB, Curran WJ, Yung WKA et al; Long term results of RTOG 90-06. A randomized trial of hyperfractionated radiotherapy to 72 Gy and carmustine vs Standard RT and carmustine for malignant glioma patients with emphasis on anaplastic astrocytoma patients *J Clin Oncol* 17:402, 1998

86. Walker MD, Alexander E Jr, Hunt WE et al: Evaluation of BCNU and /or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas: A cooperative clinical trial. *J Neurosurg* 1978; 49:333-343

87. Fine HA, Dear KB et al; Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults .*Cancer* 71:2585-97, 1993

88. Walker MD, Alexander E, Hunt WE et al; Evaluation of BCNU and/or RT in the treatment of anaplastic gliomas J. Neurosurg 49:333-43,1978

89. Walker MD, Green SB et al; Randomized comparisons of RT and nitrosureas for the treatment of malignant glioma after surgery 303:1323-29, 1980

90. Stevens MFG, Hickman JA et al; Antitumor imidazotetrazines: Synthesis and chemistry of 8-carbomoyl-3-(2-chlorethyl)imidazo(5,1-d)-1,2,3,5-tetrazin-4(3H)-one, a novel broad spectrum antitumor agent. J Med Chem 27:196-201,1984

91. Denny BJ, Wheelhouse RT et al; NMR and molecular modeling investigation of the mechanism of activation of the antitumor drug temozolamide and its interaction with DNA. Biochemistry 33:9045-51,1994

92. Lowe PR, Sansom CE et al; Antitumor imidazotetrazines 25. Crystal Structure of 8-carbomoyl-3-methylimidazo(5,1-d)-1,2,3,5-tetrazin-4(3H)-one (temozolamide) and structural comparisons with related drugs mitozolomide and DTIC J. Med. Chem 35:3377-82,1992

93. Clark AS, Deans B, et al; Antitumor imidazotetrazines 32. Synthesis of novel imidazotetrazines and related bicyclic heterocycles to probe the mode of action of the antitumor drug temozolamide J. Med Chem 38:1493-504,1995

94. Baer JC, Freeman AA, et al; Depletion of O-6alkylguanine-DNA alkyltransferase correlates with potentiation of temozolamid and CCNU toxicity in human tumor cells. BrJ Cancer 67:1299-302,1993

95. Tentori L, Graziani G et al; Triazene compounds induce apoptosis in O-6alkylguanine-DNA alkyltransferase or poly (ADP-ribose) polymerase

increases susceptibility of leucemic cells to apoptosis induced by temozolamide . Mol Phar 52:249-58,1997

96.D'atri S, Tentori L et al; Involvement of the mismatch repair system in temozolamide-induced apoptosis . Mol Phar 54:334-41,1998

97.Zhang M, Chakravarti A et al; Novel radiation –enhancing agents in malignant gliomas Semin Radiation Oncol 16:29-37,2006

98.Durkacz BW, Gray DA et al; (AFDP-ribose) participates in DNA excision repair. Nature 283:593-6,1980

99.Liu L, Taverna P et al; Pharmacologic disruption of base excision repair synthesis mismatch repair-deficient and proficient colon cancer cells to methylating agents Clin. Cancer Res 5:2908-17,1999

100.Stupp R et al; Cerebrospinal fluid level of temozolamide as surrogate marker for brain penetration Proc. Am Soc Clin Oncol 20:59 ,2001

101. Kirby S; Temozolamide in Malignant Gliomas (Brain Tumor Site Group), 2009

102.Wedge SR, et al; In vitro evaluation of temozolamide combined with x-irradiation. Anticancer Drugs 8:92-97, 1997

103. The WHOQOL Group. The development of the World Health Organisation Quality of life assessment instrument (the WHOQOL). In: Orley J, Kuyken W, eds. Quality of Life Assessment: International Perspectives. Heidelberg: Springer Verlag, 1994:41-57

104.Stucki G, Kroeling P. Principles of rehabilitation. In : Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. Rheumatology. Toronto: Mosby, 2003:517-530

105. Başaran S, Güzel R, Sarpel T, Yaşam kalitesi ve sağlık sonuçlarını değerlendirme ölçütleri. Romatizma cilt:20, sayı 1,2005

106. Juniper EF. How important is quality of life in pediatric asthma? Pediatr Pulmonol 1997; Suppl 15: 17-21

107. Dilşen G. Sakatlık ve rehabilitasyon süreci: In: Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y, eds. Fiziksel tıp ve rehabilitasyon, Ankara: Güneş Kitabevi, 2000:18-36

108. Peker Ö. Fonksiyonel Değerlendirme. In: Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y, eds. Fiziksel tıp ve rehabilitasyon, Ankara: Güneş Kitabevi, 2000:642-656

109. Quality of life Instruments Database. Erişim: <http://www.qolid.org>.

110. Bellamy N. Principles of outcome assessment. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. Rheumatology. Toronto: Mosby, 2003:21-30

111. van Riel PLCM, van Gestel AM, Welsing PMJ. Evaluation and outcome of the patients with established rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. Rheumatology. Toronto: Mosby, 2003:893-905

112. Ware JE Jr, Kosinski M, Bayliss MS, McHorney CA; Rogers WH, Rackzek A. Comparison of methods for the scoring and statistical analysis of the SF-36 health profile and summary measurements: summary of results from the Medical Outcomes Study. Med Care 1995;33 AS: 264-279

113. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Fisek G ve ark Kısa Form-36'nın Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. İlaç ve Tedavi Dergisi 1999; 12:102-106

114. Meral R ; Radyasyonun Bilişsel Fonksiyonlara Etkileri, Türk Nöroşirurji Dergisi,2007, Cilt:17, SAYI:3,139-148

115. Armstrong C; Ruffer j; CoRn B; Devires K; Malmann j. Biphasic pattern of memory deficits following moderate dose partial brain irradiation : neuropsychologic outcome and propesed mechanism. J. Clin Oncol. 1995;13:2263-2271

116. Netter FA; Upton AC; Medical effects ionazing radiation , 2 nd ed Phijadelphia: WB. Saunders 1995

117. Surma O ; Nielma M; Vikki J; ve ark. Advers long term effect of brain radiotherapy in adult low grade glioma patients . Neurology 2001;56:1285-1290

118. Hua MS; Chen ST; Tang LM; Lewing WM; Neuropsychological function patient with nasopharygeal carcinoma after radiotherapy J. Clin. Exp. Neuropsychol. 1998; 20: 684-693

119. Johnson BE; Patronas N; Hayes W ve ark. Neurologic computed craniel tomographic and magnetic resonance imaging abnormalities patients with small cell lung cancer further follow up of 6 to 13 year survivors J. Clin. Oncol. 1990;8:48-56

120. Chaddestan RO; West C.G.H; Schulz S; Quinke DC; Gattaminemi R; Taylor R; Raditherapy in the treatment of low grade astrocytomas : II. The psycial and cognitive sequal . Childs Nerv Syst 1995 ; 11:443-448

121. Dutler RW , Hill JM; Steinheiz PG; Meyers pa; ve ark. Neuropsychologic effects of craniel irradiation , intracranial methotrexate and systemic methotrexate in childhood cancer . J. Clin. Oncol. 1994;12:2621-2629

122. Corea DD; De Angelis Im; Shi W ; ve ark. Cognitive functions in survivals of primary central nervous system lymphoma Neurology 2004; 62:548-555

123. BTRG. Report of of the brain tumor progress review group (BTPRG) Baltimore National Institutes of Health; 2000

124. Denise D; Correa PhD ; ABPP-CN Cognitive Functions in Brain Tumor Patients; 2006 MSKCC

125. Sawaya R; Hammoud M; Schoppa D; Hess KR; Wu SZ; Wildrick DM; Neurosurgical outcomes in a modern series of 400 craniotomies for treatment of parenchymal tumors . Neurosurgery. 1998 May ;42(5):1044-1055;discussion 1055-6

126. Armstrong CL, Hunter JV et al; Late cognitive and radiographic changes related to radiotherapy . Neurology 59:40-48,2002

127. Taphoorn MJ, Sciphorst AK, et al: Cognitive fuctions and quality of life in patients with low-grade glioma patients Neuro-Oncology 5:161-167,2003

128. Osoba D; Brada M; Yung W.K.A; Prados M; Health-Related Quality of life in patients treated with temozolamide versus procarbazine for recurrent glioblastoma multiforme . Journal of Clinical Oncology, Vol18 No7(April)2000: 1481-1491

129. Aydemir Ö, Köroğlu E; Psikiyariide kullanılan klinik ölçekler,2005
- 130.Martin JB Taphoorn , Klein M; Cognitive deficits in adult patients with brain tumors.Lancet 3:159-168,2004
131. Kawahara H et al; Dose diffusion – weighted MRI enable detection of early ischemic change to foolowing transient cerebral ischemia J Neurol Sci 181:73-81,2000
132. Brada M; Hoang-Xuan, K; Rampling R; ve ark. Multicenter phase 2 trial oftemozolamide in patients with glioblastome multiforme of first relapse , Ann. Oncol. 2001; 12;259
133. Brooks CS; Newlands ES; Wedge SR; ve ark. Phase 1 trial of temozolamide using on exteded continous oral schedule , Cancer Res. 1998,58:4363-7
134. Guidelines for the use of Temozolamide in malignant gliomas QE 2 Health sciences centre: Temozolamide in malignant gliomas.
- 135.Klein M, Engelberts NHJ et al; Epilepsy in low grade glioma; the impact on cognitive functioning and quality of life Ann Neur 54:514-20, 2003
136. Shapiro WR et al; Reevaluating the efficiacy of intra-arterial BCNU J neurosur 66:313-15,1987
- 137.Kirino T ; Delayed neuronal death. Neuropath 20:95-97,2000
- 138.Mc Ewen BS: Effects of adverse experiences for brain structure and function. Biol Psychiatry 48: 721-731, 2000

139. Manve et al; Impaired human hippocampal neurogenesis after treatment for CNS malignancies, 2007

140. Leeuw FE de, Groot JC et al; Aortic atherosclerosis at middle age predicts cerebral white matter lesions in the elderly. *Stroke* 31:425-429, 2000

141. Breteler MMB, Amerongen NM van et al: Cognitive correlates of ventricular enlargement and cerebral white matter lesions on magnetic resonance imaging. *Stroke* 25: 1109-1115, 1994

142. Crossen JR, Garwood D et al, Neurobehavioral sequelae of cranial irradiation in adults: a review of radiation induced encephalopathy, *J Clin Oncol* 12:627-42, 1994

143. Tucha O, Smely C et al; Cognitive deficits before treatment among patients with brain tumors. *Neurosurg*; 47:324-33, 2000

144. Gamache GL et al; Longitudinal neurocognitive assessments of Ukrainians exposed to ionizing radiation after the Chernobyl nuclear accident. *Arc Clin Neuropsych* 20 (1):81-92, 2005

145. Schull W: Effects of atomic radiation. New York: Wiley-Liss, 1995

146. United States Army, Office of the Surgeon General, Report on soldiers' illnesses during operation Desert Storm Washington, DC: Government Printing Office, 1997

147. Brown Paul D. Et al; A prospective study of quality of life in adults with newly diagnosed high-grade gliomas: The impact of the extent of resection on quality of life and survival *neurosurgery* 57 (3):495-504, 2005

148. Güngen C, Ertan T ve ark; Standardize Minimental testin Türk toplumunda hafif deman tanısında geçerlilik ve güvenilirliği. Türk Psiyatri Dergisi 13: 273-286,2002

149.Wang GJ; Vokkow ND et al; Glucose metabolic changes in nontumoral brain tissue of patients with brain tumor following RT: A preliminary stufy. J Comput Assist Tomogr 20(5):709-714,1996

150.Sato K et al; Serial Positron emission tomography imaging of changes in aa metabolism in low grade astrositoma after radio and chemotherapy: case report Neur Med Chir 35(11): 808-812,1995

151.Brada M: Radiotherapy in malignant glioma Ann Oncol 17: 183-185,2006

152.Behin A et al; Neurologic sequela of radiotherapy of the nervous system. In Schiff D, Wen PY. Cancer neurology in clinical practice . Totpwa: Humana Press; 2003 173-92

153.DeAngelis LM et al; Radiation induced dementia in patients cured of brain metastaisis. Neurol 39:789-796, 1989

154. Martin J. B. Taphoorn , Martin J. Van den Bent et al; Health related quality of life in Patients Treated for Anaplastic Oligodendroglioma with Adjuvant Chemoradiotherapy: Results of EORTC randomized clinical trial 25:5723-5730, 2007

155. Anca-Ligia Grosu, Piert M. Et al, Positron Emission Tomography for Radiation Treatment Planning, Strahlentherapie und Oncologie,181:483-499,2005

156. Roman DD et al; Nueropschological effects of cranial radiation : current knowledge and future directions. Int J Radia Oncol Biol Phys 31:983-98,1995

157. Eric K. Hansen, Mack Roach III editors; Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology

158. Lyman JT: Complication probability at assessed from dose volume histograms . Radiat Res Supp 8:13-19,1985

159. Taphoorn MJ, Sciphorst AK, et al: Cognitive fuctions and quality of life in patients with low-grade glioma patients Neuro-Oncology 5:161-167,2000

160. Van den Bent M, Afra D et al, Long term resulsts of EORTC study 22845: a randomized trial on the efficiancy of radiation therapy of low-grade astrocytoma and oligonededrogloma in the adult. Lancet 366:985,2005

161. Karim AB, Maat B et al: A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organisation for Research and Trearment of Cancer (EORTC) Study 22844 Int. J. RAdiat. Oncol Biol Phys 36:549-556,1996

162. Klein M, heimans JJ, et al: Effect of radiotherapy and other treatment –related factors on mid-term to long term cognitive sequela in low grade gliomas : a comparative study. Lancet 360:1361-1368,2002

163. Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology, Mack Roach III editors

164. Pignatti F, van den Bent M, Curran D, et al. Prognostic factor for survival in adult in adult patients with cerebral low-grade glioma . J. Clin. Oncol 2002;20 (8): 2076-2084

165. Taphoorn MJ, Sciphorst AK, et al: Cognitive fuctions and quality of life in patients with low-grade glioma patients Neuro-Oncology 5:161-167,2003

166. Van den Bent M,Afra D et al, Long term resulsts of EORTC study 22845: a randomized trial on the efficiancy of radiation therapy of low-grade astrocytoma and oligonededrogloma in the adult. Lancet 366:985,2005

167. Karim AB, Maat B et al: A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organisation for Research and Trearment of Cancer (EORTC) Study 22844 Int. J. RAdiat. Oncol Biol Phys 36:549-556,1996

168. Taphoorn MJ, Sciphorst AK, et al: Cognitive fuctions and quality of life in patients with low-grade glioma patients Neuro-Oncology 5:161-167,2003

169. Klein M, Heimans JJ, et al: Effect of radiotherapy and other treatment –related factors on mid-term to long term cognitive sequela in low grade gliomas : a comparative study. Lancet 360:1361-1368,2002

170.Swennen M.H.J., Bromberg J.E.C et al; Delayed radiation toxicity after focal or whole brain radiotherapy for low-grade gliomas, J Neurooncol 66:333-339, 2004

171.Taphoorn M.J.B., Heimans J.j et al; Assessment of quality of life in patients treated for low-grade glioma : a preliminary report, 55:372-376,1992

172.F.H.Hochberg, B.Slotnick; Neuropsychologic impairment in astrocytoma survivors Nuurology 1980; 30:172

173.Correa DD, Weiji Shi et al; Longitudinal follow-up in low grade gliomas J Nuerooncol. 86:321-327,2007

174. Correa DD, De Angelis LM, Shi W et al: Cognitive functions in low grade gliomas : disease and treatment effects J neurooncol. 81:175-184, 2007

175. Brown PD, Buckner JC, et al: The neurocognitive effects of radiation in adult low-grade glioma patients. Neuro-Oncology 5:161-167,2003

176. Keibert GM, Curran D et al: Quality of life after radiation therapy of cerebral low-grade gliomas of the adult : results of randomised phase III traial ondose response (EORTC trail 22844) EORTC Radiotherapy Co-operative Group. Eur J Cancer 34:1902-1909,1998

177. Kleinberg L, Wallner K, et al: Good performance status of long-term disease-free survivors ofintracranial gliomas (published erratum appears in Int. J Radiat Oncol Bio Phys. 26:563, 1993). Int. J Radiat Oncol Bio Phys 26:129-133,1993

178. Surma-aho O, Niemela M, Vikki J, et al:Adverse long term effects of brain radiotherapy in afult low grade glioma patients Neurology 56:1285-1290, 2002

179. Gregor A, Cull A et al : Neuropsychometric evaluation of lon-term survivors of adult brain tumors : relationship with tumour and treatment parameters. Radiother Oncol 41:55-59, 1996

180. Laack NN, Brown PD: Cognitive sequela of brain radiation in adults. *Semin Oncol* 31:702-713,2004

181. Armstrong CL, Mollman J et al: Effects of radiation therapy on adult brain behavior : evidence for a rebound phenomenon in a phase I trial. *Neurology* 43:1961-1965,1993

182. Armstrong CL, Ruffer J et al: Biphasic patterns of memory deficits following moderate-dose partial-brain irradiation: neuropsychologic outcome and proposed mechanisms. *J Clin Oncol* 13: 2263-2271,1995

183. Armstrong CL, Corn BW et al; Radiotherapeutic effects on brain function: double dissociation of memory systems. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behavv Neurol* 13:13:101-111 , 2000

184 . Armstrong CL, Hunter JV, et al: Late cognitive and radiographic changes related to radiotherapy: initial prospective findings. *Neurology* 59:40-48,2002

185. Laack N, Brown P, et al : Neurocognitive function after radiotherapy (RT) for supratentorial low-grade gliomas: results of a North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) prospective study *Int. J Radiation Oncol Biol Phys* 57 :34,2003

186. Shaw E, Arusell R, Scheithauer B et al; A prospective randomized trial of low versus high dose radiation therapy in adults with supratentorial low grade glioma: initial report of a NCCTG-RTOG-ECOG study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 17: 401a,1998

187. Klar E, Becker J, Scheer KE: Combined surgical and radiological therapy of glioblastoma multiforme with radiocobalt. *Langen becks Arch Klin Chir Ver Dtsch Z Chir* 280:55-65,1954

188. Walker MD, Alexander E Jr, Hunt WE, et al; Evaluation of BCNU and or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. J. Neurosurg 49:333-343, 1978

189. . Walker MD, Strike TA: An evaluation of methyl-CCNU, BCNU and radiotherapy in the treatment of malignant glioma Proc Am Assoc Cancer Res 17:163,1976

190. Walker BTSG et al; Int J Rad Oncol Biol Phys, 1979: Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology

191. Salazar OM, Rubin P, Feldstein ML, Pizzutiello R: High dose radiation therapy in the teratment of malignant gliomas: final report. Int J Radiat Oncol Biol Bhys 5: 1733-1740, 1979

192. Walker MD, Strike TA, Sheline GE: An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. Int J Radiation Oncol Biol Physi 5: 1725-1731,1979

193. Walker MD, Strike TA, Sheline GE: An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. Int J Radiation Oncol Biol Physi 5: 1725-1731,1979

194. Chang CH, Horton J, Schoenfeld D, et al; Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidiciplinary management of malignant gliomas. A join Radiation Therapy Oncology Group and Eastern Cooperative Oncology Group study. Cancer52:997-1007,1983

195. Nelson DF, Curran WJ Jr,Scott C et al; Hyperfracrtionated radiation therapy and bis-chlorethy nitrosurea in the treatment of malignant

glioma –possible advantage observed at 72 Gy in 1.2 Gy B.I.D. fractions: report of the Radiation Therapy Oncology Group protocol 8302. *Int J Rad Oncol Bio Phys* 25:193-207,1993

196. Scott CB, Curran WJ, Yung WKA et al; Long term results of RTOG 90-06. A randomized trial of hyperfractionated radiotherapy to 72 Gy and carmustine vs Standard RT and carmustine for malignant glioma patients with emphasis on anaplastic astrocytoma patients *J Clin Oncol* 17:402,1998

197. Newlands ES, O'Reilly SM, Glaser MG et al; The Charging Cross Hospital experience with temozolamide in patients with gliomas. *Eur J Cancer* 32A:2236-2241,1996

198. O'reilly SM; Newlands ES; Glaser MG et al; Temozolamide : A new oral cytotoxic chemotherapeutic agent with promising activity against primary brain tumors. *Eur J Cancer* 29A: 940-942,1993

199. Reid JM, Stevens DC, Rubin J et al. Pharmacokinetics of 3-methyl-(triazene-1-yl) imidazole-4-carboximide following administration of temozolamide to patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res* 3: 2393-2398, 1997

200. Marzolini C, Decorsterd LA, Shen F et al; Pharmacokinetics in association with fotemustine in malignant melanoma and malignant glioma patients: Comparison of oral, intravenous and hepatic intra-arterial administration. *Cancer Chemother Pharmacol* 42:433-440,1998

201. Stupp R, Mason WP, Van Den Bent MJ, et al; Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolamide for glioblastoma. *N Eng J Med* 10; 352: 987-996,2005

202. Eroglu C, Soyuer S,Yıldız OG ve ark; Glioblastome Multiformeli olgularda postoperatif RT ile eş zamanlı temozolamide adjuvan temozolamid ilavesinin tedavi sonuçlarına katkısı Int J Hem Oncol 2,18:65-73,2008

203. Athanassiou H, Synodinou M, Maragoudakis E et al; Randomized phase II study of temozolamide and radiotherapy compared with radiotherapy alone in newly diagnosed glioblastome multiforme. J Clin. Oncol 23:2372-2377,2005

204. Combs SE, Gutwein S, Schulz-Ertner D. Et al; Temozolamide combined with irradiation as postopertaive treatment of primery glioblastoma multiforme Phase I/II study. Strahlenther Oncol 181:372-377, 2005

205. Ingeborg Bosma, Jaap C Reinneveld, Douw L et al; Health related quality of life of long term high-grade glioma survivors. Neuro-Oncol 11:51-58,2009

206. Salander P, Bergenheim T, Henriksson R. The Correlation of protectionand hope in patients with malignant brain tumors . Soc Sci Med. 42:985-996,1996

207. Taphoorn M J B, Martin J, van den Bent et al; Health-Related quality of life in patients treated for anaplastic oligodendroglioma with adjuvant chemoradiotherapy: Results of a European organistaion for research and treatment of cancer randomnized clinical trial Journal Clin Oncol,25:5723-29,2007

208. Rasim Meral; Radyasyonun Bilişsel Fonksiyonlara Etkileri, Türk Nöroşirürji Dergisi 17,3:139-148,2007

209. Martin JB Taphoorn and Martin Klein ;Cognitive deficits in adult patients with btain tumors, Lancet 3:159-168, 2004

210. Osaba D, Aaronson NK, Muller M et al; Effect of neurological dysfunction on health related quality of life in patients with high-grade glioma J Neuro Oncol 34:263-278,1997

211. Jan J Heimans, Martin JB Taphoorn ; Impact of brain tumor treatment on quality of life, J Nerul 249:955-960,2002

212. Weitzner MA, Meyers CA, Byrne K; Psycosocial functioning and quality of life in patients with primary brain tumors, J Neurosurg 84:29-34,1996

213. Klein M.,M.J.B. Taphoorn, Heimans J.J et al; Neurobehavioral Status and Health-Related Quality of Life in Newly Diagnosed High-Grade Glioma Patients 19:4037-47, 2001

214. Meyers A.C, Levin A V, Hess R K; et al, Cognitive Function as a predictor of survival in patients with recurrent malignant glioma, 18:646-650,2000

215. .Osaba D, Brada M, Yung WKA, Prados M; Health related quality of life in patients treated with temozolamide versus procarbazine for recurrent glioblastome multiforme J of clin onco 18:1481-1491,2000

216. Bosma I,Heimans J J, Taphoorn M B, Aaronson N K; et al, The course of neurocognitive functioning in high grade glioma patients: Neurooncol,2006

217. The use of the Mini Mental State examination to assess cognitive functioning in cancer trials: No ifs, ands, but sor sensitivity; J Clin Oncol 21:3557-3558,2003

218. Mc Donald DR, Cascino TL, Schold SC (Jr) et al, Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. J. Clin Oncol,1999;8:1277-1280

EKLER:**Ek1: Santral Sinir Sistemi Tümörlerinin Histolojik sınıflaması (WHO)**

Nöroepitelyal Tümörler	Meninks Kaynaklı Tümörler
<i>Astrositik tümörler</i>	<i>Menenjioma</i>
Astrositoma	Benign Menenjioma
Anaplastik Astrositoma	Atipik Menejioma
Glioblastome Multiforme	Malign Menejioma
<i>Oligodendroglial Tümörler</i>	Mezenkimal Tümörler,benign
Oligodendroglioma	Mezenkimal Tümörler,malign
Anaplastik Oligodendroglioma	<i>Hemanjioperistoma</i>
<i>Ependimal Tümörler</i>	<i>Kondrosarkoma</i>
Ependimoma	<i>Malign Fibröz Histiositoma</i>
Anaplastik Ependimoma	<i>Rabdomyosarkoma</i>
<i>Mikst Glioma</i>	Histogenezi Kesin Olarak Bilinmeyenler
Oligoastrositoma	<i>Hemanjioblastoma</i>
Anaplastik Oligoastrositoma	Hematopoietik Neoplazmlar
Koroid Pleksus Tümörleri	<i>Malign Lenfoma</i>
Nörinal Tümörler	<i>Plazmositoma</i>
<i>Ganglioglioma</i>	Kist-Tümör Benzeri Lezyonlar
<i>Anaplastik Ganglioglioma</i>	<i>Rathke Kisti</i>
<i>Nörositoma</i>	<i>Epidermoid Kist</i>
Pineal Parankimal Tümörler	<i>Dermoid Kist</i>
<i>Pineositoma</i>	Germ Hücreli Tümörler
<i>Pineoblastoma</i>	<i>Germinoma</i>
Embryonel Tümörler	<i>Yolk-sac Tümörleri</i>
<i>Medulloblastoma</i>	<i>Koryokarsinoma</i>
<i>Ependimoblastoma</i>	<i>Miks Germ Hücreli Tümörler</i>
PNET	Sellar Tümörler
Kraniyel-Spinal Sinir Tümörleri	<i>Pitüiter Adenoma</i>
<i>Schwannoma</i>	<i>Kraniofaranjioma</i>
<i>Nörofibroma</i>	

Ek 2: Yüksek Gradlı Beyin Tümörleri (WHO 2007)

	GRADE 3	GRADE 4
Astrositik	Anaplastik Astrositom	Glioblastoma
		Dev Hücreli Glioblastom
		Gliosarkom
Oligodendrogial	Anaplastik Oligodenroglom	
Oligoastrositik	Anaplastik Oligoastrositom	
Ependimal	Anaplastik Ependimom	
Koroid Pleksus Tümörleri	Koroid Pleksus Karsinomu	
Nöronal ve Mikst Nöronal-Glial Tümörler	Anaplastik Gangliogliom	
Pineal Bölge Tümörleri	Pineal bölgenin papiller tm	Pineoblastom
	Pineal Parankimal tm	
	(Grade 2 formlarıda vardır)	
Embriyonel Tümörler		Medullablastom
		PNET
		Atipik Teratoid/ RabdoidTm
Kraniyal ve Paraspinal Tümörler	Perinörom	Malign periferik sinir kılıf tm
	Malign periferik sinir kılıf tm	
	(Grade 2 formlarıda vardır)	
Meningeal Tümörler	Anaplastik Menenjiom	
	A. Hemanjioperistom	

Ek 3: Nöroepitelyal Doku Kökenli Beyin Tümörleri, 2007

<u>Astrositik Tümörler</u>	<u>Ependimal Tümörler</u>
Pilositik Astrositom Polimiksoid Astrositom Subependimal Dev Hücreli Astrositom Pleomorfik Ksantoastrositom Diffüz Astrositom Fibriler Astrositom Gemisitositik Astrositom Protoplazmik Astrositom Anaplastik Astrositom Glioblastoma Dev Hücreli Glioblastom	Subependimom Miksopapiller Ependimom Ependimom Sellüler Papiller Berak Hücreli Tanisitik

Glisarkom Gliomatozis Serebri	<u>Koroid Pleksus Tümörleri</u> Koroid Pleksus Papilloma Atipik Koroid Pleksus Papilloma Koroid Pleksus Karsinoma
<u>Oligodendrogial – Oligoastrositik Tümörler</u> Oligodendroglioma Anaplastik oligodendroglioma Oligoastrositoma Anaplastik oligoastrositoma	<u>Pineal Bölge Tümörleri</u> Pineositom Orta derece Differansiye Pineal Parankimal Tümör Pineoblastom Pineal bölgenin papiller tm
<u>Nöronal ve Mikst Nöronal-Glial Tümörler</u> Serbellumun Displastik Gangliositu (Lhermitte-Duclos) Desmoplastik İnfanıl Astrositom/Gangliogliom Disembriyoplastik Nöroepitelyal Tümör Gangliositom Anaplastik Gangliogliom Santral Nörositom Ekstraventriküler Nörositom Serebeller Liponörositom Papiller Glionöronal Tümör 4. Ventrikülün Rozet Formasyonu Gösteren Glionöral Tümörü Paraganglioma	<u>Embriyonel Tümörler</u> Medullablastom Desmoplastik /Nodüler Medullablastom Ekstensif Nodüler Medullablastom Anaplastik Medullablastom Büyük Hücreli Medullablastom PNET Nöroblastom Ganglionöroblastom Medullaepitelioma Epandimoblastom Atipik Teratoid / Rabdoid Tümör

Ek 4: ECOG ve KARNOFSKY PERFORMANS SKALASI

ECOG skalası		Karnofsky Skalası	
Durum	Skala	Skala	Durum
Normal	0	100	Normal
Günlük aktivitede hafif bir halsizlik	1	90 80	Normal aktivite, minör semptomlar Eforla normal aktivite
Günlük aktivitelerde kısıtlılık veya uyanık saatlerin %50sinden azını yatakta geçirmek	2	70 60 50	Kendi işini görür,aşırı aktivite ve iş yapamaz.Çoğu ihtiyaçlarını karşılar, zorlu aktivitede yardım gerekir.Sık medikal bakım gerekebilir.
Uyanık saatlerin %50den fazlasını yatakta geçirmek	3	40 30 20	Kendi işini yapamaz, ciddi yardım ve bakım gerekir.
Yatağa bağımlı, kendi işini yapamamak	4	10 0	Ölüm veya ölüme yakın