

# Yüksek Grade'li Beyin Tümörü Tanısıyla Radyoterapi Uygulanan Hastalarda Tedavi Sonuçları: Retrospektif Değerlendirme

Evrım TUNÇ, Diclehan ÜNSAL, Ayşen S. ÖZTÜRK, Petek TATER, Müge AKMANSU, Yücel PAK

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, ANKARA

## ÖZET

Yüksek grade'li beyin tümörü tanılı olgularımızın özellikleri ve uygulanan tedavi etkinliği değerlendirilmiştir. 1998-2003 yılları arasında yüksek gradeli beyin tümörü olan 80 hastaya radyoterapi uygulanmıştır. Kırk sekiz hasta total eksizyon, 32 hasta subtotal eksizyon veya biyopsi sonrası radyoterapi için refere edilmiştir. Radyoterapi konvansiyonel fraksiyonasyonda uygulanmıştır. Subtotal eksizyon sonrası radyoterapi uygulanan olgularda  $10.00 \pm 0.54$  ay ve total eksizyon sonrası radyoterapi uygulananlarda  $15.27 \pm 4.24$  aylık medyan genel sağkalım tespit edildi ( $p=0.0106$ ). Tek değişkenli analizlerde yaş ( $p=0.0198$ ), histopatolojik tanı ( $p=0.0001$ ) ve cerrahi genişliği ( $p=0.0279$ ) istatistiksel anlamlı değişkenler ve Karnofski Performans Statüsü (KPS) ( $p=0.0518$ ) anlamlılığa yakın değişken iken çok değişkenli analizlerde KPS ( $p=0.0040$ ), histopatolojik tanı ( $p=0.0001$ ) ve cerrahi genişliğinin ( $p=0.0344$ ) sağkalım üzerinde etkili anlamlı değişkenler olarak bulunmuştur. Glioblastoma multiforme tanılı olgularda büyük tümör boyutu ( $\geq 5$ cm) ve ileri yaş arasında bağlantı tespit edildi. Yaptığımız retrospektif analiz sonucunda literatür ile uyumlu olarak KPS, histopatolojik tanı ve cerrahi genişliği önemli prognostik faktörler olarak tespit edildi.

**Anahtar Kelimeler:** Beyin tümörü, Yüksek grade, Radyoterapi, Prognoz

## ABSTRACT

### The Treatment Results in Patients Irradiated with the Diagnosis of High Grade Brain Tumor: Retrospective Evaluation

The properties and the efficacy of the treatment was applied in our patients with high grade brain tumor. Between 1998 and 2003, 80 patients with high grade brain tumor were treated with radiotherapy. Forty-eight patients were referred to radiotherapy after total excision, 32 patients after subtotal excision or biopsy. Radiotherapy was applied in conventional fractionation. The overall survival was  $10.00 \pm 0.54$  months in patients irradiated after subtotal excision and  $15.27 \pm 4.24$  months in patients irradiated after total excision ( $p=0.0106$ ). In univariate analysis age ( $p=0.0198$ ), histopathological diagnosis ( $p=0.0001$ ) and the extent of operation ( $p=0.0279$ ) were found to be statistically significant, and Karnofsky Performance Status (KPS) ( $p=0.0518$ ) was found to have a trend to significance. In multivariate analysis, KPS ( $p=0.0040$ ), histopathological diagnosis ( $p=0.0001$ ) and the extent of operation ( $p=0.0344$ ) were found to be statistically significant variables effective on survival. A significant correlation was detected between greater tumor size ( $\geq 5$  cm) and older age in patients with glioblastoma multiforme. According to our retrospective analysis, KPS, histopathological diagnosis and the extent of operation were determined to be important prognostic factors in correlation to the literature.

**Key Words:** Brain tumor, High grade, Radiotherapy, Prognosis

*Bu makale 21-25 Nisan 2004'te Antalya'da düzenlenen 6. Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi'nde tebliğ olarak sunulmuştur.*

## GİRİŞ

Astroitik orjinli malign gliomalar merkezi sinir sistemi (MSS) malign tümörlerinin yaklaşık yarısını oluşturmaktadır (1). Dünya Sağlık Örgütü'nün (World Health Organization-WHO) sınıflamasına göre, yüksek grade'li gliomalar anaplastik astrositoma (AA) ve glioblastoma multiforme (GBM)'yi kapsamaktadır (grade III ve IV). Oligoastroitom ve oligodendrogliomaların anaplastik formları da grade III'e dahil edilebilmektedir (2). GBM ve AA, primer MSS gliomalarının %80'ini oluştururlar (3). Görüntüleme çalışmaları, cerrahi teknikleri, radyoterapi (RT) teknolojisi ve kemoterapi (KT) rejimlerindeki tüm gelişmelere rağmen, yüksek grade'li gliomalı hastaların prognozu hala çok kötüdür. Cerrahi sonrası uygulanan radyoterapi bu yüksek agresif grubun ana tedavisidir. Bu tedavi modalitesiyle GBM'li hastalarda yaklaşık 10 ay, AA hastalarında ise 36 aylık medyan sağkalım süresi ancak elde edilebilmektedir (3,4). Adjuvant kemoterapinin ilave edilmesiyle sağkalım avantajı elde edilebildiğini gösteren çalışmalar yanısıra, bu tarz yararlılığı gösteremeyen çalışmalar da mevcuttur (5-9).

Kabul edilmiş evreleme sistemi bulunmaması nedeniyle prognoz temel olarak klinikopatolojik faktörlere göre belirlenmektedir. Yüksek grade'li beyin tümörlü olgular için en önemli prognostik faktörler yaş, Karnofski Performans Statusu (KPS), cerrahi genişliği ve tümör histolojisidir (4). Buna göre hastalar iyi prognozlu (genç veya iyi performans statuslu) ve kötü prognozlu (yaşlı ve kötü performans statuslu) olarak kabaca iki alt gruba ayrılabilir (10). İyi prognozlu alt grupta standart yaklaşım maksimum eksizyon sonrası adjuvant konvansiyonel fraksiyone RT±KT iken kötü prognozlu grupta kısa süreli RT sağkalım ve palyasyon açısından konvansiyonel RTye eşdeğer bulunmuştur. Bu grupta genellikle KT önerilmemektedir (11).

Çalışmamızda yüksek grade'li beyin tümörü tanısıyla bölümümüzde RT uygulanan hastalar retrospektif olarak değerlendirilerek tedavi sonuçları incelenmiş ve bu grup hastalardaki prognostik faktörler araştırılmıştır.

## HASTALAR VE YÖNTEM

1998 ile 2003 yılları arasında yüksek grade'li beyin tümörü tanısıyla bölümümüzde radyoterapi uygulanan 80 hastanın kayıtları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların 51'i erkek, 29'u kadın olup erkek/ kadın oranı 1.75, medyan yaş  $52.00 \pm 14.27$  yaş (Ranj (R): 17-80 yaş)'tır. Doktora ilk başvuru şikayetleri değerlendirildiğinde baş ağrısı 33 hastada, baş dönmesi 2 hastada, motor defisit 22 hastada, konvülsiyon 21 hastada ve diğer semptomlardan biri 52 hastada tespit edilmiştir. (Bir hastada birden fazla semptom bulunabilmektedir). 48 olguya gross total/ total eksizyon, 26 olguya subtotal eksizyon ve 6 olguya sadece biyopsi uygulanarak kesin tanıya erişilmiştir. Histopatolojik tanı 52 hastada glioblastome multiforme (GBM), 20 hastada anaplastik astrositoma (AA) ve 8 hastada anaplastik oligodendroglioma (AO) şeklindedir. Klinik ve cerrahi değerlendirmeler sonucunda tümör yerleşimi 33 hastada frontal, 20 hastada parietal, 3 hastada oksipital ve 24 hastada temporal lob olarak tespit edilmiştir. Hastaların genel özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur. Radyoterapiye operasyondan medyan  $3.85 \pm 2.17$  hafta (R:1.6-10.6 hafta) sonra başlanmıştır.

Tüm hastalar ilk başvurularında Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile değerlendirilmişlerdir. Hastaların hepsine cerrahi sonrası-radyoterapi öncesi dönemde postoperatif rezidiv tayini amacıyla beyin MRG yapılmıştır. MRG çalışması intravenöz gadolinium-DTPA uygulaması öncesi alınan T1- ve T2- ağırlıklı aksiyel kesitleri içermektedir. Ayrıca post kontrast T2-ağırlıklı aksiyel görüntüleme de yapılmıştır. Hastalık durumu MRGde T1- ve post kontrast T1-ağırlıklı kesitlerdeki tümör boyutu ve gadolinium tutulumu ile, T2-ağırlıklı kesitlerdeki kitle etkisi ve peritümöral ödem ile belirlenmiştir. Başlangıç RT alanı için ameliyat öncesi MRGde T2-ağırlıklı kesitlerdeki peritümöral ödem sınırına 1.5-2 cm marj verilerek klinik hedef hacim (clinical target volume-CTV) belirlenmiştir. Planlanan hedef hacim (planning target volume-PTV) için 5 mm.lik güvenlik marjı verilmiştir. Tüm hastalara simülasyon işleminde termoplastik sabitleyici baş maskesi yapılmış ve çevre normal dokuları koruyacak şekilde özel bloklama planlanmıştır. Radyoterapi 35 hastada Cobalt 60 (Co 60), 45 hastada lineer

**Tablo 1.** Hastaların Genel Özellikleri

| Özellik              | Subtotal eksizyon<br>(n=32) % |    | Total eksizyon<br>(n=48) % |    | P değeri                             |
|----------------------|-------------------------------|----|----------------------------|----|--------------------------------------|
| -Cinsiyet            |                               |    |                            |    |                                      |
| Kadın                | 16                            | 50 | 13                         | 27 | 0.037                                |
| Erkek                | 16                            | 50 | 35                         | 73 |                                      |
| -Yaş                 |                               |    |                            |    |                                      |
| 50'nin altı          | 13                            | 41 | 20                         | 42 | 0.926                                |
| 50 ve üzeri          | 19                            | 59 | 28                         | 58 |                                      |
| -Yaş                 | 52.00±16.03                   |    | 52.00±13.07                |    | 0.753                                |
| -KPS                 |                               |    |                            |    |                                      |
| 70'in altı           | 10                            | 31 | 3                          | 6  | 0.003                                |
| 70 ve üzeri          | 22                            | 69 | 45                         | 94 |                                      |
| -Tanıdaki semptom*   |                               |    |                            |    |                                      |
| Baş ağrısı           | 17                            | 53 | 16                         | 33 | 0.118                                |
| Baş dönmesi          | 2                             | 6  | 0                          | 0  | 0.167                                |
| Motor defisit        | 9                             | 28 | 13                         | 27 | 0.970                                |
| Konvülzyon           | 9                             | 28 | 12                         | 25 | 0.862                                |
| Diğer                | 20                            | 63 | 32                         | 67 | 0.490                                |
| -Tümör yerleşimi     |                               |    |                            |    |                                      |
| Frontal              | 11                            | 34 | 22                         | 46 | 0.644                                |
| Parietal             | 8                             | 25 | 12                         | 25 |                                      |
| Oksipital            | 1                             | 3  | 2                          | 4  |                                      |
| Temporal             | 12                            | 38 | 12                         | 25 |                                      |
| -Tümör boyutu        |                               |    |                            |    |                                      |
| 5 cm'den küçük       | 11                            | 34 | 23                         | 48 | 0.230                                |
| 5 cm ve üzeri        | 21                            | 66 | 25                         | 52 |                                      |
| -Histopatolojik tanı |                               |    |                            |    |                                      |
| GBM <sup>a</sup>     | 20                            | 63 | 32                         | 67 | (a,b,c)=0.442<br>(a- b+c) 0.702      |
| AA <sup>b</sup>      | 10                            | 31 | 10                         | 21 |                                      |
| AO <sup>c</sup>      | 2                             | 6  | 6                          | 12 |                                      |
| -op-RT arası süre    |                               |    |                            |    |                                      |
| 4 hfdan az           | 16                            | 50 | 26                         | 54 | 0.715                                |
| 4 hf ve üzeri        | 16                            | 50 | 22                         | 46 |                                      |
| -op-RT arası süre    | 3.85±2.28                     |    | 3.85±2.10                  |    | 0.099                                |
| -RT dozu             | 6000±682.15                   |    | 6000±289.99                |    | 0.494                                |
| -Tümör cevabı        |                               |    |                            |    |                                      |
| Tam <sup>a</sup>     | 4                             | 13 | 7                          | 15 | (a,b,c,d)=0.376<br>(a+b)-(c+d)=0.086 |
| Kısmi <sup>b</sup>   | 5                             | 15 | 15                         | 31 |                                      |
| Stabil <sup>c</sup>  | 11                            | 34 | 14                         | 29 |                                      |
| Progres <sup>d</sup> | 12                            | 38 | 12                         | 25 |                                      |

**Tablo 1.** (devam)

|            |    |    |    |    |       |
|------------|----|----|----|----|-------|
| -Son durum |    |    |    |    |       |
| Hastalıklı | 2  | 6  | 5  | 10 |       |
| Hastalıklı | 4  | 13 | 11 | 23 |       |
| Exitus     | 26 | 81 | 32 | 67 | 0.358 |

KPS-Karnofski Performans Status, GBM-Glioblastoma Multiforme, AA-Anaplastik Astrositoma, AO-Anaplastik Oligodendroglioma, op-operasyon, RT-Radyoterapi, hf-hafta

\*Bir hastada birden çok semptom bulunabilmektedir.

akseleratörde 6-10 MV foton enerjisi ile günde tek fraksiyon, fraksiyon başına 200 cGy, haftada 5 fraksiyon olacak şekilde iki yan alandan uygulanmıştır. Medyan RT dozu 6000±499.31 cGy (R:3200-6600 cGy) idi. İki hastada tedavi hastanın genel durumundaki bozulma nedeniyle tamamlanamamıştır. Yetmiş üç hastada 5000 cGy'lik başlangıç RTsi sonrası ameliyat sonrası MRGde post kontrast T1-ağırlıklı görüntülerde saptanan tümöre 2 cm. marj olacak şekilde tedavi sahası küçültülerek medyan 1000±241.10 cGy (R:400-1600 cGy) ek doz verilmiştir.

### Takip

Hastalar radyoterapinin tamamlanmasını takiben ilk 2 yıl 3 ayda bir, sonraki 3 yıl 6 ayda bir aralıklarla takip edilmiştir. Kontrollerde nörolojik muayene dahil olmak üzere yapılan sistemik muayeneye ek olarak 6 ayda bir kranyal MRG ve yılda bir kez akciğer grafisi ile rutin kan tetkikleri (tam kan sayımı ve biyokimya) istenmiştir. Gerekli görülen durumlarda tetkiklerin sıklığı artırılmış ve ilave tanı yöntemleri kullanılmıştır. Radyoterapi sonrası 6. ayda çekirilen kranyal MRG ile tümör varlığının tespit edilememesi tam yanıt, tedavi öncesi hacmine göre %50 ve üzerinde küçülme kısmi yanıt, %0-50 arasında küçülmesi stabil hastalık ve tümör hacminde artma veya yeni metastatik odak tespiti progresif hastalık olarak kabul edilmiştir.

### Sonuçların Analizi

Değerlendirme sonucunda elde edilen verilerin istatistiksel analizleri, bilgisayarda istatistik paket programı (SPSS 10.01 for Windows, SPSS, Inc.) kullanılarak yapılmıştır. Hasta sayısı azlığı

nedeniyle sadece biyopsi uygulanan hastalar subtotal eksizyon uygulananlara dahil edilerek, gross total ve total eksizyon uygulanan hastalar beraber değerlendirmeye alınmıştır. Sonuçlar medyan± standart sapma (SS) şeklinde %95 güven aralıkları (GA-medyan±2SS) ile belirtilmektedir. Kalitatif değişkenler arası fark ki-kare ve Kruskal Wallis ile, kantitatif değişkenler arası fark non-parametrik Mann-Whitney U testi kullanılarak kıyaslandı. Gerekli durumlarda Fisher düzeltmesi yapıldı. Korelasyon analizleri Spearman Rho testi ile yapıldı. Sağkalım eğrilerinin oluşturulmasında Kaplan Meier yöntemi kullanıldı ve sağkalım analizlerinde değişkenlerin karşılaştırılmasında Log-rank testinden yararlanıldı. Genel sağkalım süresi, histopatolojik tanı anından kansere bağlı ölüme kadar ve hastalıklı sağkalım tam cevap elde edilmesinden nüksüne kadar geçen süre olarak hesaplandı. Çok değişkenli analizler "Cox proportional hazard" regresyon modeli ile yapıldı. p değeri 0.05 veya daha düşük bulunan değerler anlamlı kabul edildi.

### SONUÇLAR

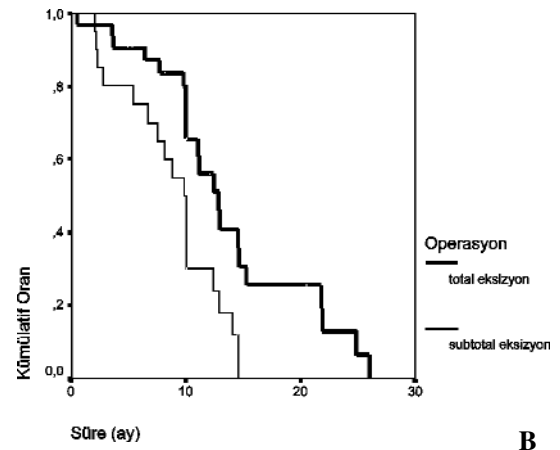
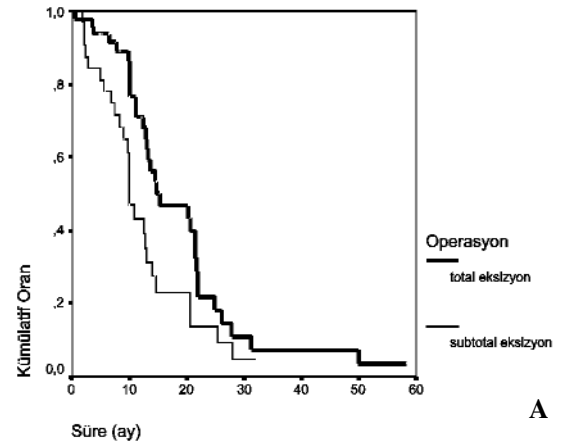
Hasta kayıtlarının retrospektif değerlendirmesi ile elde edilen verilerin analizi sonucunda operasyon genişliğine göre cinsiyet, yaş, KPS, tanı anındaki semptom(lar), tümör yerleşimi, tümör boyutu, histopatolojik tanı, operasyon-RT arası süre, uygulanan RT dozu, tümör cevabı ve son durum açısından değerlendirildiğinde yaş, tanıdaki semptom, tümör yerleşimi, tümör boyutu, histopatolojik tanı, operasyon-RT arası süre, uygulanan RT dozu ve son durum açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. KPS, subtotal eksizyon uygulanan olguların %69'unda %70 ve

üzeri iken total eksizyon uygulanan olgularda bu oran %94 olarak tespit edilmiştir. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0.003$ ). Cerrahi genişliğine göre cinsiyet dağılımına bakıldığında erkek hastalara kadın hastalara kıyasla anlamlı yüksek oranda total eksizyon uygulandığı tespit edilmesine rağmen ( $p=0.037$ ), erkek hastaların sayısının daha fazla olması ve KPSlerinin daha yüksek olması gözönünde bulundurularak bu farkın klinik açıdan anlam taşımadığı düşünülmüştür. Tedavi sonrası cevaba (cevap var-yok) göre subtotal eksizyon uygulananlarla total eksizyon uygulananlar arasında beklenildiği üzere istatistiksel anlamlılığa yakın fark tespit edilmiştir ( $p=0.0836$ ). Hastaların operasyon genişliğine göre genel özellik dağılımları Tablo 1’de sunulmuştur.

Çalışmaya alınan hastaların medyan takip süresi  $10.00 \pm 9.75$  ay (R:0-55 ay) olup tüm hastaların medyan genel sağkalımı  $12.97 \pm 0.83$  ay (%95 GA: 11.347-14.60 ay), ve 12, 24, 36 ve 48 aylık genel sağkalım oranları sırasıyla %60, 19, 7 ve 3 olarak bulundu.

Subtotal eksizyon sonrası eksternal radyoterapi ile izlenen hastaların ortalama genel sağkalım süresi  $10.00 \pm 0.54$  y (%95 GA: 8.94-11.06 ay) olup 12 ve 24 aylık genel sağkalım oranları %43 ve 14’dür. Total eksizyon sonrası radyoterapi uygulanarak izlenen hastaların ortalama genel sağkalım süresi  $15.27 \pm 4.24$  ay (%95 GA: 6.95-23.58 ay)’dır. 12 ve 24 aylık genel sağkalım oranları sırasıyla %71 ve 22’dir. Subtotal eksizyon ile total eksizyon sonrası RT uygulanan grup arasındaki genel sağkalım süresi farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0.0106$ ) (Şekil 1A).

Cerrahi sonrası radyoterapi uygulanan ve tam cevap elde edilerek izlenen 11 hastanın medyan genel sağkalım süresi  $21.87 \pm 0.35$  ay (%95 GA: 21.18-22.55 ay) olarak tespit edilmiştir. Bu 11 hastanın 4 tanesi GBM, 4 tanesi AA ve 3 tanesi AO tanısına sahiptir. Bu 11 hastanın operasyon sonrası RT öncesi çekilen MRGsinde rezidiv tümör tespit edilmemiştir. Bu grubun hastalısız sağkalım süresi  $12.72 \pm 2.60$  ay (%95 GA: 7.63-17.81 ay) olup 12 ve 24 aylık genel sağkalım oranları %45 ve 9’dur. Bu gruptaki hastaların tanı anındaki KPS ve yaşları incelendiğinde sırasıyla hepsinin %70’in üzeri ve 50 yaşın altında olduğu tespit edilmiştir.



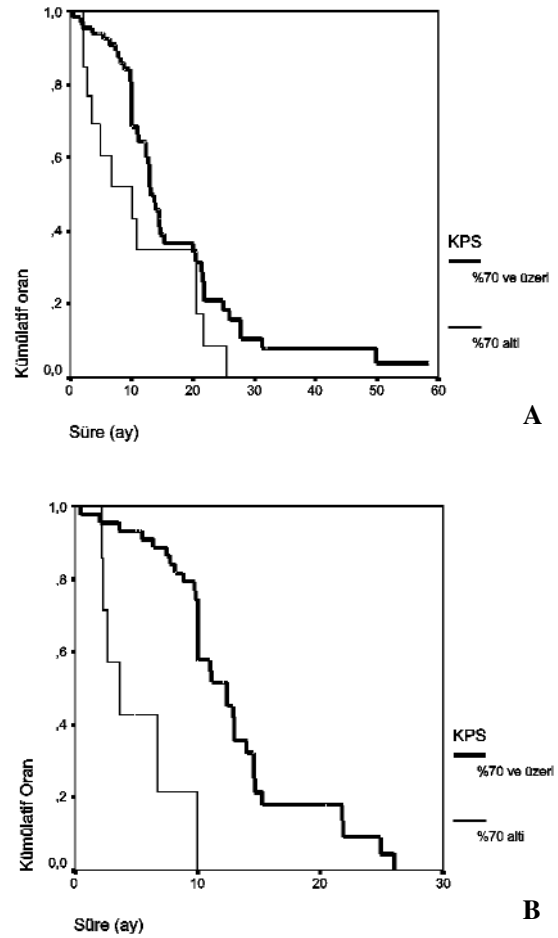
**Şekil 1.** Operasyon genişliğine göre tüm hastalarda (A) ve GBM’li olgulardaki (B) genel sağkalım süre ve oranları

Radyoterapi uygulanan beyin tümürlü olgularda önemli olabilecek prognostik faktörler olarak cinsiyet (erkek-kadın), yaş (50 yaş altı ile 50 yaş ve üzeri), KPS durumu (%70 altı ile %70 ve üzeri), tümör boyutu (<5 cm - ≥5 cm), histopatolojik tanı (GBM ile diğer anaplastikler) ve operasyon genişliği (subtotal-total) incelenmiştir. Tek değişkenli analizlerde yaş, KPS, histopatolojik tanı ve cerrahi genişliği istatistiksel olarak anlamlı prognostik faktörler olarak bulunmuştur. Medyan genel sağkalım süresi, 12 ve 24 aylık genel sağkalım oranları sırasıyla 50 yaşın altındaki olgularda  $15.27 \pm 2.75$  ay (%95 GA: 9.88-20.65 ay), %85 ve 20 iken 50 yaş ve üzerindeki olgularda  $10.00 \pm 0.46$  ay (%95 GA: 9.09-10.91 ay), %42 ve 18’dir.

Aradaki ortalama sağkalım süresi farkı istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0.0160$ ). KPS %70'in altında olan olgularda medyan genel sağkalım süresi  $10.00 \pm 4.21$  ay (%95 GA: 1.74-18.26 ay) iken KPS %70 ve üzerinde olanlarda bu süre  $13.20 \pm 0.91$  ay (%95 GA: 11.41-14.99 ay) olarak tespit edilmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlılığa yakın olarak tespit edilmiştir ( $p=0.0534$ ) (Şekil 2A). Medyan genel sağkalım süresi GBM tanılı olgularda  $11.00 \pm 0.68$  ay (%95 GA: 9.67-12.33 ay), AA tanılı olgularda  $20.51 \pm 0.69$  ay (%95 GA: 19.16-21.86 ay) ve AO tanılı olgularda  $25.37 \pm 8.70$  ay (%95 GA: 8.31-42.42 ay) olarak tespit edilmiştir ( $p=0.0002$ ). AA ve AO tanılı olgular beraber değerlendirildiğinde ortalama genel sağkalım süresi  $21.47 \pm 0.61$  ay (%95 GA: 20.28-22.65 ay)dır. GBM tanılı olgularla kıyaslandığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.00001$ ).

Tüm hastalardaki tek ve çok değişkenli analiz sonuçları Tablo 2'de gösterilmiştir. Tüm hastalarda sağkalım farkı tespit edilen operasyon genişliği ve KPS değişkenlerine ait sağkalım eğrileri Şekil 1A ve 2A'da gösterilmektedir. Çok değişkenli analizde aynı prognostik faktörler incelenmiştir. Sonuçta KPS, histopatolojik tanı ve cerrahi genişliğinin sağkalım üzerinde etkili istatistiksel anlamlı prognostik faktörler olduğu bulunmuştur (Tablo 2).

Aynı prognostik faktörler GBMli hastalarda değerlendirildiğinde KPS ve operasyon genişliği hem tek hem de çok değişkenli analizlerde istatistiksel olarak sağkalım üzerinde etkili anlamlı prognostik faktör olarak bulundu (Tablo 3). GBM'li olgularda subtotal eksizyon uygulananlardaki medyan genel sağkalım süresi, 12 ve 24 aylık genel sağkalım oranları  $9.80 \pm 0.70$  ay (%95 GA: 8.43-11.77 ay), %30 ve %0 iken aynı değerlendirmeler total eksizyon uygulananlarda  $12.87 \pm 1.25$  ay (%95 GA: 10.47-15.27), %56 ve %23 olarak bulunmuştur ( $p=0.0016$ ) (Şekil 1B). Ortalama genel sağkalım süresi KPS'ü %70'in altında olan olgularda  $3.63 \pm 1.22$  ay (%95 GA: 1.24-6.03 ay) iken %70 ve üzerinde olan olgularda  $12.40 \pm 1.48$  ay (%95 GA: 9.49-15.31 ay) olarak bulunmuştur. 12 ve 24 aylık genel sağkalım oranları her iki grupta sırasıyla %0, %0 ve %52, %9'tur. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.00001$ ) (Şekil 2B).



**Şekil 2.** Karnofski Performans Statusa göre tüm hastalarda (A) ve GBM'li olgulardaki (B) genel sağkalım süre ve oranları

Tüm olguların korelasyon analizleri incelendiğinde histopatolojik tanı ile boyut arasında zayıf derecede (Spearman Rho: 0.273,  $p=0.014$ , iki yönlü değerlendirmede 0.05 seviyesinde anlamlılık) ve yaş ile orta derecede (Spearman Rho: 0.465,  $p<0.0001$ , iki yönlü değerlendirmede 0.01 seviyesinde anlamlılık) bağlantı tespit edilmiştir. Buna göre GBM'li olgularda tümör boyutu ve yaş arasında pozitif korelasyon mevcuttur.

## TARTIŞMA

Cerrahi ve RT tekniklerindeki ilerlemelere rağmen yüksek grade'li beyin tümörü olan olgularda lokal tümör progresi ve rekürrensler nedeniyle prog-

**Tablo 2.** Yüksek grade’li beyin tümörlü olgularda genel sağkalım üzerine etkiyen klinikopatolojik parametrelerin hazard oranları

| <b>Tek Değişkenli Analiz</b> |                | <b>Genel Sağkalım</b> |                |
|------------------------------|----------------|-----------------------|----------------|
| Değişken                     | Kategori       | HR (%95 GA)           | P değeri       |
| Cinsiyet                     | Kadın-erkek    | 1.32 (0.78-2.22)      | 0.2940         |
| Yaş                          | <50- ≥50       | 0.52 (0.30-0.90)      | <b>0.0198*</b> |
| KPS                          | <%70- ≥%70     | 1.85 (0.97-3.55)      | <b>0.0511*</b> |
| Histolojik tanı              | GBM- AA+AO     | 3.51 (1.85-6.67)      | <b>0.0001*</b> |
| Tümör boyutu                 | <5 cm- ≥5 cm   | 1.04 (0.62-1.77)      | 0.8571         |
| Cerrahi genişliği            | Subtotal-total | 1.80 (1.06-3.04)      | <b>0.0279*</b> |
| <b>Çok Değişkenli Analiz</b> |                | <b>Genel Sağkalım</b> |                |
| Değişken                     | Kategori       | HR (%95 GA)           | P değeri       |
| Cinsiyet                     | Kadın-erkek    | 0.94 (0.54-1.62)      | 0.8287         |
| Yaş                          | <50- ≥50       | 0.66 (0.33-1.31)      | 0.2443         |
| KPS                          | <%70- ≥%70     | 3.26 (1.45-7.30)      | <b>0.0040*</b> |
| Histolojik tanı              | GBM- AA+AO     | 5.87 (2.44-14.12)     | <b>0.0001*</b> |
| Tümör boyutu                 | <5 cm- ≥5 cm   | 0.68 (0.38-1.22)      | 0.1978         |
| Cerrahi genişliği            | Subtotal-total | 1.79 (0.98-3.26)      | <b>0.0344*</b> |

HR: Hazard Oranı (Hazard Ratio), GA: Güven Aralığı, KPS: Karnofski Performans Status, GBM: Glioblastoma Multiforme, AA: Anaplastik Astrositoma, AO: Anaplastik Oligodendroglioma

\*istatistiksel anlamlı sonuçlar

nozun kötü olduğu ve bu grup hastaların tedavisinin halen zorluklar arzettiği serimizde sunduğumuz sonuçlardan da anlaşılmaktadır.

Yüksek grade’li beyin tümörlü olgulardaki yetersiz tedavi sonuçlarına rağmen iyi prognostik faktörlere sahip az sayıdaki hastanın tanımlanmasının tedavi kararının belirlenmesinde yarar sağlayacağı düşünülmektedir. Bu konuyla ilgili yapılan çalışmalar doğrultusunda prognoz tayini yapılabilmesi için “Medical Research Council” (MRC) (10), “Recursive Partitioning Analysis” (RPA) prognostik indeksleri (12) geliştirilmiştir. MRC indeksi yaş, WHO performans durumu, cerrahi genişliği ve semptomların süresi; RPA indeksi yaş, histoloji, KPS, mental veya nörolojik durum, cerrahi genişliği ve radyasyon dozu parametrelerini içermektedir. Genel olarak önerilen hastaları iki gruba ayırmaktır: Birinci grup nörolojik/ KPS per-

formansı kötü olan ve/ veya çok yaşlı hastalardan oluşmaktadır ve bu grupta gidişat kötüdür, adjuvant tedavilerin yararı olmadığı düşünülmektedir. İyi prognozlu diğer grubu nörolojik performansı iyi genç hastalar oluşturmaktadır. Bu gruptan uzun bir sağkalım beklenmektedir. Bundan dolayı tedavi yaklaşımları minimuma sekle maksimum uzun süreli kontrol sağlamaya yönelik olmalıdır. Bizim serimizde de aynı prognostik faktörler gözönüne alınarak istatistiksel analizler yapıldığında total eksizyon uygulanan, KPSu yüksek ve 50 yaş altındaki hastalarda gidişatin daha iyi olduğu hatta cerrahi+RT ile tam cevap alınan hastaların medyan sağkalım sürelerinin tüm hastalara kıyasla daha yüksek olduğu bulunmuştur (sırasıyla 21.87 aya karşılık 12.97 ay).

Yüksek grade’li beyin tümörlerinde tek başına cerrahiye cerrahisiz tedavi ile kıyaslayan prospektif

**Tablo 3.** GBM'li olgularda genel sağkalım üzerine etkiyen klinikopatolojik parametrelerin hazard oranları

| <b>Tek Değişkenli Analiz</b> |                | <b>Genel Sağkalım</b> |                |
|------------------------------|----------------|-----------------------|----------------|
| Değişken                     | Kategori       | HR (%95 GA)           | P değeri       |
| Cinsiyet                     | Kadın-erkek    | 1.24 (0.64-2.39)      | 0.5147         |
| Yaş                          | <50- ≥50       | 0.66 (0.30-1.45)      | 0.3059         |
| KPS                          | <%70- ≥%70     | 6.09 (2.31-16.02)     | <b>0.0003*</b> |
| Tümör boyutu                 | <5 cm- ≥5 cm   | 0.66 (0.35-1.24)      | 0.2020         |
| Cerrahi genişliği            | Subtotal-total | 2.47 (1.25-4.90)      | <b>0.0091*</b> |
| <b>Çok Değişkenli Analiz</b> |                | <b>Genel Sağkalım</b> |                |
| Değişken                     | Kategori       | HR (%95 GA)           | P değeri       |
| Cinsiyet                     | Kadın-erkek    | 0.96 (0.49-1.90)      | 0.9243         |
| Yaş                          | <50- ≥50       | 0.79 (0.35-1.79)      | 0.5794         |
| KPS                          | <%70- ≥%70     | 4.76 (1.65-13.70)     | <b>0.0038*</b> |
| Tümör boyutu                 | <5 cm- ≥5 cm   | 0.49 (0.25-0.97)      | 0.432          |
| Cerrahi genişliği            | Subtotal-total | 2.35 (1.11-4.99)      | <b>0.0255*</b> |

HR: Hazard Oranı (Hazard Ratio), GA: Güven Aralığı, KPS: Karnofski Performans Status, GBM: Glioblastoma Multiforme

\*istatistiksel anlamlı sonuçlar

randomize bir çalışma yoktur. Doksanlı yılların sonunda bu tarz çalışmalara acilen ihtiyaç duyulduğunu belirten yorumlar olmasına karşın kötü prognozlu hastalarda dahi bu tarz bir çalışmanın etik olmayacağı aşikardır. Üç büyük çalışmadaki yüksek grade'li beyin tümörlü olgular cerrahi genişliği ve sağkalım açısından retrospektif olarak bir çalışmada değerlendirildiğinde geniş cerrahi lehine anlamlı sağkalım farkı tespit edilmiştir (13). Bu çalışmanın sonucunda medyan sağkalım tam eksizyon sonrası 11.3 ay, parsiyel rezeksiyon sonrası 10.4 ay ve sadece biyopsi sonrası 6.6 ay olarak tespit edilmiştir. Ancak bu konuyu irdeleyen tüm retrospektif derlemeler cerrahi genişliğinin hasta yaşı ve performans durumu gibi hastanın genel durumu, tümörün boyutu ve yerleşimi gibi faktörlerden fazlaca etkilenmesi nedeniyle hasta seçim yanlılığı açısından eleştirilmiştir. Literatürdeki çalışmaların çoğunluğunda çok değişkenli analizlerin eksikliği göze çarpmaktadır. Bizim çalışmamızda medyan sağkalım total eksizyon uygulanarlarda 15.27 ay, subtotal eksizyon uygulananlarda 10 aydır. Cerrahi genişliği yanısıra hasta

yaşı, performans durumu ve histolojik tanının da medyan sağkalım üzerindeki etkilerini çok değişkenli analizlere dahil ederek bu tarz yanlılık uzak tutulmaya çalışılmıştır. Bunun en güzel örneği hasta yaşının sağkalım üzerindeki etkisinde gözlemlenmektedir. Sağkalım analizi ve tek değişkenli analizlerde 50 yaş ve üzeri hastalar kıyasla 50 yaşın altındaki hastalar lehine anlamlı farklılık mevcutken, çok değişkenli analizlerde bu farkın sağkalım üzerinde etkin bir faktör olmadığı bulunmuştur. Bu sonucun her iki yaş aralığındaki gruplarda yaklaşık aynı sayıda hastaya total eksizyon uygulanmasına ve KPSlerinin yüksek olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür. Sonuçta güvenli rezeksiyonu içeren maksimum cerrahi; doğru histolojik tanıya ulaştırdığı, nörolojik iyileşmeyi hızlandırdığı ve muhtemelen sağkalımı düzelttiği için önerilmektedir. Ancak tümör yerleşim yeri nedeniyle total veya totale yakın rezeksiyon tehlike arz ediyorsa, radyoterapi öncesi tümör dekompresyonu veya en azından stereotaktik biyopsi uygulanmalıdır. Postoperatif RTnin etkinliğini araştıran çalışmalarda tek başına RT veya

nitrozüre ile kombine uygulanan RTnin medyan sağkalımda anlamlı düzelme sağladığı tespit edilmiştir (14,15).

Yüksek grade'li beyin tümörlerinde tedavi sonrası izlemde en sık karşılaşılan problem lokal başarısızlıktır ve çoğu rekürrens yüksek doz alanı içinde gelişmektedir (16). 60 Gy'lik RTnin 50 Gy RTye kıyasla daha iyi sağkalım oranları sağladığı daha önceki çalışmalarla gösterilmiştir, ancak RT dozlarında eskalasyon yapılarak (konvansiyonel fraksiyonasyon, hiperfraksiyone veya akselere fraksiyonasyon şemaları) yürütülen daha sonraki çalışmalarda sağkalım oranlarında anlamlı düzelme saptanmamıştır (17-19). Bölümümüzde performans durumu iyi olan hastalar başta olmak üzere 5000 cGy sonrası ek doz uygulanmaktadır. Serimizdeki medyan RT dozu 6000 cGy'dir. Malignansi tedavisinde fraksiyon başına düşen dozda modifikasyonlarla terapötik oranda kazanç sağlanabileceği gösterilmiştir. Bundan dolayı, tek ancak yüksek dozlu tedavi ile oluşacak daha yoğun radyobiyolojik etki ile radyocerrahinin belirli tümör hücrelerinin radyorezistanslılığının üstesinden geleceği düşünülmüştür (20). Bu verilere dayanarak bu grup hastalarda cerrahi+ RT sonrası radyocerrahi ile boost uygulanmasının etkinliğini araştırarak bir çalışmada KPS'u %80 ve üzerinde olan olgularda sağkalım avantajı sağlandığı belirlenmiştir (4).

Çoğu yüksek grade'li beyin tümörlerinin gross tümör kitlesinden uzakta mikroskopik uzanımları olması nedeniyle eskiden tüm beyin RTsi standart postoperatif tedavi olarak kabul edilmekte idi. Ancak, nörolojik görüntüleme tekniklerindeki ilerlemelere paralel olarak, bu tarz RTye ihtiyaç sorgulanmıştır. Yapılan klinik ve otopsi çalışmaları sonucunda rekürrenslerin %80'inden fazlasının gross tümörün 2 cm uzağından geçen alan içerisinde geliştiği gösterilmiştir (21,22). Aynı zamanda tüm beyin RT'si sonrasında uzun sağkalım gösteren hastalarda RT'ye bağlı gelişen morbidite parsiyel ışınlama uygulananlara kıyasla belirgindir. Parsiyel beyin ışınlaması ile tüm beyin ışınlamasını kıyaslayan tek randomize çalışmada ortalama sağkalım sırasıyla 11.5 ay ve 8.5 ay olarak bildirilmiştir (23). Ancak hasta sayısı azlığı ve kullanılan toplam RT dozu nedeniyle günlük kliniğe yansiyacak bir anlam taşımamaktadır. Artık

günümüzde çoğu çalışmada ve rutin RT uygulamalarında tümöral kitle+2-3 cm çevre dokunun RT alanını oluşturması önerilmektedir.

Kısa süreli hipofraksiyone RTyi konvansiyonel RT ile kıyaslayan tek bir prospektif randomize çalışma mevcuttur (24). GBMli olgulardaki 2 yıllık sağkalım sonuçları hipofraksiyone RT lehine bulunmuştur (%23'e kıyasla %10). Ancak bu çalışma yeterli sayıda hasta popülasyonunu içermediğinden sonuçları değerlendirilirken dikkatli olunmalıdır. Kötü prognostik faktörlere sahip hastalarda hipofraksiyone RTnin yerini araştırarak randomize kontrollü çalışma mevcut değildir. Eski arşiv hastalarıyla kıyaslamaların yapıldığı birkaç çalışmada da sağkalım ve palyatif etki açısından hipofraksiyone RT konvansiyonel RTye eşdeğer bulunmuştur (25,26).

Yüksek grade'li beyin tümörlerinde kemoRTnin önemini değerlendiren 16 randomize çalışmanın dahil edildiği meta-analizde kemoradyoterapi ile tek başına RTye göre %10'luk medyan sağkalım artışı saptanmıştır (27). Ancak dikkat edilmesi gereken önemli bir nokta kemoRT grubuna dahil edilenlerin yüksek KPSlu ve daha genç hastalar olmasıdır. Adjuvant karmustin (BCNU) KTsininin RTye eklenmesinin yararı gösterilmesine rağmen varılan noktada elde edilen tedavi sonuçları halen yüzgüldürücü değildir (28). Yeni kemoterapötik ajanları (29), farklı KT uygulama şekillerini (30,31) irdeleyen çalışma sonuçları cesaret verici tarzdadır.

Yüksek grade'li beyin tümörlü olgularda iodine 125 ile uygulanan interstisyel radyoterapinin etkinliğini değerlendiren çalışmalar halen devam etmektedir. Tek hemisferle sınırlı, transkallosal veya subepandimal uzanımı olmayan, 5-6 cm.den küçük, BT veya MRG'de sınırları belirgin ve implantasyona uygun yerleşimi olan malign gliomaların brakiterapiye aday olabileceği düşünülmektedir (32). Nüks veya progresif GBM'li olgularda interstisyel brakiterapi iyi tolere edilmesine rağmen (33) seçilmiş olgularda dahi sınırlı etkinliğe ve yüksek radyasyon nekrozu riskine sahip olduğu bildirilmektedir (34). Bu konu ile ilgili tüm malign gliomaları içeren tek randomize çalışmada yeni tanı almış olgularda cerrahi+eksternal RT+BCNU kemoterapisine interstisyel RT ilave edilmesinin sağkalım avantajı sağlamadığı bulunmuştur (35).

Yeni tanı almış veya nüks etmiş yüksek grade'li malign gliomalarda brakiterapinin etkinliğini değerlendiren randomize çalışmalara ihtiyaç mevcuttur.

Tüm teknolojik gelişmelere ve arayış çabalarına rağmen yüksek grade'li beyin tümörlü olguların sağkalım sürelerinde katedilen yol halen yüz güldürücü değildir. Gelecekte farklı fraksiyonasyon şemalarını ve farklı tekniklerini içeren RT'ye yeni kemoterapötik ajanların eklenmesiyle lokal tümör kontrolü ve sağkalım oranlarında düzelme sağlanabilmesi umut edilmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Fleury A, Menegoz F, Grosclaude P, et al. Descriptive epidemiology of cerebral gliomas in France. *Cancer* 79:1195-1202, 1997.
2. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. The new WHO classification of brain tumors. *Brain Pathol* 3:255-268, 1993.
3. Levin VA, Leibel AS, Gutin PH. Neoplasms of the central nervous system. In: *Cancer, Principles and Practice of Oncology*. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). 6th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven; 2001:2100-2160.
4. Prisco FE, Weltman E, de Hanriot RM, et al. Radiosurgical boost for primary high-grade gliomas. *J Neurooncol* 57:151-160, 2002.
5. Langer CJ, Ruffer J, Rhodes H, et al. Phase II radiation therapy oncology group trial of weekly paclitaxel and conventional external beam radiation therapy for supratentorial glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51:113-119, 2001.
6. Schafer U, Micke O, Schuller P, et al. The effect of sequential radiochemotherapy in preirradiated malignant gliomas in a phase II study. *J Neurooncol* 67:233-239, 2004.
7. Landy H, Markoe A, Potter P, et al. Pilot study of estramustine added to radiosurgery and radiotherapy for treatment of high grade glioma. *J Neurooncol* 67:215-220, 2004.
8. Levin VA, Silver P, Hannigan J, et al. Superiority of post-radiotherapy adjuvant chemotherapy with CCNU, procarbazine, and vincristine (PCV) over BCNU for anaplastic gliomas: NCOG 6G61 final report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 18:321-324, 1990.
9. Kristiansen K, Hagen S, Kollevold T, et al. Combined modality therapy of operated astrocytomas grade III and IV. Confirmation of the value of postoperative irradiation and the lack of potentiation of bleomycin on survival time: a prospective multicenter trial of the Scandinavian Glioblastoma Study Group. *Cancer* 47:649-652, 1981.
10. Medical Research Council Brain Tumor Working Party. Prognostic factors for high-grade malignant glioma: development of a prognostic index. A report of the Medical Research Council Brain Tumor Working Party. *J Neurooncol* 9:47-55, 1990.
11. Gupta T, Sarin R. Poor-prognosis high grade gliomas: Evolving an evidence-based standard of care. *Lancet Oncol* 3:557-564, 2002.
12. Curran WJ Jr, Scott CB, Horton J, et al. Recursive partitioning analysis for prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. *J Natl Cancer Inst* 85:704-710, 1993.
13. Simpson JR, Horton J, Scott C, et al. Influence of location and extent resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: Results of three consecutive Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 26:239-244, 1993.
14. Whittle IR, Denholm SW, Gregor A. Management of patients aged over 60 years with supratentorial gliomas: lessons from an audit. *Surg Neurol* 36:106-111, 1991.
15. Mohan DS, Suh JH, Phan JL, et al. Outcome in elderly patients undergoing definitive surgery and radiation therapy for supratentorial glioblastoma multiforme at a tertiary care institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42:981-987, 1998.
16. Lee SW, Fraass BA, Marsh LH, et al. Patterns of failure following high-dose 3-D conformal radiotherapy for high grade astrocytomas: a quantitative dosimetric study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43:79-88, 1999.
17. 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.
18. Coughlin C, Scott C, Langer C, et al. Phase II, two-arm RTOG trial (94-11) of bischloroethylnitrosurea plus accelerated hyperfractionated radiotherapy (64.0 or 70.4 Gy) based on tumor volume ( $>20$  or  $\leq 20$  cm<sup>2</sup>, respectively) in the treatment of newly-diagnosed radiosurgery-ineligible glioblastoma multiforme patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48:1351-1358, 2000.

19. Prados MD, Wara WM, Sneed PK, et al. Phase III trial of accelerated hyperfractionation with or without difluoro-methylornithine (DFMO) versus standard fractionated radiotherapy with or without DFMO for newly diagnosed patients with glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49:71-77, 2001.
20. Hall EJ, Brenner DJ. The radiobiology of radio-surgery: rationale for different treatment regimes for AVMs and malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 25:381-385, 1993.
21. Hochberg FH, Pruitt A. Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma. *Neurology* 30:907-911, 1980.
22. Hess CF, Schaff JC, Kortmann RD, et al. Malignant glioma: patterns of failure following individually tailored limited volume irradiation. *Radiother Oncol* 30:146-149, 1994.
23. Ramsey RG, Brand WN. Radiotherapy of glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 39:197-202, 1973.
24. Glinski B. Postoperative hypofractionated radiotherapy versus conventionally fractionated radiotherapy in malignant gliomas: A preliminary report on a randomized trial. *J Neurooncol* 26:167-172, 1993.
25. Newall J, Ransohoff J, Kaplan B. Glioblastoma in the older patient: how long a course of radiotherapy is necessary? *J Neurooncol* 6:325-327, 1988.
26. Bauman GS, Gasper LE, Fischer BJ, et al. A prospective study of short course radiotherapy in poor prognosis glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 29:835-839, 1994.
27. Fine HA, Dear KB, Loeffler JS, et al. Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer* 71:2585-2597, 1993.
28. Prados MD, Levin V. Biology and treatment of malignant glioma. *Semin Oncol* 27:1-10, 2000.
29. Friedman HS, Kerby T, Calvert H. Temozolamide and treatment of malignant glioma. *Clin Cancer Res* 6:2585-2597, 2000.
30. Madajewicz S, Chowhan N, Tfayli A, et al. Therapy of patients with high grade astrocytoma using intrarterial chemotherapy and radiation therapy. *Cancer* 88:2350-2356, 2000.
31. Westphal M, Hilt DC, Bortey E, et al. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro-oncol* 5:79-88, 2003.
32. Scally LT, Lin C, Beriwal S, et al. Central nervous system tumors. In: *Principles and practice of radiation oncology*. Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK (eds). 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, 2004:791-838.
33. Larson DA, Suplica JM, Chang SM, et al. Permanent iodine 125 brachytherapy in patients with progressive or recurrent glioblastoma multiforme. *Neuro-oncol* 6:119-126, 2004.
34. Narayan P, Crocker I, Elder E, et al. Safety and efficacy of concurrent interstitial radiation and hyperthermia in the treatment of progressive malignant brain tumors. *Oncol Rep* 11:97-103, 2004.
35. Selker RG, Shapiro WR, Burger P, et al. The Brain Tumor Cooperative Group NIH Trial 87-01: a randomized comparison of surgery, external radiotherapy, and carmustine versus surgery, interstitial radiotherapy boost, external radiation therapy, and carmustine. *Neurosurgery* 51:343-355, 2002.

#### Yazışma Adresi:

Dr. Diclehan ÜNSAL

Platin Sokak No:16/ 4

06540 Çankaya, ANKARA

Tel: (0.312) 202 65 95 veya 65 82

Faks: (0.312) 439 44 42

E-posta: diclehan@yahoo.com veya

diclehan@gazi.edu.tr