

# Yüksek Dereceli Gliomada Radyoterapi Volumü ve Diğer Prognostik Değişkenlerin Genel Sağkalıma Etkisi

## THE EFFECT OF RADIOTHERAPY VOLUME AND OTHER PROGNOSTIC INDICATORS ON SURVIVAL IN HIGH GRADE GLIOMA

Hüseyin BORA\*, Şebnem İNAN\*\*, Müge AKMANSU\*\*\*, İbrahim EGEHAN\*\*\*

\* Yrd.Doç.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi AD

\*\* Araş.Gör.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi AD

\*\*\* Doç.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi AD, ANKARA

### Özet

Yüksek gradeli malign astrositomlar yetişkinde en sık görülen beyin tümörleridir. Yetersizlik analizlerinde tümör rekürrensini %90 dan fazlası primer tümör ve onun yakın bölgesi içinde meydana geldiğinden, son yıllarda yüksek dereceli glial tümörlerde kısmi beyin ışınlaması (KBI) kullanılmaktadır. Bu retrospektif çalışmada, yüksek dereceli glial tümörlü hastalarımızda ışınlanan volüm, yaş ve histoloji gibi diğer faktörlerin sağkalıma etkisini inceledik. Radyoterapi (RT) uygulanan 45 hastayı bu çalışma içine aldık. Yaşları 25 ile 76 arasında (ortalama 53.5) değişmekteydi ve kadın/erkek oranı 16/29 idi. Patolojik inceleme 40 hastaya yapılmıştı. En sık gözlenen semptom; mental değişiklikler, baş ağrısı ve nöbeti. Parietal ve frontal lob tümör tarafından en sık tutulan bölgelerdi. Üç hastaya yalnız biyopsi yapılırken, diğer 37'sinde primer tümör rezekte edilmişti. RT tedavi alanı bakımından otuz hastaya KBI, diğer 15 vakaya tam beyin ışınlaması (TBI) yapılmıştı. KBI yapılan hastaların 16'sına ve TBI yapılan 15 hastanın 14'üne 45-50 Gy'den sonra primer tümöre küçültülen alandan doz verilmişti. Doz oranları 40 ile 68 Gy (ortalama 58±6 Gy) arasında değişmekteydi. Tüm hastalar için median sağkalım süresi 12 aydı. TBI yapılan hastalarda median sağkalım süresi 10 ay ve KBI için 14 aydı. Sağkalım oranları bakımından RT alanları arasında istatistiksel olarak fark gözlenmedi (p=0.70). Genel sağkalımı etkileyen en önemli değişkenler yaş, performans durumu ve cerrahi genişlikti.

**Anahtar Kelimeler:** Beyin tümörü, Radyoterapi volumü, Prognostik faktörler

T Klin Tıp Bilimleri 2002, 22:42-46

Yüksek dereceli malign astrositomlar yetişkinde en sık görülen beyin tümörleridir. Prognozları oldukça kötüdür. Ortalama yaşam süreleri cerrahiden sonra 3-5 aydır. Postoperatif radyoterapi (RT) ortalama yaşam süresini glioblastoma multifome (GM) için 9-12 aya, anaplastik astrositoma (AA) için 36 aya kadar uzatabilir (1-3). En önemli prognostik faktörler yaş ve Karnofsky performans durumudur (1,4-6).

Tam beyin ışınlaması (TBI) ve kısmi beyin ışınlamasını (KBI) karşılaştıran prospektif çalışmalar olmamasına rağmen, yetersizlik analizlerinde tümör rekürrensini %90 dan fazlası primer tümör ve onun 2-3

### Summary

High-grade malignant astrocytomas are the most frequently tumors among adults' brain tumors, since more than 90 percent of recurrences are seen at the primary tumor site and/or adjacent structures, partial brain irradiation (PBI) is used recently. In this retrospective study, we examined the effects of irradiated volume and other factors like age and histopathology on survival in high-grade gliomas. The study was performed on 45 patients, who recieved radiotherapy (RT). Patients' age range was between 76 and 25 (mean 53.3) and the ratio of men to women was 16/29. Histopathologic examination was made to 40 patients. The most frequent symptoms were seizures, changes in mental status and headache. Thirty patients had PBI and the other 15 cases received whole brain irradiation (WBI). Cone down boost was given to the primary tumor after 45-50 Gy in 16 of the patients who were administered PBI, 14 of the fifteen patients who were administered WBI. Total doses varied between 40 and 68 Gy (mean 58 Gy). The median survival time all patients were 12 months. The median survival time in patients who were subjected to WBI was 10 months and in those who were subjected to PBI survival time was fourteen months. No statistical difference was observed regarding survival rates between two groups of patients with different radiotherapy fields (p=0.70). Most important variants effecting overall survival were age, performance status and extend of resection.

**Key Words:** Brain tumor, Radiotherapy volume, Prognostic factors

T Klin J Med Sci 2002, 22:42-46

cm'lik sınırları içinde meydana gelmektedir (7,8,9,10). Bu nedenle, son zamanlarda yüksek dereceli glial tümörlerde KBI'ı kullanılmaktadır. Bu retrospektif çalışmamızda, yüksek dereceli glial tümörlü hastalarımızda TBI ve KBI'nın genel sağkalım üzerine etkisini incelememizin yanı sıra yaş, histoloji, Karnofsky performans durumu, cerrahi rezeksiyonun genişliği gibi prognozu etkileyebilecek faktörleri inceledik.

### Gereç ve Yöntem

Ocak 1996 ile Ağustos 2000 yılları arasında, radyoterapi uygulanan 47 yüksek dereceli glial tümörlü hastalarımızdan RT'yi terk eden 2'si hariç diğer 45 hastayı

bu çalışma içine aldık. Yaşları 25 ile 76 arasında (ortalama 53.5) değişmekteydi ve kadın/erkek oranı 16/29 idi. Hastalara ait özellikler Tablo 1'de gösterildi. Patolojik inceleme 40 hastada yapılmıştı, anaplastik astrositomlu (AA) hasta sayısı 13, glioblastoma multiformeli (GM) hasta sayısı 27 idi. Beş hastaya ileri yaşta olmaları ve Karnofsky performans durumları kötü olması nedeniyle histolojik tanı için girişimde bulunulmamıştı. Bu hastalar klinik ve radyolojik olarak yüksek dereceli glial tümör olarak rapor edilmişti. En sık gözlenen semptom mental değişiklikler, baş ağrısı ve nöbeti. Yirmi hastada semptomların sayısı birden fazlaydı. Radyoterapi ve/veya cerrahi yapıncaya kadar geçen ortalama semptom süresi 1 ile 100 ay arasında değişmekteydi (ortalama 7 ay). Parietal ve frontal lob tümör tarafından en sık tutulan bölgelerdi. 14 hastada tümör bir bölgenin ötesine geçmişti ve bunların 3'ünde karşı lobda tutulum vardı. 30 hastada Karnofsky performans durumu 70 ve üzerindediydi ve yalnız 2 hastada 40 veya daha azdı.

Klinik ve radyolojik olarak tanı konulan 5 hasta hariç, diğer hastalara cerrahi girişimde bulunulmuştu. 3 hastaya yalnız biyopsi yapılmış, diğer 37'sinde primer tümör rezekte edilmişti. Cerrahin tanımladığı operasyon tipine göre 10 subtotal, 18 grosstotal ve 9 total rezeksiyon yapılmıştı. Biyopsi veya rezeksiyondan sonra RT yapıncaya kadar geçen süre 1 ile 253 gün (ortalama süre 27 gün) arasında değişmekteydi.

RT tedavi alanı bakımından 30 hastaya KBI, diğer 15 vakaya TBI yapılmıştı. KBI yapılan hastaların 16'sına ve TBI yapılan 15 hastanın 14'üne 45-50 Gy'den sonra primer tümöre alan küçültülerek ek doz verilmişti. KBI ve TBI'da Co-60 cihazı ile karşılıklı paralel alanlarda 2 Gy/gün fraksiyonda doz verilmişti. Doz oranları 40 ile 68 Gy (ortalama 58±6 Gy) arasında değişmekteydi. 40-49 Gy doz 5 hastaya, 50-59 Gy doz 4 hastaya, 60 Gy ve üstü doz 36 hastaya verilmişti. KBI yapılan hastalarda tedavi volümü manyetik rezonans (MR) veya bilgisayarlı beyin tomografisinde (BBT) kontrast tutan primer tümör ve etrafındaki ödem alanına 2-3 cm sınır verilerek planlanmıştır. Küçültülmüş alan tedavisi, yalnız kontrast tutan primer tümör bölgesine 1 cm sınır verilerek uygulanmıştır.

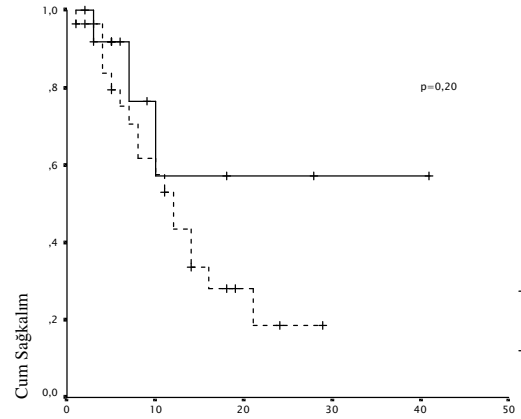
10 hasta hariç diğer hastaların hepsinin izlemleri yapılmıştır. İzlemleri yapılan hastalarda sağkalım incelemesi için değerlendirme noktası olarak hastalığa bağlı ölüm seçildi. İzlemden düşen hastalar ise son durumlarının ne olduğuna bakılmaksızın izlem yapıldıkları son tarihe göre değerlendirmeye alındılar. İstatistik analizler için SPSS (9.01) programı kullanıldı. Bağımsız değişkenler  $\chi^2$  ile test edildi. Sağkalım oranları Kaplan-Meier metodu kullanılarak hesaplandı. Sağkalım oranları arasındaki farklılık Log-rank testi ile hesaplandı. Çok

sayıdaki değişkenin sağkalıma etkisi (prognostik faktörler) Cox Regresyon metodu ile test edildi. 0.05'den küçük *p* değeri anlamlı olarak kabul edildi.

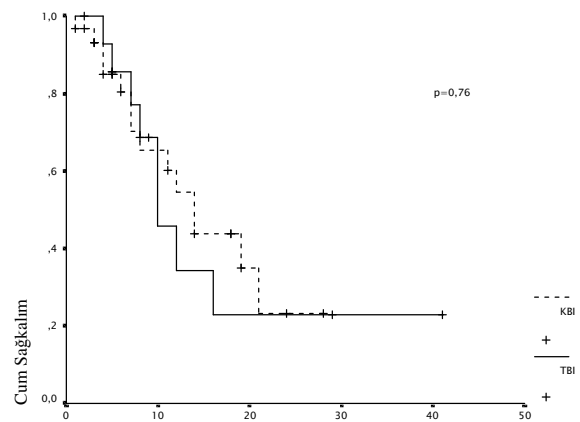
## Bulgular

Çalışmanın başlatıldığı tarihte 22 hasta hastalığa bağlı ölmüştü, 13'ü ise yaşamaktaydı. Diğer 10 hasta ise izlemden çıkmıştı. Ortalama izlem süresi 10.3 (en az 1, en fazla 41 ay) aydı. 41 ay yaşayan hastaya tam cerrahi rezeksiyon, tüm beyin+boot 64 Gy radyoterapi yapılan AA'lı idi. Bu hasta çalışmanın başlatıldığı tarihte yaşamaktaydı. Tüm hastalar için median sağkalım süresi 12.0 (%95 güvenlik aralığı 8.4;15.5) aydı. 1 ve 2 yıllık sağkalım oranı sırasıyla %55.7 ve %25.2 idi.

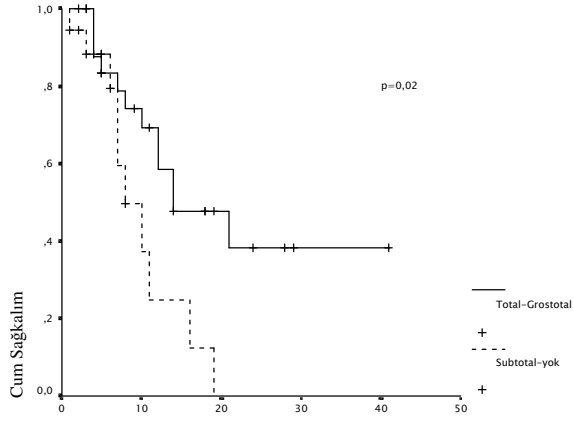
Histolojik tipe ve RT alanlarına göre sağkalım eğrileri Şekil 1 ve 2' de gösterilmiştir. Sağkalım incelemeleri histolojik tanısı bilinmeyen 5 hasta hariç tutularak yapılmıştır. AA için ortalama sağkalım süresi 26.7 (%95



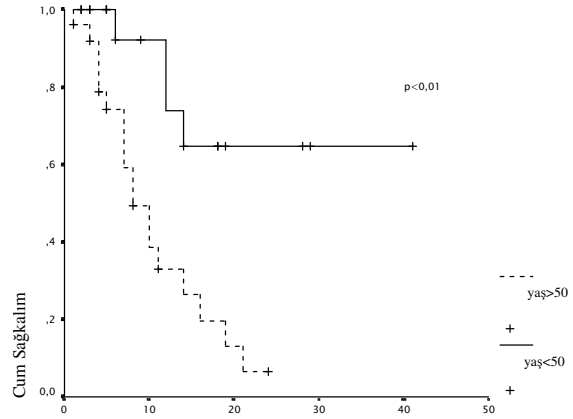
Şekil 1. Histolojik tipe göre sağkalım eğrileri (AA, anaplastik astrositom; GM, glioblastoma multiforme).



Şekil 2. Radyoterapi alanına göre sağkalım eğrileri (KBI, kısmi beyin ışınlaması; TBI, tam beyin ışınlaması).



Şekil 3. Cerrahi rezeksiyonun genişliğine göre sağkalım eğrileri.



Şekil 4. Yaşa göre sağkalım eğrileri.

güvenlik aralığı 13.7;39.7) ay ve 1 yıllık sağkalım oranı %57.2, GG için ortalama sağkalım süresi 12.0 (%95 güvenlik aralığı 9.9;17.5) ay ve 1 yıllık sağkalım hızı %43.3 dü. Şekil 1'de görüldüğü gibi, sağkalım incelemesinde AA lehine bir görünüm olmasına rağmen, histolojik tipe göre sağkalım oranları arasında fark gözlenmedi ( $p=0.20$ ). Şekil 2'de görüldüğü üzere TBI yapılan hastalarda median sağkalım süresi 10.0 ay (%95 güvenlik aralığı 6.3;13.6) ve KBI için 14.0 ay (%95 güvenlik aralığı 10.0;17.9) ve sağkalım oranları bakımından RT alanları arasında istatistiksel olarak fark gözlenmedi ( $p=0.70$ ).

Cerrahinin genişliği ile sağkalım arasında ise anlamlı bir ilişki gözlenmedi. Şekil 3'de görüldüğü gibi tam veya groştatal tümör cerrahisi yapılan hastaların sağkalım süresi (median 14.0 ay, %95 güvenlik aralığı 4.2;23.7 ) hiç

cerrahi yapılmayan veya subtotal rezeksiyon yapılan hastalara (8.0 ay, %95 güvenlik aralığı 3.9;12.0) göre daha uzundu ( $p=0.02$ ). Benzer bir analiz Tablo 1'de gösterilen RT doz grupları arasında, gruplardaki hasta sayısı yetersiz olduğu için yapılamadı.

Yaş sağkalımı etkileyen diğer önemli bir prognostik faktör olarak bulundu. 50 yaş ve altındaki hastaların (ortalama 30.4 ay, %95 güvenlik aralığı 22.0;38.8) sağkalım süreleri daha yaşlı hastalara (ortalama 10.6 ay, %95 güvenlik aralığı 7.8;13.4) göre anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0.01$ , Şekil 4).

Cox regresyon analizinde yaş, performans durumu, semptomların süresi ve cerrahi rezeksiyon genişliğinin sağkalımı etkileyen prognostik değişkenler olduğu gözlemlendi. Cerrahi rezeksiyonun tipi istatistiksel olarak prognozu etkileyen en etkili değişkendi. RT alanı ve histolojik alt grubun anlamlı etkisi gözlenmedi (Tablo 2).

## Tartışma

1960'da, ilk defa Concannon ve ark. kısmi beyin ışınlanmasını tanımlamışlardır (12). Daha sonra Salazar ve

Tablo 1. Hastalara ait spesifik özelliklerin dağılımı

	Toplam hasta (n=45) (%)	RT sahası		p-değeri
		KBI (%)	TBI (%)	
Yaş (ortalama yıl)	53.51±12.8	53.27±13.0	54.00±12.7	0.49
<b>Cinsiyet</b>				
Erkek	29 (64.4)	9 (60.0)	20 (66.7)	0.76
Kadın	16 (35.6)	6 (40.0)	10 (33.3)	
<b>Semptomlar</b>				
Baş ağrısı	12 (26.7)	10	2	
Nöbet	12 (26.7)	7	5	
Oküler değişiklik	4 (8.9)	3	1	
Mental değişiklik	22 (48.9)	15	7	
Parazi, Pleji	10 (22.2)	6	4	
Bulantı, Kusma	6 (13.3)	4	2	
Ataksi	2 (4.4)	2	-	
<b>Tümör lokaliz.</b>				
Temporal	8 (17.8)	4	4	
Parietal	30 (66.7)	21	9	
Frontal	19 (42.2)	13	6	
Oksipital	2 (4.4)	2	0	
Serebellar	1 (2.2)	1	0	
Santral	3 (6.7)	2	1	
<b>Karnofsky Skor</b>				
0-40	2 (4.4)	-	2 (13.3)	0.57
50-70	32 (71.1)	24 (80.0)	8 (53.3)	
80-100	11 (24.4)	6 (20.0)	5 (33.3)	
<b>Histolojik tip</b>				
AA	13 (28.9)	3 (10.0)	2 (13.3)	0.81
GM	27 (60.0)	8 (26.7)	5 (33.3)	
Bilinmeyen	5 (11.1)	19 (63.3)	8 (53.3)	
<b>Operasyon tipi</b>				
Biyopsi	3 (6.7)	2 (6.7)	1 (6.7)	0.93
Subtotal	10 (22.2)	6 (20.0)	4 (26.7)	
Groştatal	18 (40.0)	12 (40.0)	6 (40.0)	
Tam	9 (20.0)	7 (23.3)	2 (13.3)	
Yok	5 (11.1)	3 (10.0)	2 (13.3)	
<b>RT doz (Gy)</b>				
40-49	5 (11.1)	4 (13.3)	1 (6.7)	0.63
50-59	4 (8.9)	2 (6.7)	2 (13.3)	
60-70	36 (80.0)	24 (80.0)	12 (80.0)	

KBI: Kısmi beyin ışınlama, TBI: Tam beyin ışınlama, AA: Anaplastik astrositom, GM: Glioblastoma multiforme, RT: Radyoterapi

**Tablo 2.** Cox regression metodu ile incelenen değişkenlerin sağkalım üzerine etkileri

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	Exp(B) için %95 CI	
							En alt	En üst
Yaş	.097	.030	10.092	1	.001	1.102	1.038	1.169
Performans durumu	.051	.028	3.169	1	.075	1.052	.995	1.112
Semptomların süresi	-.046	.021	4.648	1	.031	.955	.917	.996
Histolojik Tip (AA, GM)	-.678	.695	.952	1	.329	.508	.130	1.982
Operasyonun genişliği	1.752	.651	7.238	1	.007	5.764	1.609	20.653
RT alan (KBI,TBI)	-.063	.596	.011	1	.916	.939	.292	3.019

arkadaşları tarafından yapılan KBI ile TBI'ı karşılaştıran bir çalışmada, TBI'nın sonuçlarının daha iyi olduğu rapor edilmiştir (13). Ramsey ve ark.'nın TBI ve KBI karşılaştıran randomize çalışmasında ise, KBI yapılan hastaların hastalısız ve genel sağkalımlarının daha uzun olduğunu bulunmuştur. Bununla birlikte TBI yapılan hastaların tümör dozları daha düşük ve tedavi süreleri daha uzundur (14).

Beyin tümörlü hastaların radyoterapi planlamasında ve tedavi sonrası yetersizlik analizlerinin incelenmesinde BBT ve MR görüntülerinin önemi anlaşıldıktan sonra yüksek dereceli beyin tümörlerinin yetersizlik paternleri ile ilgili çok sayıda otopsi çalışması yapılmıştır. Örneğin, kemoterapi ile birlikte TBI yapılan hastalarda tümör rekürrenslerinin %90'ı başlangıçtaki tümör alanında gelişmiştir (7). Aynı şekilde TBI ve/veya küçültülmüş alan tedavisi yapılan hastanın izlem BBT incelemesinde rekürrens %72-86'sının primer tümörün 2 cm'lik çevre sınırları içinde olduğu gözlenmiştir (8,9,10). M.D. Anderson Kanseri Merkezinde yapılan çalışmada RT sonrası rekürrens paternlerinin KBI ve TBI yapılan hastalarda benzer olduğu bulunmuştur (15). Bizim çalışmamızda, bir kısım hastalarımızın RT sonrası izlemleri esnasında düzenli beyin MR veya BBT kontrolleri yapılmadığından rekürrens paternini inceleme olanağımız olmadı. Değerlendirme noktası olarak hastalığa bağlı ölüm süresini seçtik ve bu incelememizde TBI ve KBI için sağkalım analizlerinde fark gözlemedik.

Edwin ve ark.'nın yüksek dereceli tümörlerde tedavi volümünün belirlenmesine yönelik literatür incelemesinde, RT için klinik hedef volümün, MR kullanılacaksa T2 ağırlıklı kesitlerde yüksek sinyal alanına göre; BBT kullanılacaksa kontrast tutan bölgenin etrafındaki hipodens periferik bölgeye göre tanımlanmasının uygun olduğunu rapor etmişlerdir. Buna göre klinik hedef volüm yukarıda tanımlanan sınırlara 2-3 cm ilave ederek belirlenmektedir. 45-50 Gy den sonra küçültülen alan tedavisi ilave doz uygulanacak olan hastalarda, kontrast tutan primer tümöre 1 cm sınır verilerek yapılmasının uygun olduğu belirtilmiştir (16). Benzer yaklaşım, KBI ile tedaviye aldığımız hastaların planlamasında kullanılmıştır. Aslında

MR ile normal beyin anatomisindeki detaylar daha iyi görülebilir ve tedavi planlama aşamasında doz sınırlayıcı alanların tespitinde ve kritik normal alanların tespitinde daha rahat ve emin davranılabilir (17).

RTOG'nin prognostik faktör analizlerinde yaş, performans durumu ve tümör histolojisinin prognozu etkileyen en önemli değişkenler olduğu bildirilmiştir (4). Bir farkla, benzer bulguları olgularımız üstünde de gözledik; tümör histolojisi farklılığı sağkalım üzerine etkisini istatistiksel olarak anlamlı bulmamıza rağmen AA'lu hastalarımız GM'li hastalarımızdan daha uzun bir sağkalım oranına sahipti. Yine aynı çalışmada tedaviye bağlı değişkenlerden cerrahi genişliği ve tümör RT dozunun sağkalımı etkileyen diğer önemli değişkenler olduğu rapor edilmiştir. Çalışmamızda tedaviye bağlı değişkenlerden cerrahi genişliğinin sağkalım sonuçları üzerine anlamlı etkisini gözledik. Fakat, RT doz grupları içinde hastaların büyük bir kısmı 60 Gy ve üstünde bulunduğu ve orantılı dağılım olmadığından benzer bir RT doz analizi yapamadık. Buna karşın regresyon analizlerinde tedaviye bağlı faktör olarak RT alanlarının farklılığı sağkalım üzerinde etkisi olmadığını gözledik.

Sonuç olarak, literatürle uyumlu olarak yüksek dereceli hastalarımızda tüm beyin ışınlanmasının genel sağkalım üzerinde kısmi beyin ışınlanmasına göre anlamlı bir etkisi bulunmamıştır. Başarısızlık analizleri tüm beyin radyoterapisinin artık gerekli olmadığını göstermektedir. İleri evre beyin tümörlerinde normal doku komplikasyonlarını kabul edilebilir düzeyde tutarak, tümörde daha yüksek doza çıkmamızı sağlayacak tedavi metotlarından faydalanarak (3-boyutlu konformal radyoterapi veya yoğunluk ayarlı radyoterapi) daha sınırlı volüme daha yüksek dozlar vermek, böylece lokal kontrolü arttırmak gelecekteki tedavi amacımız olmalıdır. Genç yaş, iyi performans durumu olan ve geniş cerrahi rezeksiyon yapılan hastalarda konvansiyonel radyoterapi sonucunda daha uzun yaşam süresi beklenmelidir.

#### KAYNAKLAR

1. Leibel SA, Scott CB, Loeffler JS. Contemporary approaches to the treatment of malignant gliomas with radiation therapy. *Semin Oncol* 1994;21(2):198-219

2. Walker MD, Strike TA, Sheline GE. An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979;5(10):1725-31
3. Walker MD, Green SB, Byar DP, Alexander E, Batzdorf U, Brooks WH, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS, Mealey J, Owens G, Ransohoff J, Robertson JT, Shapiro WR, Smith KR, Wilson CB, Strike TA. Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med* 1980;303(23):1323-9
4. Curran WJ, Scott CB, Horton J, Nelson JS, Weinstein AS, Fischbach AJ, Chang CH, Rotman M, Asbell SO, Krisch RE, et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(9):704-10
5. Pardo FS, Aronen HJ, Kennedy D, Moulton G, Paiva K, Okunieff P, Schmidt EV, Hochberg FH, Harsh GR, Fischman AJ, et al. Functional cerebral imaging in the evaluation and radiotherapeutic treatment planning of patients with malignant glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30(3):663-9
6. Payne DG, Simpson WJ, Keen C, Platts ME. Malignant astrocytoma: hyperfractionated and standard radiotherapy with chemotherapy in a randomized prospective clinical trial. *Cancer* 1982;50(11):2301-6
7. Choucair AK, Levin VA, Gutin PH, Davis RL, Silver P, Edwards MS, Wilson CB. Development of multiple lesions during radiation therapy and chemotherapy in patients with gliomas. *J Neurosurg* 1986;65(5):654-8
8. Hochberg FH, Pruitt A. Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma. *Neurology* 1980;30(9):907-11
9. Gaspar LE, Fisher BJ, Macdonald DR. Supratentorial malignant glioma: patterns of recurrence and implications for external beam local treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24(1):55-7
10. Wallner KE, Galicich JH, Krol G, Arbit E, Malkin MG. Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16(6):1405-9
11. Wara WM, Bauman GS, Sneed PK. Brain, brain stem and cerebellum. Perez C A, Brady LW (edit.) *Principles and practice of radiation oncology* (3. baskı). Philadelphia, New York, 1998:777-823
12. Conconnon JP, Kramer S, Berry R. The extend of intracranial gliomata at autopsy and its relationship to technique used in radiatihion therapy of brain tumors. *Am. J Roentgenol.* , 1960;84: 99-107
13. Salazar OM, Rubin P. The spread of glioblastoma multiforme as a determining factor in the radiation treated volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1976;1(7-8):627-37
14. Ramsey RG, Brand WN. Radiotherapy of glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 1973;39(2):197-202
15. Garden AS, Maor MH, Yung WK ve ark. Outcome and patterns of failure following limited-volume irradiation for malignant astrocytomas. *Radiother Oncol* 1991;20(2):99-110
16. Jansen EP, Dewit LG, van Herk M , Bartelink H. Target volumes in radiotherapy for high-grade malignant glioma of the brain. *Radiother Oncol* 2000;56(2):151-6
17. Algan O, Neson DF, Dinapoli RP ve ark. High grade gliomas. Gunderson LL, Tepper JE. (edit.) *Clinical Radiation Oncology* (1ci baskı). Churchill Livingston, New York, 2000:355- 377

---

**Geliş Tarihi:** 23.03.2001

**Yazışma Adresi:** Dr.Hüseyin BORA  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Radyasyon Onkolojisi AD, ANKARA