

T.C
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

GLİOBLASTOMA MULTİFORMEDE KONKOMİTANT VE ADJUVAN
TEMOZOLOMİD İLE ENOXAPARİN KULLANIMININ
RADYOTERAPİYE KATKISI

Dr. Fatime AĞGİL

UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR

2009



T.C
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

GLİOBLASTOMA MULTİFORMEDE KONKOMİTANT VE ADJUVAN
TEMOZOLOMİD İLE ENOXAPARİN KULLANIMININ
RADYOTERAPİYE KATKISI

Dr. Fatime AĞGİL

UZMANLIK TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ

Yrd. Doç. Dr. S. Burhaneddin ZİNCİRCİOĞLU

DİYARBAKIR 2009

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime katkılarından dolayı; bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, bölüm başkanımız ve aynı zamanda tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. S. Burhaneddin Zincircioğlu başta olmak üzere, üniversitemizin bütün değerli öğretim üyelerine teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Ayrıca asistanlığım süresinin sadece bir bölümünde birlikte çalışmama rağmen eğitimimde ve tezimin hazırlanmasında büyük emeği olan değerli hocalarım Dr.Bilgehan Karadayı ve Dr. Ahmet Dirier'e teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve Radyasyon Onkolojisi A.B.D. çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Sevgisi, emeği, fedakarlığı ve desteğiyle hayatımda yirmi iki yıldır benimle birlikte olan değerli eşim Uzm. Dr. Cüneyt Ağgil'e ve yaşam kaynağım, sevgili kızımız Dicle Ağgil'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca her zaman desteklerini yanımda hissettiğim ve haklarını asla ödeyemeyeceğim sevgili anne ve babama sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum, bu tezi onlara ithaf ediyorum.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Teşekkür.....	i
İçindekiler.....	ii
Simgeler ve kısaltmalar.....	iv
Şekiller	v
Tablolar	vi
Özet	vii
Summary	viii
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	2
2.1. SSS Embriyolojisi	2
2.2. SSS Anatomisi.....	2
2.3. SSS Histolojisi.....	4
2.4. SSS Tümörlerinde Epidemiyoloji.....	5
2.5. SSS Tümörlerinde Etyoloji.....	5
2.6. SSS Tümörlerinde Genel Özellikler.....	6
2.7. SSS Tümörlerinde Tanı Metodları.....	8
2.8. SSS Tümörlerinde Sınıflama	11
2.9. SSS Tümörlerinde Evreleme.....	12
2.10. SSS Tümörlerinde Patoloji.....	13
2.11. SSS Tümörlerinde Tedavi.....	21
2.11.1. Cerrahi Tedavi.....	21
2.11.2. Radyoterapi.....	22
2.11.3. Histolojik Tipe Göre Tedavi.....	26
2.11.4. Kemoterapi	30
3. Materyal ve Metod.....	36
3.1. Hasta Seçimi.....	36
3.2. Tedavi Şeması.....	38
3.3. İzlem.....	39

3.4. İstatistiksel Analiz.....	40
4. Bulgular.....	41
5. Tartışma	51
6. Sonuç.....	62
7. Kaynaklar.....	65

KISALTMALAR VE SİMGELER

BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BCNU	: Carmustine
CCNU	: Lomustine
DMAH	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DVT	: Derin Ven Trombozu
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	: Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Merkezi
GBM	: Glioblastoma Multiforme
HMPAO	: Hekzametil Propilenaminoksim
INR	: International Normalized Ratio
MMR	: Yanlış Eşleşme Onarım
MRI	: Magnetic Resonance Imaging
MTIC	: Monomethyl 5-Triazeno İmidazole Carboxamide
MGMT	: O6-Metil Guanin DNA Metil Transferaz
NCIC	: Kanada Ulusal Kanseri Enstitüsü
OAK	: Oral Antikoagulan
PCP	: Pneumocystis Carini Pnömonisi
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
RT	: Radyoterapi
SSS	: Santral Sinir Sistemi
VTE	: Venöz Tromboemboli
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 1. Beyin anatomisinin sagittal kesiti.....	3
Şekil 2. MRI’da intrakranial tümör.....	10
Şekil 3. Çevre ödemi ile birlikte frontal ve talamik tümörü işaretleyen simülasyon filmi.....	24
Şekil 4. Doz dağılımını gösteren izodoz eğrileri.....	25
Şekil 5. Temozolomid ve diğer imidozotetrazinon moleküllerinin yapısı.....	31
Şekil 6. Temozolomidin aktif forma dönüşümü ve etkinliği.....	32
Şekil 7. Temozolomidin guanin bazını metilasyonu.....	33
Şekil 8. Radyoterapi ile eş zamanlı temozolomid tedavisinin şematize edilmiş görünümü.....	39
Şekil 9. Genel sağkalım sürelerinin grafik ile gösterimi.....	45
Şekil 10. Progresyonsuz sağkalım sürelerinin grafik ile gösterimi.....	46

TABLÖLAR

Sayfa

Tablo 1. SSS tümörlerinin histopatolojik olarak sınıflandırılması.....	12
Tablo 2. Hastaların demografik verileri.....	41
Tablo 3. Tümör yerleşim yeri özellikleri.....	43
Tablo 4. Hastaların semptom dağılımları.....	44
Tablo 5. Radyoterapi grubu ile kemoterapi grubunun sağkalım süreleri.....	45
Tablo 6. Radyoterapi grubunun yaşa göre sağkalım süreleri.....	47
Tablo 7. Kemoterapi grubunun yaşa göre sağkalım süreleri.....	47
Tablo 8. Radyoterapi alan grupta performansa göre sağkalım süreleri.....	48
Tablo 9. Kemoterapi alan grupta performansa göre sağkalım süreleri.....	48
Tablo 10. Radyoterapi alan grupta eksizyon durumuna göre sağkalım süreleri.....	50
Tablo 11. Kemoterapi alan grupta eksizyon durumuna göre sağkalım süreleri.....	50
Tablo 12. Derin ven trombozu varlığına göre RT grubunun sağkalım süreleri.....	53
Tablo 13. Derin ven trombozu varlığına göre KT grubunun sağkalım süreleri.....	53
Tablo 14. Nörolojik semptom varlığına göre RT grubunun sağkalım süreleri.....	54
Tablo 15. Nörolojik semptom varlığına göre KT grubunun sağkalım süreleri.....	55
Tablo 16. Temozolomid KT'si ile ilgili referans çalışmalarla sonuçların karşılaştırılması.....	63

ÖZET

Giriş ve amaç: Glioblastoma multiforme (GBM) en sık görülen ve en agresif beyin tümörüdür. Bu olgularda optimal cerrahi sonrası radyoterapi standart tedavi yaklaşımıdır. Ancak multimodaliter tedavi yaklaşımlarına rağmen sağkalım iki yılı aşmaz. Sunulan çalışmada amaç; postoperatif histopatolojik tanısı glioblastoma multiforme olan hastalarda, temozolomid ve enoksaparinin radyoterapiye katkısını değerlendirmektir.

Gereç ve yöntem: Postoperatif histopatolojik tanısı glioblastoma multiforme olan toplam 33 hasta kemoterapi ve radyoterapi olmak üzere iki gruba ayrıldı. Tüm hastalarda; total 60 Gy / 30 fraksiyon eksternal radyoterapi yapıldı. Radyoterapi grubundaki 17 hastaya optimum cerrahi rezeksiyonu takiben sadece radyoterapi uygulandı. Kemoterapi grubundaki 16 hastaya ise optimum cerrahi rezeksiyonu takiben radyoterapi ile eşzamanlı 75 mg/m²/gün dozunda temozolomid ve 40 mg enoksaparin verildi. Radyoterapiden sonra 28 gün ara verilerek 5 gün, ilk kürde 150 mg/m²/gün, sonraki kürlerde 200 mg/m²/gün dozunda 28 günde bir tekrar edilerek 6 siklus daha temozolomid tedavisine devam edildi.

Bulgular: Çalışmamızın verileri son hastanın 16.02.09 tarihinde ölümünden sonra değerlendirmeye alınmıştır. Progresyonsuz sağkalım süresi radyoterapi grubunda 113.4 ± 89.7 gün iken, kemoterapi grubunda 478.5 ± 218.6 gün olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p<0.001). Aynı şekilde genel sağkalım süresi radyoterapi grubunda 165.7 ± 129.1 gün, kemoterapi grubunda 560.12 ± 220.0 gün olup aralarındaki fark istatistiksel yönden anlamlıdır (p<0.001).

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları diğer referans çalışmaların sonuçları ile karşılaştırıldığında veriler birbiri ile uyumlu görülmektedir. Temozolomidin GBM hastalarının tedavisinde radyoterapiye katkısı nettir. Diğer çalışmalara göre kemoterapi grubunda sağkalım süresi daha uzun bulunmuştur. Bu olumlu sonucun, diğer çalışmalardan farklı olarak bizim tedavi protokolümüzde yer alan enoksaparinin tedaviye katkısına bağlı olabileceği düşünülebilir. Ancak bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Glioblastoma multiforme, Temozolomid, Enoksaparin.

SUMMARY

Introduction: Glioblastoma multiforme is the most common and aggressive brain tumor. In these cases radiotherapy following optimal surgical intervention is the standard treatment modality. Despite multidisciplinary treatment approaches, survival rarely exceeds two years. Aim of this study is to find out the contribution of temozolamide and enoxaparine to radiotherapy at patients postoperatively diagnosed as glioblastoma multiforme.

Materials and method: 33 patients diagnosed as glioblastoma multiforme postoperatively histopathologically, were separated into two groups as chemotherapy and radiotherapy groups. All patients were exposed to 60 Gy/30 fraction external radiotherapy. 17 patients received radiotherapy alone, following surgical resection. Remaining 16 patients received 75 mg/m²/day Temozolamide and 40 mg. Enoxaparine simultaneously with radiotherapy, following surgical resection. In this group, 28 days following radiotherapy, chemotherapy of 5 days with doses of first cycle 150 mg/m²/d and 200 mg/m²/d following days, were inducted. This regime was repeated every 28 days for 6 cycles of temozolamide.

Results: Data of study were evaluated following the loss of last patient, at 16th February, 2009. Survival time without progression was 113.4 +/- 89.7 days for radiotherapy group, whereas 478.5 +/- 218.6 days for chemotherapy + radiotherapy group. Results were found to be statistically significant ($p < 0.001$). Similarly, overall survival time was 165.7 +/- 129.1 and 560.12 +/- 220.0 respectively. Also these results were found to be statistically significant ($p < 0.001$)

Conclusion: Results of our study is concurrent with results of former reference studies. Contribution of temozolamide to radiotherapy at glioblastoma multiforme is obvious. Increase in survival period at chemotherapy group in our study was found to be higher than the increase of survival period of reference studies. This may be contributed to the effect of enoxaparine, but further studies are needed to document this effect.

Keywords: Glioblastoma multiforme, Temozolamide, Enoxaparine

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser tüm dünyada kalp hastalığından sonra ölüm riski taşıyan ikinci hastalıktır. Kansere bağlı ölümlerin %2'sinden ise gliomlar sorumludur. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde beyin tümörleri tüm kanserlerin %2'sini oluştururken Türkiye'de 16 merkezde yapılan bir çalışmaya göre , beyin tümörleri tüm kanser olguları içinde, erkek kanser hastalarının %2.9'unu, kadın kanser hastalarının %2.6'sını oluşturmaktadır. Türkiye'de beyin tümörleri, sıklık sırasına göre ilk 10'a giren kanserler arasında olup; kadınlarda 9 , erkeklerde 10. sırayı almaktadır.

Malign ve yüksek grade'li gliomlar, adultlarda görülen tüm primer beyin tümörlerinin yaklaşık yarısını oluşturur. Yüksek gradeli gliomların %75'ini glioblastoma multiforme oluşturur. GBM'li olgularda standart tedavi; cerrahi + radyoterapi +/- kemoterapidir. Kemoterapinin primer hastalığın adjuvan tedavisinde veya nüksten sonra kullanımı sınırlı bir role sahiptir. Medyan sağkalım genellikle tanıdan itibaren bir yıldan az olmakla birlikte, en iyi prognostik faktörlere sahip olsalar bile, olguların çoğu iki yıl içerisinde ölmektedir. Sağkalım süresini uzatmak için farklı multimodaliter tedavi yaklaşımları geliştirilmiştir. Yüksek doz radyoterapi (RT), adjuvan kemoterapi (KT), radyoterapide alternatif fraksiyonasyon rejimleri, ağır partikül tedavisi, RT ile radyoduyarlaştırıcı kullanımı, intertisyel brakiterapi, radyocerrahi, sterotaktik fraksiyone RT, yoğunluk ayarlı RT (IMRT) bu tedavi şekillerinden bazılarıdır. Malign gliomalarda RT ile kombine edildiğinde faydalı olabilecek diğer tedavi stratejilerini geliştirmek için preklinik ve klinik çalışmalar devam etmektedir. Bu amaç için; kloroetilnitrosüreler, paklitaksel, sisplatin ve alfa diflorometil ornitin poliamin inhibitörlerinden oluşan değişik kemoterapötik ajanlar kullanılmakla birlikte bu kombine tedavilerden henüz hiçbirinin tek başına RT uygulamasına kıyasla belirgin bir üstünlük sağlamadığı belirtilmektedir. Ancak yakınlarda yapılan randomize geniş serili bir çalışmada RT ile temozolomid (TMZ) kombinasyonunun tek başına RT'ye göre daha üstün olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın ardından hızlı bir şekilde RT ile TMZ kombinasyonu GBM'li hastalarda standart tedavi haline gelmeye başlamıştır.

Bu çalışmada yapılan retrospektif incelemede; optimal cerrahi rezeksiyon sonrası glioblastoma multiforme tanısı konulup, postoperatif dönemde radyoterapi ile eş zamanlı temozolomid ve enoksaparin alıp, adjuvan dönemde ise 6 küre tamamlanmak üzere temozolomid tedavisine devam eden hastaların, postoperatif dönemde sadece radyoterapi alan hastalarla karşılaştırılması yapılarak, temozolomid ve enoksaparinin tedaviye katkısının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SSS Embriyolojisi

Sinir sistemi döllenen sonraki 3. haftanın sonunda, embriyoyu oluşturan üç tabakadan (ektoderm, mezoderm ve endoderm); ektoderm hücrelerinin çoğalması sonucu gelişen nöral plaktan meydana gelir. Nöral plağın ortasında oluşan çöküntüden sulkus nöralis ve bundan da nöral tüp gelişir. Bu gelişim sürecinde nöral tüp, yüzeyel vücut ektoderminden ayrılır. Kapanan nöral tüp, tek sıralı silindirik epitelden oluşmuştur. Bu epitelin proliferasyonu ile birkaç tabaka gösteren psödostratifîye bir nöro epitel oluşur. Nöral epitelden ise; nöron ve glial elemanlar (ependimal hücreler, oligodendrogliomalar, astrositler) meydana gelir [1].

Beyin dokusu, glial hücreler (astrositler, oligodendrositler, ependimal hücreler) ve mikroglia denilen, hücreleri kapsayan özel bir destek dokusu içine gömülü olan nöronlardan oluşur. Astrositler iki morfolojik biçim gösterir: 1-protoplazmik (gemistositik) astrositler; gri cevherde bulunur, 2- fibröz astrositler; beyaz cevherde daha yoğun olarak bulunurlar. Oligodendrositler ise, gri ve beyaz cevherde yer alırlar. Ependim hücreler ise, ventrikülleri döşeyen hücrelerdir [2].

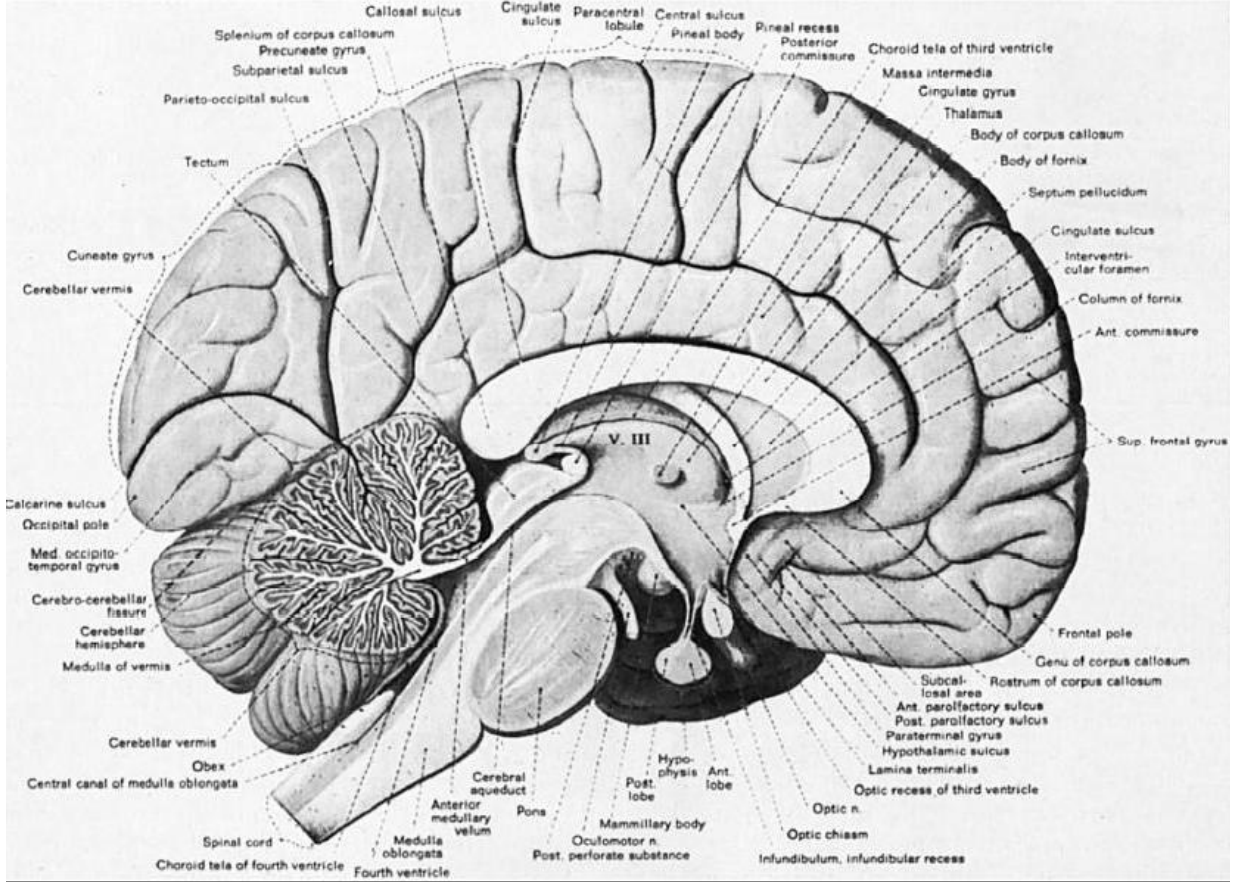
2.2. SSS Anatomisi

Beyin, ön-arka çapı 16 cm, transvers çapı 14 cm civarında olan bir organdır. Beyin hacmi yaklaşık 1300 cm³, yüzey alanı yaklaşık 2000 cm², ağırlığı 1300 gr (800-2000) ve korteks kalınlığı ortalama 2.5 cm'dir. beyin dokusunun % 40'ı gri cevher, % 60'ı beyaz cevherden meydana gelir [3].

Beyin, kranial kavitede posterior fossayı işgal eden beyin sapı ve serebellum ile birlikte yer alır. Meninksler tarafından kaplanmış durumdadır. Meninksler, dışta duramater, içte sulkusları saran pia ve ikisinin arasında pia ile subaraknoid aralığı ayıran araknoidden oluşur. Subaraknoid aralık, beyin omurilik sıvısı (BOS) ile doldurulmuştur. Sıkı fibröz dokudan oluşan tentorium, supra ve infra tentorial kompartmanları birbirinden ayırmaktadır. Diensefalon; talamus, hipotalamus, subtalamus ve pineal bölgelerden meydana gelir. Tentoryal çentikte mezensefalon, klivusun üst parçasına oturur. Tektum parçası kranial sinir çekirdeklerinin bir kısmını içerir (okulomotor, troklear, trigeminal).

Pons, iki serebellar hemisfer arasında bilgi bağlantısını sağlar ve mezensefalondan gelen ana uyarıları taşır. Pons ve medulla oblongata sınırları arasından abduzens, fasial ve akustik sinirler

geçer. Bu sinirlerin çekirdekleri ise az veya çok, beynin iki parçası arasında paylaştırılmıştır. Medulla oblongata ise pons, spinal kord ve serebellum arasındaki bağlantı yollarını düzenler. Serebellum ponsun arka ve yan kısmında, median vermis serebelliden gelişir ve vermis serebelli, serebellumun en önemli parçasıdır. Beyin anatomisinin sagittal kesiti şematize edilmiş halde Şekil.1’de gösterilmiştir.



Şekil.1 : Beyin anatomisinin sagittal kesiti (Principal and Practice of Radiation Oncology, Fifth Edition: CA PEREZ, EC HALPERİN, LW BRADY).

Beyin arteriyel kanlanmasını, supratentoryal bölgede internal karotid arterden ,infratentoryal bölgede ise çok büyük bir kısmını, vertebral arterden alır. Orta serebral arter, internal karotid arterin ana dalıdır ve beynin konveks yüzünün beslenmesinden sorumludur. Beynin medial yüzü ise, en fazla anterior serebral arter ile beslenir. Oksipital lobu ise, posterior serebral arter besler.

Ventriküler sistem, primitif nöral kanaldan balonlaşma ile gelişir ve epandim hücreleri ile döşelidir. Ventriküler sistemde BOS üretilir. Foramen Monro’lar, 3. ventrikülün superio-lateral

köşelerinde yer alırlar. Üçüncü ve lateral ventriküller arasında BOS geçişini sağlarlar. Aquaductus sylvii, orta beyindedir ve intrakranial sinir sisteminin en dar kanalıdır. BOS, foramen Magendi ve iki foramen Luschka vasıtası ile ventriküler sistemden, subaraknoid aralığa geçer. Bu üç foramen, medulla oblongata seviyesinde 4. ventrikülün tavanında ve lateral köşelerinde yerleşmiştir [3].

2.3. SSS Histolojisi

Santral sinir sistemi (SSS), kranium ve vertebral kanal içinde sınırlandırılmıştır. Meninks adı verilen bağ dokudan oluşan membranlarla çevrilidir. En dış tabakadan başlamak üzere meninksler; dura mater, araknoid ve pia mater şeklinde tabakalaşır. Araknoid ve pia mater birbirine bitişiktir ve pia-araknoid denen tek bir zar olarak kabul edilir [4].

Sinir dokusu yapısal olarak 2 hücre tipi içerir; nöronlar ve glia (nöroglia) hücreleri. Glia hücreleri, nöronları koruyan, destekleyen, nöron beslenmesi ve merkezi sinir sisteminin savunmasını sağlayan hücrelerdir. Nöron hücre gövdelerinin arasında, nükleus içermeyen ve bu hücrelerin uzantılarından oluşan, nöropil olarak adlandırılan, ince, fibriler doku mevcuttur [4,5].

Nöronlar; morfolojik ve fonksiyonel olarak serebellumun internal granüler tabakasını oluşturan küçük yuvarlak hücrelerden, primer motor korteksin geniş piramidal Betz hücrelerine kadar farklılık gösteren heterojen bir ailedir. Morfolojik olarak, hücre gövdesi (perikaryon), dendritler ve aksondan oluşur [4].

Glial hücreler ise; astrositler, oligodendrositler, ependimal hücreler ve mikrogliyalardan oluşur:

Oligodendrositler; sitoplazmik uzantıları ile nöronların aksonlarını kuşatarak santral sinir sistemindeki myelin kılıfı yapar. Rutin kesitlerde küçük, yuvarlak, lenfosit benzeri nükleusları ve halo şeklinde çekilmiş sitoplazmaları ile tanınırlar.

Ependimal hücreler; serebral ventrikülleri kaplarlar ve koroid pleksusun örtücü hücreleri ile yakın ilişkilidir.

Mikroglialar; nöral tüpten değil, kemik iliğindeki öncül hücrelerden köken alır. Kısa uzantılara sahip, uzun, küçük hücrelerdir. Sinir dokusunun fagositik hücreleri olup makrofajlar gibi fonksiyon görür [4,5,6].

Astrositler; glia hücreleri içinde sayısı en fazla olanıdır. Yapısal destek sağlar, onarım işlemlerinde ve metabolik değişimlerde görevlidir, kan-beyin bariyerinin elemanıdır. Nöronları, kılcal kan damarlarına ve pia matere bağlar. Gri madde içinde yer alan protoplazmik astrositler ve beyaz madde içinde yer alan fibriler astrositler olmak üzere iki tipi vardır. Astrositler yıldız şekilli, küçük hücrelerdir. Nükleusları geniş, sferik veya oval şekillidir. Sitoplazmalarında hücre uzantılarına doğru ilerleyen, glial fibriler asidik proteinden (GFAP) oluşan glial iplik demetleri mevcuttur. Beynin parankimal incinme vakalarında astrositler; yoğun hücresel çıkıntılardan meydana gelmiş bir ağ oluşturur. Astrositler kollajen yapmazlar. Sitoplazmik incinmeye cevap olarak kendisinin başlıca hücre iskelet proteini olan GFAP sentezinin artışı eşliğinde şişebilir. Böyle hücrelerin sitoplazması nükleus çevresinde rutin kesitlerde kolaylıkla gözlenebilen eozinofilik boyanma özelliğindedir ve bunlar gemistositik astrositler olarak adlandırılır [5,6].

2.4. SSS Tümörlerinde Epidemiyoloji

ABD’de 2005 yılında SSS tümürlü 20,000 yeni vaka, 13,000 ölüm olduğu, yaklaşık insidansın 100,000’de 7.4 olduğu tahmin edilmektedir. Beyin tümörü insidansı yaşla birlikte artmaktadır ve 75 yaşın üzerinde 100,000’de 50’ye ulaşmaktadır. Erişkinlerdeki SSS tümörlerinin büyük bir kısmı supratentorial yerleşimlidir. En fazla parankimde yerleşirler ve büyük bir kısmı high grade gliomlardır. Ağırlıklı erkeklerde görülen beyin tümörü nörinomlar ve menengiomlardır, menengiomlarda kadın erkek oranı 2:1’dir. 1990’larda yaşlı popülasyonda beyin tümörü sıklığında artış bildirilmiştir ve bu artışın MRI (magnetic resonance imaging) tetkikinin daha yaygın olarak kullanımına bağlı olabileceği, SSS primer lenfoma insidansındaki artışın ise immunsupresif tedavi alan transplantasyonlu hastaların ve HIV pozitif olguların çoğalması ile ilgili olabileceği düşünülmüştür [7].

2.5. SSS Tümörlerinde Etiyoloji

Epidemiyolojik çalışmalar ve hayvan çalışmaları, santral sinir sistemi tümörlerinin etyolojisinde; genetik faktörlerin (Tüberoskleroz, Von Recklinghausen, Von Hippel-Lindau hastalıklarında olduğu gibi), çevresel faktörlerin (aromatik hidrokarbonlar, mesleki faktörler gibi), virüslerin ve post-natal radyasyonun rol oynadığını göstermiştir.

Radyasyon potansiyel karsinojen olarak bilinir. Yapılan araştırmalar, daha önceden başka bir nedenle baş bölgesine radyasyon uygulanan olguların % 1’inde, santral sinir sistemi tümörleri (% 70 menengioma, % 15 astrositoma, % 6 sarkoma ve % 9 mikst tipler) gözlemlendiğini ortaya koymuştur.

Santral sinir sistemi tümörlerinin etyolojisinde onkogen teorisi ise hala tartışmalı bir konu olma özelliğini korumaktadır [3].

2.6. SSS Tümörlerinde Genel Özellikler

Intrakranial neoplazmlar; beyin, meninksler, pituiter gland, kafatası ve rezidüel embriyonik dokular gibi kranial çatıda bulunan herhangi bir yapı veya hücre tipinden kaynaklanabilmektedir. Beyin parankiminden gelişenler ektodermden; damarlar meninksler ve kan komponentlerinden gelişenler ise, mezodermden çıkarlar [3].

Beyin tümörlerinin çoğunun kapsülsüz olması, en önemli karakteristik özelliğidir. Beyin tümörleri, genellikle tek odaklıdır ve lenfatik sistem vasıtasıyla metastaz yapmazlar. Ekstranöral metastazlar çok nadirdir, ancak disgerminomlar, sarkomlar, menengiomlar, yüksek gradeli medullablastomlar ve astrositomlarda nadiren vasküler kanallar vasıtasıyla uzak metastazlar olabilir. En yaygın metastaz yerleri akciğer, lenf nodları, kemik ve karaciğerdir [3].

Beyin tümörlerinin % 40-50'sini oluşturan, nöroglialardan kaynaklanan gliomalar, morfolojik ve biyolojik farklılıklar gösteren neoplazmları içerirler. Gliomaların % 75-90'ını oluşturan astrositomalar, benign tümörler olarak bilinen kistik serebellar astrositomalardan, en malign tümör olarak bilinen glioblastoma multiformeye kadar, değişik davranış biçimleri gösteren ve oligodendrogliomalar, ependimomalar, karışık gliomaları da kapsayan, en geniş grubu oluştururlar [8,9,10]. Astrositomalarda histolojik grade çok önemlidir ve hasta yaşı ile ilişkili olarak artmaktadır.

Tüm beyin tümörlerinin % 13'ünü, gliomaların % 30'unu, çocukluk çağı gliomalarının % 30-48'ini içeren düşük gradeli astrositomalar; 20-40 yaşlarda sıktır. Nadiren 50 yaş ve üzerinde ortaya çıkarlar. Düşük gradeli astrositomalar, genellikle benign kabul edilirler ve lokal hastalık olarak kalırlar ancak; tedavi edilmedikleri takdirde biyolojik olarak malign davranırlar. Düşük gradeli astrositomalar erişkinlerde sıklıkla supratentoryal, çocukluk çağında ise infratentoryal yerleşim gösterirler. Erişkinlerde genellikle solid yapıdırlar. Cerrahi ve radyoterapi ile 5 yıllık sağkalım % 40-50 civarındadır. Çocukluk çağının serebellar astrositomalarında bu oran % 50-80, pilositik astrositomalarında ise % 100 civarındadır [3,8,9,11,12,13,14,15,16].

Anaplastik astrositoma, glioblastoma multiforme ve karışık gliomdan oluşan yüksek gradeli astrositomalar 50 yaş ve üzerinde sıktır. Genellikle supratentoryal yerleşim gösterirler. Derin invazyon yapma eğilimindedirler ve kritik bölgelere uzanım gösterirler [9]. Yüksek gradeli

astrositomalarda, cerrahi ve radyoterapi ile 5 yıllık sağkalım % 10-20'den az, anaplastik astrositomalarda ortalama 27 ay; yüksek gradeli astrositomaların % 50'sinden fazlasını temsil eden glioblastome multiformeli olgularda ise, 2 yıllık sağkalım % 5'den az, ortalama 8 ay civarındadır [3,10,17]. Beyin tümörlerinin % 2'sini, gliomaların % 4'ünü oluşturan oligodendrogliomalar, erişkinlerde özellikle 40 yaş civarında ortaya çıkarlar. En sık supratentoryal bölgede frontal loba yerleşirler. Daha erken yaşlarda ise intraventriküler ve infratentoryal yerleştikleri görülür [17,18]. Göreceli olarak benign tabiatlı, yavaş büyüyen, geç semptom veren, oldukça iyi prognozlu olan bu tümörlerde, cerrahi ve radyoterapi ile 5 yıllık sağkalım % 40-80, 10 yıllık sağkalım % 15-55 civarındadır [1,10,17].

Beyin tümörleri tümörün kitle etkisine, peritümöral ödem gelişmesine veya hidrosefaliye bağlı olarak gelişen intrakranial basınç artışı; kitle, ödem veya normal doku yıkımına bağlı olarak gelişen fokal nörolojik bozukluklar, kortikal irritasyona bağlı gelişen nöbetleri kapsayan 3 mekanizma ile ilk semptomlarını verirler.

Intrakranial basınç artışı genellikle BOS akışında meydana gelen bir tıkanıklığın sonucudur. Semptomları ise; baş ağrısı, bulantı, kusma, diplopi, papil ödem, mental değişiklikler ve letarjidir. Beyin parankimi ağrıya duyarlı değildir. Baş ağrısı, meninkslerde kan damarlarıyla ilişkili olan, ağrıya duyarlı sinir uçlarının irritasyonu ve lokal gerilimi sonucu gelişebileceği gibi, tümörün basıya neden olabilecek kritik hacme ulaşması sonucu, intrakranial basıncın artışı ile ilişkili olarak da ortaya çıkabilir. Sıklıkla bölgesel olma özelliği taşır ve genellikle tümörün yerleşimi hakkında bilgi verir. BOS dolaşımı pozisyonla ilgili olarak değişiklik gösterdiğinden, baş ağrısı karakteristik olarak sabah saatlerinde daha şiddetlidir. Öksürmek veya intrakranial basıncı arttıracak vücut hareketlerinde bulunmak ağrıyı şiddetlendirir. Bulantı-kusma sıklıkla orta hat ve posterior fossa tümörleri ile ilişkilidir. Mental değişiklikler primer veya metastatik frontal ve temporal lob tümörlü hastalarda çok sık görülen ortak bir bulgudur [1,19,20].

Intrakranial tümörler kitle etkisi veya metabolik bozukluklara yol açmak suretiyle, fonksiyonel yıkıma neden olabilir [15,16,21]. Nörolojik bozukluklar, beyinin tutulduğu alana bağımlı olarak ortaya çıkar. Örneğin baskın hemisferde gelişen bir tümör, afazi ve karşı tarafta hemiparezi; serebellar yerleşimli bir tümör ataksi ve koordinasyon bozukluğu gibi bulgularla ortaya çıkabilir [20]. Tümör yerleşimine bağımlı olarak, fokal ve lobar bulgular da görülebilir. Örneğin pariyatel lob tümörlerinde afazi, agnozi, kortikal apreksi, hemipleji veya parezi;

temporal lob tümörlerinde yakın hafıza kaybı, auralı nöbetler ve hallusinasyonlar; frontal lob tümörlerinde anosmi, kişilik değişiklikleri, olfaktor hallusinasyonlar; oksipital lob tümörlerinde görme alanı bozuklukları ve aleksi görülebilir [15,16].

Epileptik nöbetler sinir dokudaki irritasyonu gösterir. En sık grand mal ve fokal tip nöbetler görülür ve tümör lokalizasyonuna yardımcı olabilir [15,16,20]. Amenore, galaktore, akromegali gibi endokrin problemler ve hormonal değişiklikler, pitüiter tümörlerin tanısında yol göstericidir [15,16].

2.7. SSS Tümörlerinde Tanı Metodları

Beyin tümörlü hastaların ilk muayenesi, ayrıntılı bir hikaye almayı ve fizik muayeneyi kapsamalıdır. Aile hikayesi önemlidir. Beyin tümörleri ile ilişkili olan herediter hastalıklar, kimyasal maddelere maruz kalınmış olması, enfeksiyon hikayesi etyolojinin belirlenmesinde yardımcı olabilir [15,16].

Nörolojik muayenede davranış biçimi, duygusal yapı, entellektüel düşünce gibi mental durumun saptanması; yürüme, denge gibi koordinasyon durumunun tespiti; ağrı, dokunma, vibrasyon gibi duyuşsal algılamaların anlaşılması; kas gücü, kas tonusu, pasif hareketlere karşı kasların direnci gibi motor yanıtı ve kranyal sinirlerin sağlıklı çalışıp çalışmadığının belirlenmesi amaçlanır. Yapılması gereken bir diğer rutin test ise, artan intrakranial basıncın önemli bir göstergesi olan, papil ödem varlığını göstermek için göz dibi muayenesidir [15,16]. Görme alanı muayenesi ise optik sinir , optik kiazma, optik traktusu etkileyen veya oksipital lobda lokalize olan tümörlerde yararlı olur. Kalorik testler ile meydana gelen nistagmusun analizi, beyin sapı veya serebellopontin açığı lezyonlarını gösterebilir. Odiyometri ile tespit edilen, işitme azalması gibi tek taraflı anormal bulgular da serebellopontin açığı tümörünü gösterebilir.

Beyin tümörlerinin bir kısmı karaciğer, böbrek, akciğer, meme gibi organların primer tümörlerinin beyine metastazı sonucu gelişir ve bu organların incelenmesi, primer veya metastatik beyin tümörünün ayırıcı tanısında yardımcı olabilir [15,16].

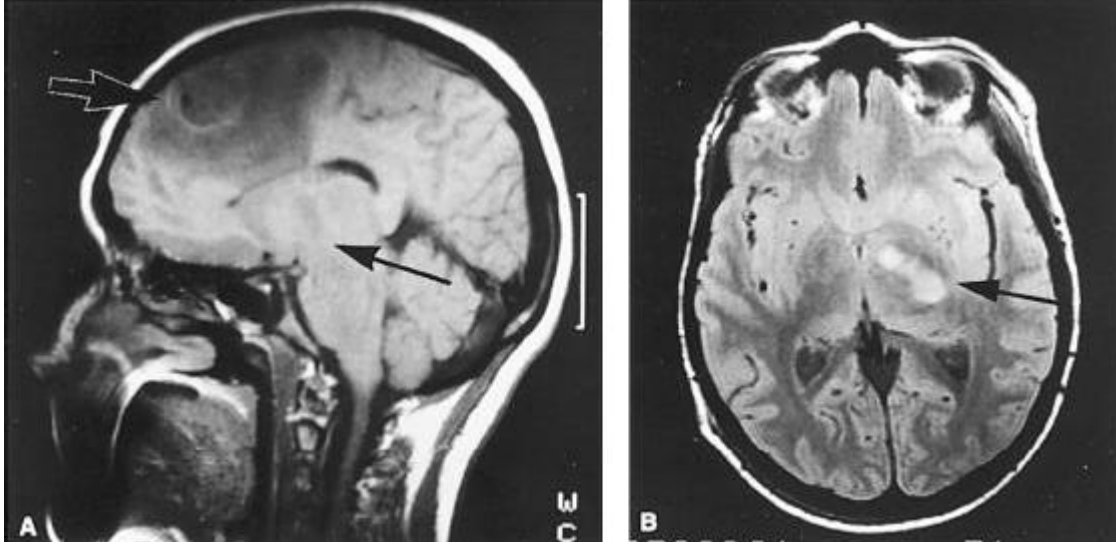
Beyin tümörlerinin laboratuvar tanısında, şu an en önemli rolü, tümör histolojisinin tespiti ve BOS'un değerlendirilmesi oynamaktadır. Histopatolojik örnek almanın en iyi yolu, stereotaktik biyopsidir. Bu sayede hekim, histopatolojik bulgular ile bilgisayarlı tomografi (BT) ve MRI görünümü arasında, karşılıklı ilişki kurabilir [15,16]. Lomber ponksiyon, BOS örneği almayı sağlayan bir yöntemdir. Bu verilerdeki ve BOS akışkanlığındaki değişiklikler, tümör etkilerini

veya yayılımını gösterebilir. Bununla birlikte serebellar veya temporal lob tümörlü, intrakranial basınç artışı semptomları gösteren hastalarda, tentoriyal veya foramen magnuma herniasyon olasılığı fazla olduğundan, lomber ponksiyon göreceli olarak kontrendikedir. BOS sitolojisi sıklıkla metastatik yayılımın gösterilmesinde kullanılır [15,16]. BOS sitolojisinde malign hücre varlığı, protein, glukoz, human koriyonik gonadotropin ve alfa-fetoprotein gibi tümör belirleyicileri araştırılır. Normal sitoloji ve normal glukoz seviyeleri ile birlikte yüksek protein konsantrasyonu, tümörün kafa tabanında olduğunu gösterir [1]. BOS'ta poliaminler putreskin spermidin mevcudiyeti medullablastomu düşündürür. Enolaz nöronal doku için spesifiktir. Alfa-fetoprotein ve human koriyonik gonadotropin seviyeleri, parasellar ve pineal bölge embriyonel tümörleri gibi, bazı özel durumlarda değerlendirilmelidir [15,16].

Beyin tümörlerinde BT, tanı koyma, lokal tedavileri planlarken tümör boyutunu ölçme, tedavi altındaki hastalarda tümöre bağlı değişen parametrelerin değerlendirilmesi ile, tedavinin etkinliğini belirleme ve tedavi sonrası takiplerde, tedaviye yanıtı ölçmede yaygın olarak kullanılan temel yöntemlerdir. Beyin tümörleri genellikle BT'de "hipodens" lezyonlardır, ancak "izodens" de olabilirler. Kontrast madde enjeksiyonunu takiben BT'de kontrast tutan bölgeler, tümör dokusunu yansıtır. Kontrast madde tutulumu, bir tümörün çevresinin tanımlanması için gereklidir. Tümör boyutunu tanımlamada pek çok klinisyen, BT' de kontrast madde tutmuş alanları kullanmıştır. BT'de kontrast tutulumu, neovaskülarite varlığı ile ilişkilidir. BT'de tümöral doku içinde yer alan düşük dansiteli alanlar, kanlanmanın zayıf olduğu alanları belirler. Bu bölgeler aynı zamanda 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 tümörün boyutunu belirlemek amacıyla da kullanılmaktadır [22,23,24,25,26,27].

Son 20 yıldır, MRI ve BT, intrakraniyal ve spinal lezyonların tanısında standart kullanıma girmiş tekniklerdir [19]. BT; beyinin anatomik tanımlamasını yaparak, kontrastın yoğunlaştığı hacimle ilişkili olarak, bir bölgede gelişen tümöral yapıyı gösterir. BT tümörün lokalizasyonu, yayılımı, grade'i, tek veya çok odaklı olması, tek yada çift taraflı yerleşimi, ekilim yapmış olması gibi gelişme şekli ile birlikte; ödemi, santral hipodens alanları varlığıyla nekrozu, kalsifikasyonu gibi ayrıntıları hakkında da bilgi verir [15,16]. Fiziksel temeli anatomik yapıdaki elektromanyetik etkileşim yeteneğine dayanan MRI ise; normal anatomik yapıyı ve beyin parankimindeki değişiklikleri daha detaylı gösterir. Günümüzde BT ve MRI ile tümör büyüklüğü ölçümleri

yapılabildiğinden, tedaviye cevabı ölçmekte öncelikle kullanılan teknikler olarak kabul edilmişlerdir [15,16,25].



Şekil.2: MRI’da intrakranial tümör A. Grade 3 Frontal astrositoma ve çevre ödemi (sagittal MRI). Talamusta küçük ikinci bir lezyon görülmektedir. B: Sol talamik tümörü gösteren aksial MRI (Principal and Practice of Radiation Oncology, Third Edition .C.A PEREZ,LW BRADY).

Direkt kafa grafileri; menejioma, kraniofarinjioma, oligodendronglioma gibi tümörlerin kalsifikasyonlarını, kalsifiye pineal cismin deviasyonunu veya posterior klinoid process erezyonunu gösterebilir [15,16].

Elektroensefalografi; tümöre bağlı ortaya çıkan anormal elektriksel alanları gösteren ve nöbet semptomu olan hastalarda kullanılan bir yöntemdir. Ancak hastada nöbet semptomları ortaya çıkmadıkça tümör lökalizasyonu hakkında bilgi vermez [20].

Serebral anjiyografi; arteriovenöz malformasyonları, menengioma ve glioblastomalardaki kanlanma paterni gibi tipik vasküler oluşumları gösterir [15,16].

Günümüzde Teknesyum (Tc) 99 kullanılarak yapılan beyin sintigrafileri ise, kan-beyin bariyeri ile ilişkili lezyonları, damarsal lezyonları veya kan akımına bağımlı verileri elde etmek amacıyla kullanılmaktadır [15,16].

Pozitron emisyon tomografi (PET); malign büyüme nedeniyle gelişen nekroza bağlı olarak, metabolizması hızlanan alanların farklılaşması sonucunda ortaya çıkan, doku değişkenliğini saptamaya yardımcı olan bir tanı yöntemidir [15,16]. Single photon emisyon tomography (SPECT) ve PET, tümör metabolizmasını anlamak ve radyasyon nekrozundan, neoplaziyi ayırt etmekte kullanılmaktadır. Malign hücrelerin normal dokudan daha fazla glukoz kullandığının bulunması üzerine, 18 F-florodeoksiglukoz (FDG) kullanılarak, PET çalışmaları genişletilmiştir. FDG-PET'in tanı ve tümör yönetiminde kullanılması, araştırmacılara malignensinin derecesini, biyopsi alanının lokalizasyonunu, tedavi sonrası metabolizma ölçümleriyle tümör nüksünün tespiti ve tümör nüksünü radyasyon nekrozundan ayırt etmeyi olanaklı kılmıştır.

Talyum (TI) 201 tutulumunun, hücre büyüme oranı ile ilişkili olduğu ve tutulumun, tümörü çevre beyin dokusundan ayırt ettiğinin bulunması ile, 201-TI SPECT çalışmaları başlamış ve stereotaksik biyopsi alanının lokalize edilmesinde kullanılmıştır. TI 201 tümör nüksünün teşhisinde oldukça duyarlı bir teknik olmakla birlikte, radyasyona bağlı gelişen değişikliklerden, tümör nüksünü ayırt etmekteki duyarlılığı yetersizdir. TI 201 ve Tc 99m heksametilpropilenaminoksim (HMPAO) birlikte kullanımı ve bu maddelerin ardışık tutulumları sonucunda; radyasyon nekrozundan, nüks gliomayı ayırt etmek mümkün olmuştur. Tc-HMPAO; kan akımı yoluyla kan beyin bariyerini geçebilir ve nekrotik dokuda kan akımı azaldığından, radyasyon nekrozunu tayin etmekte yararlı olabilir [25].

Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS); glioma metabolizması çalışmalarında yeni bir görüntüleme tekniğidir. MRS vasıtasıyla fosfor 31 ve hidrojen ölçümleri yapılarak, enerji metabolizmasının 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 tespiti ile, tedaviye cevabın ölçümünün yapılabileceği söylenmektedir [25].

2.8. SSS Tümörlerinde Sınıflandırma

Santral sinir sistemi tümörlerinin belirgin çeşitlilik göstermesi nedeni ile herkes tarafından kabul görmüş bir sınıflama gerçekleştirmek zordur. Günümüzde hemen hemen tamamen sınıflama patolojiye dayanmaktadır. Bugün için en sık kullanılan sistem World Health Organisation (WHO) sınıflandırmasıdır. Bu sınıflama tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo.1: SSS tümörlerinin histopatolojik olarak sınıflandırılması.

Neuroepithelial tumors	Tumors of cranial/spinal nerves
Astrocytic tumors	Schwannoma (neurilemoma)
Astrocytoma	Neurofibroma
Anaplastic astrocytoma	Tumors of the meninges
Glioblastoma	Meningioma
Oligodendroglial tumors	Atypical meningioma
Oligodendroglioma	Anaplastic meningioma
Anaplastic oligodendroglioma	Mesenchymal tumors, benign
Ependymal tumors	Mesenchymal tumors, malignant
Ependymoma	Hemangiopericytoma
Anaplastic ependymoma	Chondrosarcoma
Mixed gliomas	Malignant fibrous histiocytoma
Oligoastrocytoma	Rhabdomyosarcoma
Anaplastic oligoastrocytoma	Uncertain histogenesis
Choroid plexus tumors	Hemangioblastoma
Neurologic tumors	Hemopoietic neoplasms
Ganglioglioma	Malignant lymphomas
Anaplastic ganglioglioma	Plasmacytoma
Neurocytoma	Cysts/tumorlike lesions
Pineal parenchymal tumors	Rathke cleft cyst
Pineocytoma	Epidermoid cyst
Pineoblastoma	Dermoid cyst
Embryonal tumors	Sellar tumors
Medulloepithelioma	Pituitary adenoma
Ependymblastoma	Craniopharyngioma
Primitive neuroectodermal tumors	

2.9. SSS Tümörlerinde Evreleme

Supratentorial tümörler

T1: Bir tarafa sınırlı en büyük çapı 5 cm'nin altında

T2: Bir tarafa sınırlı en büyük çapı 5 cm'den büyük

T3: Tümör ventriküler sisteme yayılmış

T4: Tümör orta hattı geçmiş, karşı hemisfere invaze veya infratentorial invazyon

Infratentorial tümörler

T1 : Bir tarafa sınırlı en büyük çapı 3 cm'nin altında

T2 : Bir tarafa sınırlı en büyük çapı 3 cm'den büyük

T3 : Tümör ventriküler sisteme yayılmış

T4 : Tümör orta hattı geçmiş, karşı hemisfere invaze veya supratentorial invazyon

M0 : Uzak metastaz yok

M1 : Uzak metastaz var

Histopatolojik grade

G1 : İyi diferansiye

G2 : Orta diferansiye

G3 : Kötü diferansiye

G4 : İndiferansiye

Evre Grupları :

Evre I A: G1 T1 M0

Evre I B: G1 T2 M0; G1 T3 M0

Evre IIA: G2 T1 M0

Evre IIB: G2 T2 M0; G2 T3 M0

Evre IIIA: G3 T1 M0

Evre IIIB: G3 T2 M0; G3 T3 M0

Evre IV: G1,2,3 T4 M0; G4, herhangi T M0; Herhangi G, herhangi T M1

2.10. SSS Tümörlerinde Patoloji

Astrositik tümörler: Astrositomlar öncelikle serebral hemisferler olmak üzere SSS'nin herhangi bir bölgesinden kaynaklanabilir. Genellikle erişkinlerde ortaya çıkar. Histolojik grade'i ne olursa olsun beyinde diffüz infiltrasyon gösterir. Malign progresyona eğilim mevcuttur. Gliomda anaplazi için belirleyici özellikler; nükleer atipi (kaba kromatin, nükleer pleomorfizm, multinükleasyon), mitotik aktivite, sellularite, vasküler proliferasyon ve nekrozdur. Bu histopatolojik parametreler pratik hayata derecelendirme ya da grade sistemi şeklinde yansıtılmıştır. Astrositik tümörler heterojen tümörler olduğundan derecelendirme, anaplazinin en yüksek derecede olduğu alanlar esas alınarak yapılır [28].

Pilositik astrositomlar: Tipik olarak çocuk ve gençlerde ortaya çıkan, çoğunlukla serebelluma yerleşen tümörlerdir. Makroskopik olarak çoğunlukla kist duvarında yerleşen mural nodül olarak gelişirler. Mikroskopik olarak orta derecede proliferasyon gösteren iki kutuplu

pilositik astrositlerden oluşurlar. Damar endotel proliferasyonu bu tümörlerde kötü prognoz göstergesi değildir. Bu tümörler prognozu en iyi olan gruptur [29].

Anaplastik astrositomlar: Low grade astrositomlardan gelişirler. Fokal ya da dağınık anaplazi ile birlikte belirgin proliferatif potansiyele sahiptir. WHO sınıflamasına göre grade III'tür. Bu tümörler yüksek grade'li astrositom ya da malign astrositom olarak isimlendirilir. Görülme yaşı, biyopsi anında 41'dir. Erkeklerde daha sık görülür. En çok serebral hemisferleri tutar [1,30]. Makroskopik olarak, diffüz astrositomdan ayrılamaz. Belirgin doku harabiyetine neden olmadan infiltratif olarak yayılır ve komşu yapılarda genişlemeye yol açar.

Ana histopatolojik yapı, diffüz infiltratif astrositomda görülen yapılar ile artmış sellülarite, belirgin atipi ve göze çarpan mitotik aktivitedir. Kapillerler tek sıralı endotel hücresi ile döşelidir. Mikrovasküler proliferasyon ve nekrotik odaklar anaplastik astrositomda bulunmaz ve bu bulgular glioblastoma ilerlemeyi yansıtır. Bölgesel ya da diffüz hipersellülarite önemli bir tanısal kriterdir.

Anaplazi kriterleri; nükleer şekil ve boyut farkında artış, kaba, dağınık kromatin, belirginleşmiş ve sayıca artmış nükleol varlığıdır. Ek olarak nükleer inklüzyonlar, multinükleer tümör hücreleri ve anormal mitozlar bulunur. Ki67/MIB-1 ile belirlenen proliferasyon indeksi %5-10 arasındadır [30].

Beyin sapı gliomaları: Genellikle 20 yaş civarında görülürler. %50'si düşük grade'li olan, ancak lokalizasyonları nedeniyle malign davranış sergileyen bu tümörlerin %50'sinin otopsi sonrasında glioblastom olduğu anlaşılır [1,29].

Optik sinir gliomaları: Optik kanal, orbita veya kiazmaya yerleşirler. Sıklıkla düşük grade li tümörler olmakla birlikte, yerleşimleri nedeniyle malign davranış sergilerler [1].

Oligodendrogliomalar: Sıklıkla subkortikal bölgeden gelişmeye başlayıp beyaz cevher içine yayılım gösterirler. Genellikle yavaş ve sinsi bir büyüme gösterdiklerinden operasyon sırasında görülen en büyük tümörler olarak bilinirler [17]. Nadiren BOS aracılığıyla yayılabilirler. Mikroskopik olarak uniformdurlar. İnce granüler kromatinli, yuvarlak düzenli görümlü çekirdeklerine karşın, sitoplazmik halo ile çevrili hücrelerin bir araya gelmesi ile ortaya çıkan kordonlardan oluşurlar. Kapillerlerden oluşan damarsal ağın tümör hücrelerini gruplara ayırması tipiktir. %50'sinde astrositom odakları vardır ve bu odaklar prognozu kötü yönde etkiler [29].

Hipofiz Tümörleri: Ön hipofizin hormon salgılayan hücrelerinden köken alan, sıklıkla sella içine yerleşen, genellikle belirgin şekilde kapsüllü tümörlerdir. Tümörlerin çoğunluğu mikroadenomdur, ancak makroadenomlar da nadir değildir. %80'i kromofob hücrelerden gelişir. Hormon salgılama işlevi veya kitle etkisiyle klinik bulgu verirler [1,29].

Epandimomalar: Ventriküler epandim hücrelerinden köken alan, %70'i infratentoriyal yerleşimli tümörlerdir. Genellikle ilk 20 yaş civarında 4. ventrikülde, orta yaşlarda ise omurilikte ortaya çıkarlar. Sıklıkla çevre beyin dokudan kolayca ayrılırlar, ancak medulla ve ponsa çok yakın yerleştiklerinden tümüyle çıkarılamazlar. Mikroskopik olarak temel tanısal bulgusu pleomorfik olması, tümör hücrelerinin rozetler ve perivasküler epandimal psödorozetler oluşturmasıdır [1,29].

Medullablastom: En sık çocukluk çağında, tipik olarak vermiste; erişkinlerde ise beyin yarımkürelerinin yan kısımlarında ortaya çıkarlar. Mikroskopik olarak orta derecede pleomorfik, küçük çekirdekli, sitoplazmadan fakir, hücreden zengin tümörlerdir. Hızlı büyürler, mitoz sıkıdır, bazen rozet formasyonu yapabilirler. Sıklıkla BOS aracılığıyla yayılarak epandim ve araknoid altı yaygın tutulum oluştururlar [1,29].

Diğer Tümörler:

Menengiomas; araknoidin meningotelyal hücrelerinden gelişen, tüm beyin ve meninks tümörlerinin %20'sini oluşturan, sıklıkla orta yaşlardaki kadınlarda görülen, tek olma eğilimli tümörlerdir. Nadiren yüksek mitoz hızı gösteren malign formları da olabilir [1,29].

Hemangioma ve hemangioblastomalar; tüm yaş gruplarında görülebilen, infratentoriyel yerleşimli, iyi prognozlu, nadiren anaplastik özellikler gösterebilen tümörlerdir.

Nörolemmom, schwannom ve nörinomlar; 8. kranial sinir kökenli, serebellopontin açığı yerleşimli tümörlerdir.

Pinealoma, disgerminoma ve embriyonal karsinomlar; pineal bölgede yerleşen, histolojik olarak seminomatöz, hemorajik, pleomorfik varyasyonları olabilen tümörlerdir.

Sarkomalar; pleomorfik özellik gösterirler.

Nörofibromlar; benign lezyonlardır ve fibroblastik özellik gösterirler.

Lenfoma, retikulum hücreli sarkoma, mikrogliomalar; serebruma lokalize, perivasküler infiltrasyon gösteren tümörlerdir.

Kraniofarengeomalar; intrasellar ve suprasellar yerleşimli solid, kolumnar hücreler, kistler, kalsifikasyonlar içeren tümörlerdir.

Astroblastomalar; astrositomaların genç adultlarda serebral hemisferlerde görülen, orta derecede malign potansiyel taşıyan bir formudur.

Koroid pleksus papillom ve karsinomları; çocukluk çağında görülen, ekilim yapmaya eğilimli tümörlerdir.

Gangliogliomalar; çocukluk çağında görülen, supratentoriyel, orta hat yerleşimli, sıklıkla iyi prognozlu, anaplastik varyasyonları da olabilen tümörlerdir.

Hemanjioperisitomalar; vasküler menenjiomaların bir varyantıdır.

Lipomalar; korpus kollosum civarında yerleşen, sıklıkla bulgu vermeyen, nadir görülen benign tümörlerdir.

Medulloepitelyomalar; posterior fossada çocukluk çağının nadir görülen tümörlerindendir, kötü prognozludur ve BOS ile yayılma eğilimindedir.

Pituiter karsinomlar; ön pituiter lobun nadir görülen anaplastik tümörleridir, BOS yayılımı ve kemik invazyonu yapma eğilimindedir.

Polar spongioblastomlar; nadir görülen ventriküler duvar kökenli tümörlerdir, kötü prognozlu ve ekilim yapma eğilimlidirler.

Medullablastoma, pineoblastoma, primitif glioma, epandimoblastoma, nöroblastoma, koroid pleksus tümörü, ganglionöroma ve melanin içeren tümörleri içeren primitif nöroektodermal tümörler grubu ise; az veya hiç differansiye olmamış embriyonel hücrelerden gelişirler. Sıklıkla çocuklarda, orta hatta ortaya çıkarlar, anaplastiktirler, kötü prognozludurlar ve BOS'a yayılma eğilimindedirler [1].

Glioblastoma Multiforme: Kötü diferansiye astrositlerden oluşan en malign astrositik tümördür. Histolojik yapı; sellüler pleomorfizm, nükleer atipi, belirgin mitotik aktivite, vasküler trombozis, mikrovasküler proliferasyon ve nekroz içerir. Glioblastom tipik olarak erişkinleri tutar.

Sıklıkla serebral hemisferler tutulur. Glioblastom, WHO sınıflamasına göre grade II diffüz astrositom veya anaplastik astrositomlardan gelişir. Primer glioblastom ise, sıklıkla malign öncü lezyon olmaksızın kısa bir klinik öyküyü takiben gelişir. WHO sınıflamasına göre grade IV'tür.

1863 yılında Virchow tarafından glial orjinli tümör olarak belirlenmiştir [28]. 1914 yılında Mallory tarafından spongioblastoma multiforme terimi kullanılmıştır. 1929 yılında Bailey ve Cushing bu terimi glioblastoma multiforme olarak değiştirmiştir [28]. Daha ayrıntılı tanım Zülch, Russell ve Rubinstein tarafından verilmiştir [28]. Günümüzde glioblastom, glioblastoma multiforme ile eşanlamlı kullanılmaktadır.

Glioblastom, en sık görülen beyin tümörüdür. Yaklaşık olarak tüm intrakranial tümörlerin %12-15'ini ve astrositik tümörlerin %50-60'ını oluşturur [31]. Çoğu Avrupa ve Kuzey Amerika ülkelerinde insidans 100.000 kişide her yıl 2-3 yeni vakadır [28].

Glioblastom herhangi bir yaşta görülebilir. Fakat özellikle erişkinlerde görülür. İnsidans piki 45-70 yaş arasındadır. Zürih Üniversitesi Hastanesindeki 1003 glioblastomlu hastanın %70'i bu yaş grubundadır. Biyopsilerde ortalama yaş 53 olup erkekler daha sık olarak etkilenmektedir (erkek / kadın oranı, 1.5 / 1 şeklindedir). Benzer olarak Dohrman, glioblastomların %8.8'inin çocuklarda görüldüğünü bildirmiştir [28]. Konjenital vakalar nadirdir. Ultrasonografi ile en erken gestasyonun 29. haftasında tespit edilebilmektedir [28].

Sıklıkla serebral hemisferler ve subkortikal beyaz cevher tutulmaktadır. Zürih Üniversite Hastanesinde 987 glioblastomlu hastada %31 temporal lob, %24 parietal lob, %23 frontal lob, %16 oksipital lob tutulmuştur. Ayrıca kombine fronto-temporal lokalizasyon özellikle tipiktir. Tümör infiltrasyonu sıklıkla komşu korteks, bazal ganglia ve karşı taraf hemisfere ilerler. İntraventriküler glioblastomlar ve beyin sapı glioblastomu nadirdir. Beyin sapı glioblastomu (malign beyin sapı gliomu) sıklıkla çocuklarda görülür. Serebellum ve spinal kord bu tümör için nadir lokalizasyonlardır [31].

Klinik olarak; diffüz grade II astrositom ya da anaplastik astrositomdan gelişmedikçe hastalığın klinik hikayesi genellikle kısadır. Olguların %50'sinde 3 aydan kısadır. Sıklıkla nonspesifik nörolojik semptomlarla birlikte epileptik nöbet sonrası baş ağrısı ve kişilik değişikliği bulunur. Ancak en korkulan semptom, intrakranial basıncın hızla artmasıdır.

Makroskopik olarak glioblastomlar kötü sınırlıdır. Kesit yüzeyi değişik renklerde. Eski ve yeni kanama alanları, santral nekroz, tüm tümör kitlesinin %80 kadarını oluşturabilir.

Makroskopik kistler bulunduğu zaman diffüz astrositomdakinden farklı olarak likefiye nekrotik tümör dokusunu yansıtan sıvı içerir. Yaygın hemoraji görülebilir. Lezyon genellikle tek taraflıdır ama beyin sapı ve korpus kallozumda bilateral olabilir. Glioblastomların çoğu serebral hemisferlerde belirgin olarak intraparakinkimaldir. Sıklıkla kollajenden zengindir. Glioblastom olgularının çoğunda semptomlar kısa süreli olmasına rağmen, sıklıkla sürpriz olarak tümörler büyüktür. Lobun büyük bir bölümünü işgal edebilir [28,31]. Nekrotik alanı çevreleyen zon hipersellülerdir. İyi geliştiği zaman yumuşak gri kenar olarak görülür. Kortikal infiltrasyon, beyaz cevher üzerindeki kalınlaşmış gri kenarını koruyarak oluşur.

Yayılım ve metastaz; infiltratif yayılım tüm astrositik diffüz tümörlerin yaygın bulgusudur. Glioblastomlar özellikle komşu beyin yapılarına hızlı invazyonlar yaparlar. Tümörün korpus kallosum boyunca ilerleyerek karşı hemisfere girmesi, bilateral görüntü ve simetrik lezyon oluşumu yaygın bir bulgudur. İnfiltratif büyüme hızlı olmasına rağmen glioblastom, subaraknoidal boşluğa uzanmaz. Bu nedenle beyin-omurilik sıvısı yoluyla metastaz nadirdir. Glioblastom, perivasküler boşluklar boyunca da yayılırlar. Fakat vasküler lümen invazyonu nadirdir. Ekstranöral dokulara hematojen yayılım, daha önce cerrahi işlem görmemiş hastalarda nadirdir. Duraya, venöz sinüslere ve kemiğe penetrasyon nadirdir [28].

Primer ve sekonder glioblastom terimi ilk kez Scherer tarafından 1940'da kullanılmıştır. Klinik ve biyolojik görünüm açısından sekonder astrositomlardan gelişen glioblastomlar, primer astrositomlardan ayrılmalıdır. Primer glioblastom, genellikle daha yaşlı bireylerde (ortalama 55 yaş), 3 aydan daha kısa sürede gelişir ve önceden varolan klinik ya da histopatolojik bulgusu yoktur. Ardışık MRI görüntüleme yapılan seçilmiş vakalar, primer glioblastomun 3 ay içinde gelişebileceğini göstermiştir [1]. Sekonder glioblastom ise; daha genç hastalarda, diffüz grade II astrositom veya anaplastik astrositomun malign transformasyonundan gelişir. Diffüz grade II astrositomdan glioblastoma ilerleme süreci ortalama 4-5 yıldır [28]. Sekonder glioblastomlu hastaların prognozunun primer lezyonlu hastalardan daha iyi veya benzer olup olmadığı halen tartışmalıdır. Sekonder ve primer glioblastomların farklı hastalık antitelerinden oluştuğuna dair kanıtlar artmaktadır.

Histopatolojik olarak glioblastom sıklıkla pleomorfik, belirgin nükleer atipi ve mitotik aktivite içeren astrositik hücrelerden oluşur. Belirgin mikrovasküler proliferasyon ve/veya nekroz esas tanısal işaretlerdir. Glioblastome multiforme terimi tümörün histopatolojisinin çeşitliliğini

ifade eder. Glioblastomdaki bölgesel heterojenite, özellikle stereotaktik biyopsiye dayanan tanılarda histopatolojik ciddi zorluklara neden olmaktadır [31,32]. Glioblastomda tanı ana hücre tipinin belirlenmesinden çok, doku paternine bağlıdır. Oldukça anaplastik glial hücrelerin, mitotik aktivitenin, vasküler proliferasyonun ve/veya nekrozun varlığı gereklidir. Bu anahtar elementlerin tümör içinde dağılımı çeşitlidir. Ancak geniş nekrotik alan, genellikle tümörün merkezindedir. Tümör hücreleri periferde toplanma eğilimindedir. Vasküler proliferasyon esas olarak nekroz çevresinde ve periferel infiltrasyon zonunda olmakla birlikte tüm lezyon içinde görülür.

Sekonder yapılar; glioblastom hücrelerinin migrasyon kapasitesi, bariyer oluşturan sınırlara ulaştıkları zaman kolayca görülürler. Tümör hücreleri, kortikal, subpial zonda, subependimal bölgede ve nöronlar etrafında (satellitozis) birikir. Bu paternler, sekonder yapılar olarak adlandırılır. Sekonder yapılar gliom hücreleri ve komşu beyin dokusu arasındaki ilişkinin sonucudur ve bu bulgu oldukça karakteristiktir. Bu sekonder yapılar gliomatozis serebri ve oligodendrogliom gibi diğer infiltratif gliomlarda da görülebilir. Bu oluşumlar, subpial zonda, perinöral bölgelere yakın alanda ya da perivasküler alanlarda hücrel birikim şeklindedir. Sıklıkla hastalığın terminal döneminde, subependimal bölge diffüz olarak infiltre olur [28].

Epitelyal yapılar glioblastomlarda seyrek olarak görülür. Glandüler ve şerit şeklindeki epitelyal odaklar; büyük, oval nükleus ve yuvarlak, iyi sınırlı sitoplazmaya sahiptir. Bu lezyonlar “adenoid glioblastom” olarak adlandırılır. Bu alanlarda GFAP ekspresyonu azalmış olabilir. Müsinöz zemin ve mezenkimal bir komponent (gliosarkom) böyle tümörlerde yaygındır [28].

Hücrel içerik bakımından glioblastom heterojen bir tümördür. Kötü diferansiye alanlarda fuziform, yuvarlak ve pleomorfik hücreler hâkim iken daha diferansiye neoplastik astrositler fokal olarak farkedilebilir. Bu, özellikle diffüz astrositom grade II nin progresyonu sonucunda oluşan glioblastomlarda görülür. Astrositik diferansiasyon alanları ve anaplastik alanlar arasındaki geçiş anidir veya birbirinin devamı şeklindedir. Morfolojideki ani bir değişiklik bir ya da daha fazla ek genetik değişikliğin kazanılmasıyla oluşan yeni bir tümör fenotipini yansıtabilir [28,31]. Sellüler pleomorfizm, küçük, indiferansiye, lipidize, granüler dev hücrelerden oluşur. Ek olarak sıklıkla bipolar fuziform hücrelerin kesiştiği demetler ve fasiküllerin hâkim olduğu alanlar vardır. Oldukça polimorfik, sitoplazma sınırları belirgin tümör hücrelerinin varlığı ve hücre uzantılarının yokluğu metastatik karsinom ya da melanomları taklit edebilir.

Multinükleer dev hücreler sıklıkla glioblastomun işareti olarak kabul edilir. Malign görünümüne rağmen bu hücreler regresif değişiklikler sonucunda oluşmaktadır. Histopatolojik olarak dev hücreler baskınsa dev hücreli glioblastom tanımlaması uygundur.

Gemistositler ve fibriler astrositler glioblastomda çeşitli yoğunlukta bulunabilir. Gemistositler bol, parlak, fibriler olmayan sitoplazmaya; koyu, angüler, periferik yerleşimli nükleusa sahiptir. Radial tarzda her yöne uzanan kısa ve künt uzantıları vardır. GFAP boyanması çoğunlukla hücrenin periferine sınırlıdır. Santral zon genellikle boyanmaz. Perivasküler lenfositler sıklıkla gemistositik alanlarda birikir. İmmünohistokimyasal çalışmalar, neoplastik gemistositlerde proliferasyon indeksinin düşük olduğunu vurgular. Buna rağmen, WHO sınıflamasına göre grade II ve III gemistositik astrositler glioblastoma hızla ilerlemeye yatkındırlar [28].

Granüler hücreler PAS pozitif sitoplazmalı büyük hücrelerdir ve glioblastom içinde dağınık olarak görülebilirler. Granüler hücreli tümör izlenimi oluşturabilir. GFAP ekspresyonu olmayabilir. İmmünohistokimyasal profil çeşitlidir. Ancak granüler hücrelerin histiositik orjinli olduğu düşünülmektedir.

Lipidize hücreler köpüksü sitoplazmalı hücreler glioblastomlarda seyrek olarak görülür. Nadir olarak lipidize hücreler dominant olabilir. Bu lezyonlar, yoğun lipidize köpüksü tümör hücreleri içeren malign gliom olarak adlandırılır [28].

Perivasküler lenfosit toplulukları, glioblastomların büyük çoğunluğunda görülür. Tipik olarak gemistositik komponentin olduğu alanlarda bulunur. CD8 T lenfositler baskındır ve tümör hücrelerinin %75'ini oluşturur. CD4 T lenfositler daha az sayıdadır. B lenfositler % 10'dan daha az olguda belirlenir. CD44 ve ICAM1 ekspresyonu gliom hücrelerinde gözlenirken, tümörü infiltre eden lenfositlerde gözlenmemektedir. Perivasküler lenfosit infiltrasyonunun tümör büyümesine etkisinin olup olmadığı tartışmalı bir konudur [28].

Metaplazi; sıklıkla epitelyal dokuların preneoplastik lezyonları olarak gözlenir. Glioblastomlarda skuamöz epitel özelliğinde, sitokeratin ekspresyonu gösteren, keratin incileri içeren epitelyal odaklar izlenir [28,31]. Adenoid ve skuamöz epitel metaplazisi gliosarkomda daha sık görülür. Metaplaziler, gliosarkomda ve çocukluk çağı SSS tümörlerinde sıktır [28].

Mikrovasküler proliferasyon ışık mikroskopunda tipik olarak glomeruloid yumaklar şeklinde görülür. Sıklıkla nekrozun çevresinde lokalizedir. Glioblastomda mikrovasküler proliferasyonlar

tipik olarak çok tabakalı, mitotik olarak aktif, endotelyal hücreler, düz kas hücreleri ve perisitlerle birliktedir [31]. Morfolojik olarak göze çarpmayan damarların MIB-1 proliferatif indeksi %2-4 iken, proliferen tümör damarlarında %10'un üzerindedir. Vasküler trombozis sık görülür ve iskemik tümör nekrozu patogenezinde önemlidir [28].

Nekroz ve apopitozis görülür. Nekroz iki major tipe ayrılabilir. Makroskopik olarak görülen nekroz ve nöroradyolojik olarak kontrast tutmayan merkez olarak görülen nekroz şeklinde. Nekroz alanı mikroskopik olarak sarı ya da beyaz granüler alan olarak görülür. Nekroz içinde gliom hücreleri hayal şeklinde seçilir. Fagosit bu alanlarda görülmez. Seyrek olarak yoğun nekroz, canlı tümör hücre kümeleri ile korunmuş tümör damarları görülür. Bu geniş nekrozun yetersiz kan akımına bağlı olduğu kabul edilir. Geniş likefaksiyon nekrozu primer glioblastomun işaretidir ve kötü prognoz ile birliktedir. Apopitozis yaygın bir özellik değildir [28].

2.11. SSS Tümörlerinde Tedavi

Suportif Tedavi: Primer sportif ajanlar; antikonvulzanlar ve kortikosteroidlerdir. Antikonvulzanların profilaktik olarak kullanılması preoperatif periot dışında önerilmeyebilir. Fenitoin ve fenobarbital en sık kullanılan profilaktik ajanlardır. Kortikosteroidler peritümöral ödemi azaltmakta ve intrakranial basıncı düşürerek kitle etkisini önlemektedir. Minimal mineralokortikoid etkisi nedeniyle deksametazon en çok tercih edilen kortikosteroiddir. Başlangıç dozu 16 mg/gün olmakla birlikte nörolojik semptomları kontrol etmek için doz ayarlaması yapılabilir. Kortikosteroidlerin uzun dönem kullanılması hipertansiyon, diabetes mellitus, nonketotik hiperosmolarite, miyopati, kilo alma, insomnia ve osteoporoza neden olabilir. Radyoterapi alacak hastalarda beyin ödemi riskini azaltmak için mutlaka radyoterapi öncesi kortikosteroid tedavisi başlanmalıdır.

Definitif Tedavi: SSS Tümörlerinin definitif tedavisinde cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi gibi farklı tedavi seçenekleri olup optimum tedavi için multimodaliter yaklaşım gereklidir.

2.11.1. Cerrahi Tedavi

Cerrahi yaklaşımla hedeflenen vital beyin yapısını koruyarak, postoperatif nörolojik defisit riskini minimize ederek maksimal tümör dokusunu çıkarmaktır. Cerrahinin amacı:

- 1-Doğru histolojik tanı elde etmek,
- 2-Tümör ve peritümöral ödem nedeniyle oluşan kitle etkisini gidermek,

3-Bozulan BOS akımının yolunu düzenlemek,

4-Gross total kitle eksizyonu ile potansiyel kür elde etmek olabilir.

Intrakranial lezyonlara cerrahi yaklaşım patolojik ön tanıya göre belirlenmektedir. Meningioma gibi benign ekstra aksial tümörler genelde çevre beyin parankiminden çok iyi ayrılabilirler. Açık kraniotomi ile genelde total ekstirpasyon yapılabilir. Fakat tümörün duraya, kranial sinirlere, vasküler yapılara ve kafa tabanına sert yapışması bunu imkansız kılabilir. Akustik nöroma, pineositoma, koroid pleksus papilloması ve pitüiter adenoma gibi ekstraaksial tümörlerin cerrahisi meningiomalara benzemektedir. Gross total eksizyon genelde küratiftir.

Low grade gliomalar ve mikst nöronal glial tümörler (astrozitoma, oligodendroglioma, pilositik astrozitoma ve ganglioglioma) de gross total rezeksiyon yapıldığında yıllık sağkalım %80 iken subtotal rezeksiyonda %50 olmaktadır. Postoperatif görüntüleme ile küçük fakat rezektabl rezidüel lezyon tespit edildiğinde özellikle çocuklarda reoperasyon önerilmektedir. Ependimomada cerrahinin hedefi gross total rezeksiyondur. Ependimomalar ventriküler sistemden kaynaklandığı için, BOS disseminasyonu nedeniyle BOS diversiyonu gereklidir.

High grade gliomalarda (glioblastoma multiforme, anaplastik astrozitoma, ve anaplastik oligodendroglioma) geniş rezeksiyon kitle etkisi, ödem ve steroid bağımlılığını azaltarak hayat kalitesi ve Karnofsky performans statusu (KPS) üzerinde olumlu etki yapmaktadır. Gerçek gross total rezeksiyon subtotal ve parsiyel rezeksiyona göre sağkalımı uzatmaktadır, fakat geniş subtotal rezeksiyonun biyopsi veya parsiyel rezeksiyona sağkalım avantajı sağladığı gösterilememiştir. Bu sebeple cerrahlar beynin kritik bölgelerindeki riski minimize ederek maksimal rezeksiyona gayret ederler.

2.11.2. Radyoterapi

Beyin normal parankimal hücre popülasyonu statik veya yavaş bölünen hücrelerden oluştuğu için beyindeki radyasyonun etkileri gecikmiş reaksiyonlar şeklinde görülecektir. Diğer geç reaksiyon veren dokular gibi beyin parankimi fraksiyon dozuna karşı çok duyarlıdır. Düşük fraksiyon dozunda normal dokuların subletal ve potansiyel letal hasarı tamir etme kapasitesi yüksektir. Tümör dokusunun bu yeteneği normal doku ile karşılaştırıldığında (düşük fraksiyon dozunda subletal ve potansiyel letal hasarı tamir etme kapasitesi) daha düşüktür. Buna ek olarak tümör hücreleri aktif bölünen hücreler olduğu için fraksiyonlar arasında radyosensitif faza doğru yönelim göstereceklerdir. Beyine radyasyon üç ana yolla uygulanmaktadır:

- 1-Fraksiyone eksternal radyoterapi,
- 2-Küçük alan stereotaktik radyoterapi,
- 3-Beyine radyoaktif kaynakların interstisyel implantasyonu (Brakiterapi).

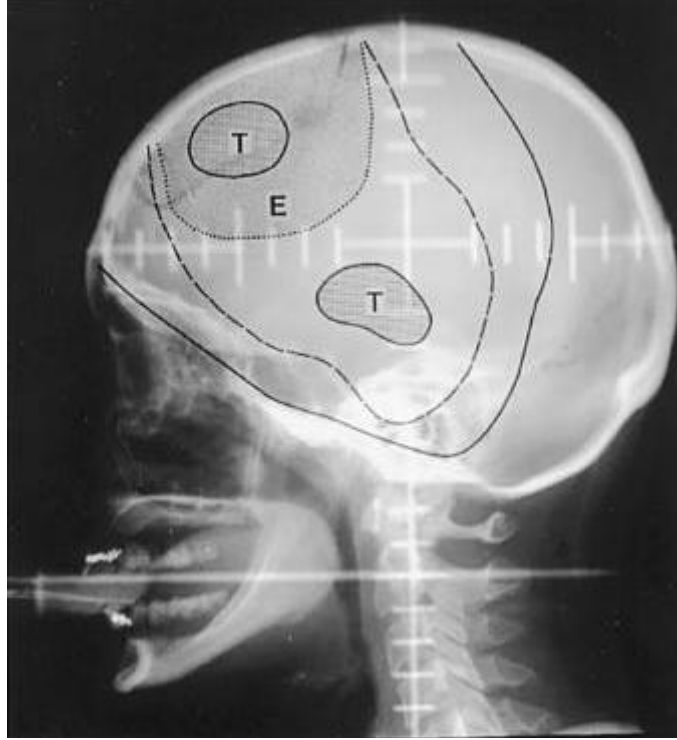
Radyoterapi beyin tümörlerinin tedavisinde santral rol oynamaktadır. Radyoterapi malign gliomaların tedavisinde en efektif cerrahi dışı yöntem olurken, low grade astrositomaların tedavisinde önemli rol oynamaktadır. Optimal radyasyon dozu, volüm ve fraksiyonasyon planı astrositomaların tedavisinde halen tartışılmaktadır. Genelde cerrahiye adjuvant postoperatif radyoterapi şeklinde uygulanır. Postoperatif radyoterapinin amacı tümörün lokal kontrolünü artırarak, lokal nüksün azaltılmasıdır. Intrakranial malign tümörler makroskopik olarak total çıkarılsalar bile gerçekte radikal eksizyonun mümkün olmadığı iyi bilinmektedir. Postoperatif radyoterapi mikroskopik rezidü tümörün sterilizasyonu için gereklidir. Cerrahinin herhangi bir sebeple yapılamadığı durumlarda radyoterapi primer tedavi modalitesi şeklinde +/- kemoterapi ile birlikte uygulanabilir. Ortabeyin, bulbus, pons, korpus kallozum, motor korteks, talamus, hipotalamus gibi cerrahi olarak ulaşılamayan bölgelerde yerleşen tümörlerde ve pineal bölge germ hücreli tümörleri gibi radyokürabl tümörlerde primer radyoterapi uygulanmaktadır.

Primer SSS tümörleri için güncel tedavi rejimleri, 25-30 fraksiyonda 50-60 Gy (1.8-2.0 Gy fraksiyonlarla) veya üç boyutlu konformal tedavi ile 64.8 Gy (1.8 Gy fraksiyonlarla) dozları içermektedir. Daha yüksek dozlar veren veya daha geniş fraksiyon büyüklüğü (fraksiyon başına 2 Gy'den büyük) kullanan tedavi şemaları, daha yüksek, geç SSS toksisite riski taşır. Doz değerlendirilmelerine ek olarak, yüksek dozda ışınlanacak normal beyin volümü minimize edilmelidir. Hiperfraksiyone ve akselere şemalar klinik çalışmalarla araştırılmış ancak net bir fayda göstermemişlerdir [15,16].

Radyoterapi Tekniği: Eksternal akustik meatuslar, bilateral olarak simetriktir; bunlar baştaki anatomik referans düzlemlerinin tanımlanmasına katılırlar (Reid'in taban çizgisi ve Franfort horizontal düzlemi, iki eksternal akustik meatusu ve bir anterior infraorbital ucu birleştiren noktalar). Simülasyonda işaretlenmedikçe, eksternal akustik meatusları, üzerindeki temporal kemik yapılarından dolayı, lateral projeksiyonlarda görmek güç olur. Ön kranial fossanın yan iki kısmı, orta kranial fossa zeminlerinin ön iki kısmı ve iki mandibular açı noktası, lateral yerleşimleri ile birlikte, uygun referans noktalarını temsil ederler. Bir lateral grafide, sella tursika merkez yerleşimlidir ve median telensefalon ile diensefalonun aşağı sınırını işaret eder.

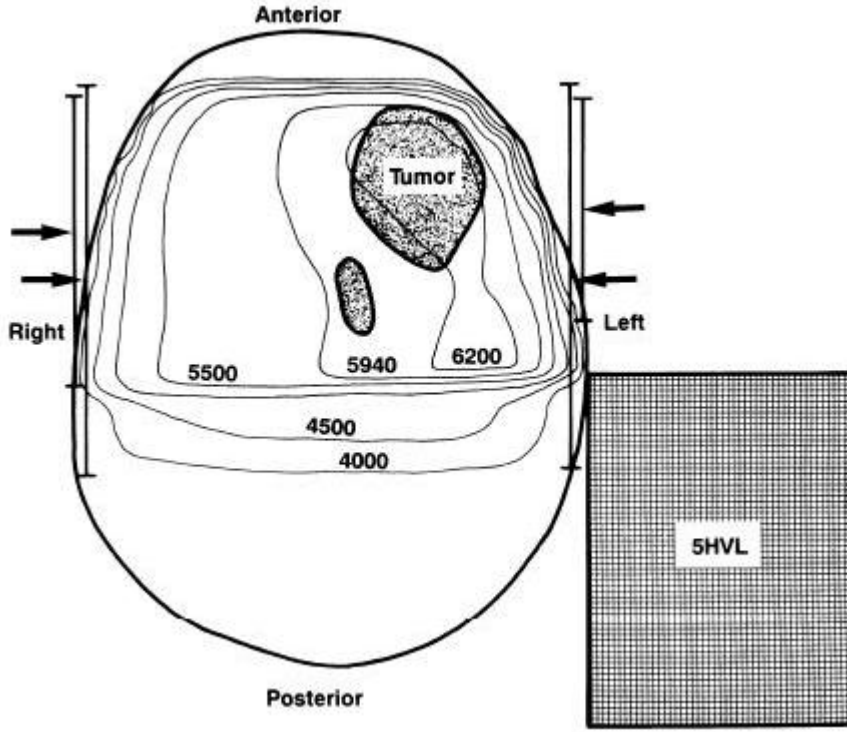
Kribriform plate, ön kranial fossanın en alt kısmı, tüm beyin ışınlama alanlarının alt sınırı için önemli bir referans noktasıdır.

Tedavi set-up'ında baş, major eksenleri, tedavi masası eksenine, gelen ışın eksenine paralel ve dik olacak şekilde pozisyonlandırılmalıdır. En yaygın hatalar, başın rotasyonu ve longitudinal aks deviasyonudur (baş bükülmesi). Baş pozisyonunun tekrarlanabilmesi fixter stereotaktik cihazı gibi (masaya fiske referans plaklı, plastik sargı kısmı ve ağızlığı olan) bir fiksasyon cihazı ile başarılabılır. Diğer cihazlar içerisinde, yine masaya fiske edilen termoplastik maskeler sayılabilir. Tüm beyin ışınlaması, her zaman kişiselleştirilmesi gereken karşılıklı paralel yan sahalardan uygulanır. Alt alan sınırı kribriform plate, orta kranial fossa ve foramen magnumun (ki bunların hepsi simülasyonda veya port lokalizasyon filmlerinde ayırt edilebilmelidir) 0.5-1 cm aşağısında olmalıdır. Ön sınır, diverjan ışının karşı taraf lensi dışarıda bırakması için, aynı taraf göz kapağının yaklaşık 3 cm arkasında olmalıdır.



Şekil.3: Çevre ödemi ile birlikte frontal ve talamik tümörü isaretleyen simulasyon filmi (Principal and Practice of Radiation Oncology, Third Edition .C.A PEREZ,LW BRADY).

Bilateral veya medial serebral hemisferik tümörleri en iyi karşılıklı paralel sahalarla tedavi edilirler. Eğer tümör asimetrik veya lateral yerleşimli ise, çift foton enerjilerinin (6MV ve 20MV) kombinasyonu, daha yüksek tümör dozları verirken, tutulmamış normal dokuya dozu azaltarak, daha iyi doz dağılımları sağlar. Lobun yalnızca ön kısımlarını saran frontal lezyonlar, ön ve yan izosantrik dik ışınlarla tedavi edilebilir. Doz dağılımı, ışınların ikisinden biri veya her ikisinde wedge ile optimize edilebilir.



Şekil.4: Doz dağılımını gösteren izodoz eğrileri (Principal and Practice of Radiatio Oncology, Third Edition .C.A PEREZ,LW BRADY).

Midcerebral tümörler (arka frontal veya ön parietal), en iyi, hepsi izosantrik ve wedge'li veya wedge'siz karşılıklı paralel ön arka ve lateral sahalarla tedavi edilirler. Arka parietal veya oksipital lezyonlar, doz homojenizasyonu için her biri uygun olarak wedge'lenmiş izosantrik arka ve yan alanlarla tedavi edilebilirler. Temporal lobun ucundaki lezyonlar, sagittal ışının lense etkilemeden geçebilmesi için, hasta çenesini göğsüne iyice dayayacak kadar esnek değil ise, yan sahalardan başka tedavi edilmesi güçtür. Bu durumda eklenen bir yan alan, kabul edilebilir bir lokal doz dağılımı ile sonuçlanabilir ki bu, karşılıklı paralel bir arka saha ile daha da iyileştirilebilir.

Kraniofarenjiomalar, hipofiz, optik sinir, hipotalamik ve beyin sapı tümörleri derin ve santral yerleşimlidirler. Büyüklüğüne bağlı olarak, izosantrik üç alan, dört alan, rotasyon veya ark rotasyon tedavi teknikleri ile tedavi edilebilirler. Sabit ışınlar, sella tursika ve etrafına yeterli doz homojenitesi verirler. Üç alan tekniği, karşılıklı paralel yan sahalar ve bir ön verteks sahasından oluşur. Yan sahalar, ön sahadan azalan anteroposterior doz değişimini kapatmak için wedge'lendirilebilir. Dört alan kutu tekniği (box), hem yan, hem de sagittal karşılıklı paralel sahaları kullanmaktadır. 360 derece rotasyon tekniği, sabitleme yeterli ise coğrafik kayıplardan kaçınmak için kullanılabilir. Ön yüzeyden daha kısa mesafeden dolayı, silindirik doz dağılımı arkada düz bir hale gelir. Ters uçlu ark rotasyon tekniği eliptik doz dağılımına imkan sağlar. Beyin sapı lezyonları, gözleri ışınlamayan, bir arka orta hat sahası ile kombine edilen, karşılıklı paralel yan sahalarla yeterli tedavi edilebilirler. Tek taraflı serebellar lezyonlarda gene, wedge'li arka ve yan alanlarla tedavi edilebilirler. Pineal lezyonlar, sıklıkla karşılıklı paralel yan sahalarla tedavi edilirler. Yüzeyel lezyonlar (süperior sagittal sinüs menenjiomları), ışınların normal beyine diverjansından sakınmak üzere, karşılıklı paralel izosantrik tanjansiyel alanlarla veya yarım ışın bloğu ile tedavi edilebilir.

Üç Boyutlu Konformal Işınlama: Üç boyutlu konformal tedavi, primer ve metastatik beyin tümörlerini tedavi etmek üzere giderek daha çok kullanılmaktadır. ICRU 50 numaralı bildirisi 3-boyutlu tedavi planlaması için kullanıldığı zaman, görünen tümör volümü, BT veya MR taramalarında kontrast tutan tümörü ve etrafındaki ödemi içermektedir. Klinik hedef volüm (CTV), histolojik grade bağlı olarak 1-3 cm ekler. Planlanan hedef volüm (PTV) 0.5 cm ekler. Tümör ve çevreleyen ödemi uygun sınırla (planlanan hedef volüm) kapsayan multipl planar veya nonkoplanar alanlar (minimum 5-6), bazen statik veya dinamik wedge'ler ve multileaf kolimasyonla 1.8 Gy fraksiyonlarda 60-64.8 Gy vermek üzere kullanılmaktadır. Tedavi volümü, % 95'lik izodoz volümü tarafından sarılmalıdır [15,16].

2.11.3. Histolojik Tipe Göre Tedavi

Anaplastik Astrositoma ve Glioblastoma (Malign Glioma): Anaplastik Astrositoma ve Glioblastomanın tedavisi birbirine benzemektedir. Bugünkü tedavi cerrahi rezeksiyondan sonra postoperatif radyoterapi ve seçilmiş olgularda kemoterapi ilavesidir. Postoperatif radyoterapi volümü peritümöral ödemin 2-3 cm. periferinden geçmelidir. Radyoterapi dozu 1.8-2 Gy günlük fraksiyonlarla total 60-64 Gy olmalıdır. Genel durumu bozuk ve sınırlı sağkalım beklenen

olgularda 10 fraksiyonda total 30 Gy uygulanabilir. Hiperfraksiyone ve akselere fraksiyone uygulamalarla sağkalımda uzama gözlenmemiştir. Prognoz oldukça kötüdür. Anaplastik astrositomlarda median sağkalım 1-2 yıl, glioblastomalarda yaklaşık 10 ay kadardır. Hasta yaşı, tümör gradi, lokalizasyonu, boyutu, semptomların süresi, performans statusu, cerrahi rezeksiyon boyutu, postoperatif rest tümör boyutu ve radyoterapi dozu prognozu etkileyen faktörlerdir.

Low Grade Astrositomalar (Diferansiye Astrositomalar): Diferansiye astrositomaların çoğu cerrahi rezeksiyonla tedavi edilir. Piloitik astrositomaların çoğu cerrahi ile tam rezeke edilebilmektedirler. Bu durumda adjuvan bir tedaviye gerek kalmamaktadır. Bu tümörlerin inkomplet rezeksiyonunda ise postop radyoterapi tartışmalıdır. Non pilositik astrositomaların çoğunda cerrahinin yanısıra postop 50-54 Gy radyoterapi önerilmektedir. Cerrahi uygulanması mümkün olmayan olgularda primer radyoterapi dozu 56-60 Gy olmalıdır. Diferansiye astrositomlar nüks ettiğinde reoperasyon düşünülmelidir, mümkün olmuyorsa ikinci seri radyoterapi veya kemoterapi uygulanmalıdır.

Oligodendrogliom: Oligodendrogliom ve mikst oligoastrositom tedavisi low grade astrositomalara benzemektedir. Semptomatik ve inkomplet rezeke edilen tümörlerde 50-55 Gy postoperatif adjuvan radyoterapi önerilmektedir. Anaplastik oligodendrogliom low grade astrositomalara göre oldukça agresif seyretmekle birlikte glioblastomalarla karşılaştırıldığında daha iyidir. Maksimal cerrahiyi takiben primer tümör volümüne 2-3 cm marjinle 33 fraksiyonda 60 Gy postoperatif radyoterapi önerilmektedir. Spinal ekim yüksek gradeli tümörlerde bile çok ender olduğundan profilaktik spinal radyoterapi gerekmemektedir. Oligodendroglioma kemosenstiftir. Rekürrent lezyonlarda CCNU ve PCV ye yüksek yanıt oranları gözlenmiştir.

Beyin Sapi Gliomaları: Beyin sapi neoplazmlarının çoğu yüksek grade'li astrositomalardır, kalanlar düşük grade'li astrositoma veya ependimoma olarak teşhis edilir. Yüksek morbidite ve mortalite nedeni ile biyopsi konfirmasyonu çok zor olmaktadır. Tanı genelde CT ve MRI ile konulmaktadır. Ponstan kaynaklanan intrinsik diffüz beyin kökü lezyonları genelde yüksek grade'li astrositom olup gençlerde daha sık görülmekte ve hızla semptom vermektedirler. Orta beyin ve talamustaki lezyonlar ise genelde düşük grade'li olarak teşhis edilmektedir. Fokal lezyon içinde intens homojen büyüme yüksek grade'li astrositomalardan ziyade juvenil pilositik astrositomayı düşündürmelidir. Norolojik semptomları stabilize etmek için kortikosteroidler bazende acil şant cerrahisi gerekmektedir. Beyin sapi gliomalarında cerrahinin rolü sınırlıdır. Ana

tedavi modalitesi radyoterapidir. Diffüz lezyonlar için diensefalondan C-2 vertebraya kadar tüm beyin sapının tedavi alanı içine alınması önerilmektedir. Serebellar ekstansiyon 2-3 cm lik marjinle alınmalıdır. Fokal lezyonların çoğu 2-3 cm lik marjinle daha küçük alandan tedavi edilebilirler. Radyasyon dozu olarak 1.8-2 Gy'lık günlük fraksiyonlarla total 50-60 Gy önerilmektedir. Beyin sapı gliomalarının çoğu ışınlanan volüm içinde nüks ettiğinden dolayı doz mümkün olduğunca yüksek tutulmalıdır.

Ependimoma: Ependimomalar beyin ve spinal kordun herhangi bir yerinden veya ventriküllerin distalinden yada yakın proksimalinden kaynaklanabilir. Miksopapiller ve subependimal varyantları daha yavaş seyirli davranabilir. Ependimomaların malign varyantı olarak malign ependimoma ve anaplastik ependimoma tanımlanmıştır. BOS disseminasyonu ile karakterize ependimoblastoma, ependimomanın kötü diferansiye embriyonal varyantıdır ve PNET varyantı olduğuna inanılır. Semtomatik kitle ve hidrosefali için BOS diversiyonu ve kortikosteroid başlanması gerekmektedir. BOS disseminasyonu riskinin azaltılması ve sağkalıma katkısı nedeniyle tümörün total eksizyonu adjuvant tedaviden önce başarılmaya çalışılmalıdır. Komplet rezeke edilmiş düşük grade'li, noninvazif seçilmiş olgularda yalnızca cerrahi yeterli olabilmektedir. Düşük grade'li tümörlerde relaps primer bölgede bekleneneğinden parsiyel beyin radyoterapisi önerilmektedir. Parsiyel rezeke edilen infiltratif tümörlerde postoperatif radyoterapi mutlaka yapılmalıdır. Yüksek grade'li supratentorial tümörlerde spinal ekilme insidansı düşük olduğundan sadece kranial radyoterapi önerilmektedir. Yüksek grade'li infratentorial tümörlerde spinal ekilme insidansı yüksek olduğundan kraniospinal radyoterapi önerilmektedir. Nöroaksiyal yayılımı veya yüksek BOS disseminasyonu riski olan hastalara kraniospinal 36-40 Gy radyoterapi yapılırken gross hastalık veya primer tümör bölgesinde doz 50-54 Gy'e tamamlanmalıdır. Kraniospinal radyoterapi gerekmeyen olgularda radyoterapi volümü preoperatif tümör volümünü 2 cm marjinle geçecek şekilde belirlenmeli ve 50-55 Gy doza çıkılmalıdır.

Medulloblastoma ve Primitif Nöroektodermal Tümör (PNET): Medulloblastoma erişkinde az rastlanan posterior fossa tümörüdür. BOS disseminasyonu pozitif sitoloji veya makroskopik subaraknoidal ekim olarak tesbit edilebilir. BOS disseminasyon insidansı tanı anında % 10-15 civarında olmakla birlikte rekürrent veya metastatik hastalıkta % 50 oranında tespit edilmektedir. Özellikle kemik ve lenf noduna olmak üzere sistemik metastaz insidansı yaklaşık % 5 kadardır. Lokal ekstensif tümör (beyin sapı veya 4. ventriküle yayılan)' ler daha

düşük sağkalımla birlikte. Total ve totale yakın rezeksiyon yapılan hastalar subtotal rezeksiyon ve biyopsi yapılan hastalara göre daha iyi prognoza sahiptir. Medulloblastoma dışındaki PNET' li hastaların daha kötü prognoza sahip olduğuna inanılmaktadır. Artmış kafa içi basıncı ve hidrosefali için BOS diversiyonu ve kortikosteroid başlanması gerekmektedir. Cerrahi olarak gross total ve totale yakın rezeksiyon tercih edilir ancak beyin sapına invazyon komplet rezeksiyonu zorlaştırmaktadır. Cerrahi ve postoperatif megavoltaj radyoterapi prognostik önemi olan tek primer tedavi modalitesidir. Postoperatif radyoterapi medulloblastomalı hemen tüm olgulara önerilir. Elektif tedavi tüm kraniospinal aksis ve primer lezyona boost biçimindedir. Önerilen radyoterapi dozu tüm subaraknoid alana 30-40 Gy ve posterior fossaya total 50-55 olacak şekilde boost dozudur. Kranial ve kraniospinal radyoterapi yerine kemoterapi uygulanan çalışmalar başarısız olmuştur.

Primer SSS Lenfomaları : AIDS' li hastaların artması nedeniyle primer SSS lenfomaları daha sık görülmeye başlanmıştır. Genelde B hücreli lenfoma şeklindedir. Working Formulation' a göre histolojik olarak çoğu orta ve yüksek grade'lidir. Tanı için stereotaktik biyopsi gereklidir. Evreleme için oküler tutulum, BOS sitolojisi, kan sayımı, EBV ve HIV serolojisi, ve kontrastlı BT / MRI değerlendirilmesi yapılmalıdır. SSS lenfomalarında sistemik yayılım nadiren görülür. Cerrahi rezeksiyonun genişliği sağkalımla korele değildir. Kortikosteroidlerle tedavi birçok olguda semptomların dramatik olarak gerilemesine neden olabilir ancak bu yanıt geçicidir. Nonimmunsuprese hastalarda tüm beyine 40-50 Gy +/- primer tümör volümüne 60-65 Gy radyoterapi önerilmektedir. Total beyin volümü posterior orbitayı içine almalıdır. Oküler tutulumu olan hastalarda tüm göz 30-40 Gy ışınlanır, bu dozdan sonra anterior çember ve lakrimal gland korunur. BOS tutulumu olan hastalarda kraniospinal radyoterapi yapılabilir ancak intratekal kemoterapi aynı etkiyi sağlarken daha az toksiktir. İmmunsuprese hastalarda radyasyon dozu ve planlamasının modifiye edilmesi gerekmektedir. Yüksek relaps oranı nedeniyle kombine kemoterapinin radyoterapiye ilavesi gerekli görülmektedir. Kranial radyoterapi ve intravenöz ara-C' yi takiben intratekal ve intravenöz metotreksat uygulaması ile iyi sonuçlar elde edilmiştir.

Meningioma: Serebral konveksite, falks serebri, tentorium serebri, serebellopontin açığı ve sfenoid sırtından kaynaklanabilir. Tipik olarak lokal kontrol problemi olarak karşımıza çıkar. Özellikle rekürrent tümörlerde malign farklılaşma ve invazif büyüme ve agresif davranışa nadiren rastlanır. En önemli prognostik faktörler tümör lokalizasyonu , cerrahi rezeksiyonun genişliği ve tümörün histopatolojik özelliğidir. Bening menenjiomlarda komplet cerrahi rezeksiyon tedavi

seçeneğidir. Kavernöz sinus , serebellopontin açığı, ve kafa tabanı menenjiomlarında önemli morbidite nedeniyle komplet rezeksiyon zor olmaktadır. Bu grup hastalarda konservatif subtotal rezeksiyonu takiben postoperatif radyoterapi uygulanması, agresif kafa tabanı rezeksiyonuna göre azalmış morbidite yanısıra daha iyi lokal kontrol sağlamaktadır. Subtotal eksize edilmiş, anrezektabl veya rekürrent benign menenjiomalarda postoperatif radyoterapi dozu konvansiyonel fraksiyonda 50-54 Gy dir. Hedef volüm CT veya MRI imajına göre 2 cm marj bırakılarak belirlenir. Kafa tabanı menenjiomalarında volüm daha geniş tutulmalıdır. Malign menenjiomaların tümüne maksimal rezeksiyondan sonra postoperatif radyoterapi yapılmalıdır. Malign menenjiomada hedef volüm daha geniş (3 cm marjinle) belirlenmelidir. Önerilen doz konvansiyonel fraksiyonda 60 Gy olmaktadır.

Kraniofaringioma: Suprasellar bölgenin benign neoplasmıdır. Çocuklarda sık olup erişkinde nadiren rastlanır. Erken dönemde tipik olarak vizüel semptomlarla ortaya çıkar. CT ve MRI’ da kistik yapıda ve duvarında kalsifikasyonla görülür. Komplet cerrahi rezeksiyon uzun dönem lokal kontrol ve kür ile sonuçlanır. Bazı tümörler komplet rezeksiyona rağmen nüks edebilir. Parsiyel rezeksiyon veya kist aspirasyonu lokal kompresif semptomları hızla geriletir fakat çoğunda tümör progresyonu ile birlikte dir. Sınırlı cerrahi prosedürle radyoterapi kombinasyonu agresif rezeksiyonun potansiyel morbiditesini minimize eder. Tipik radyasyon dozu konvansiyonel fraksiyonda preoperatif tümör volümüne 1-1.5 cm marjinle total 50-54 Gy’ dir.

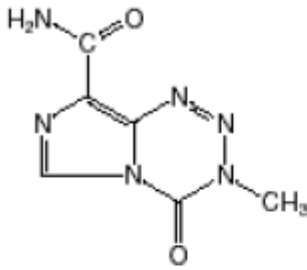
2.11.4. Kemoterapi

Bazı konvansiyonel kemoterapi ajanlarının beyin dokusuna penetrasyonu yetersizdir, bazı ilaçlar ise kan beyin bariyerini geçebilirken, parankim içine geçemezler. Yeterli ilaç geçişi sağlansa da çoğu SSS tümörü kemoterapötik ilaçlara dirençlidir. Alkilleyici ilaçlarla ilgili geniş çalışmalar vardır, nitrozürelerle ilgili çalışmalar sürmektedir, BCNU (Carmustine) ve CCNU (Lomustine) ile ilgili erken çalışmalar sürmektedir. Bu ilaçlar kan beyin bariyerini geçer, fakat kümülatif myelotoksisite ve doz ilişkili pulmoner fibrozis nedeniyle uzun süreli kullanımları zordur. Hastaların %15-40’ ında yanıt alınmasına karşın, sağkalım etkisi ılımlıdır. Prokarbazin de benzer etkilere sahiptir, ancak daha iyi tolere edilir. Cisplatin ve karboplatin tek başına yada kombine rejimlerde kullanılabilirler. Yanıt oranları diğer alkilleyici ajanlar gibi ılımlıdır ancak sağkalıma etkileri açık değildir. Topoizomeraz I (irinotecan), topoizomeraz II (etoposide) inhibitörleri sadece ılımlı aktivite göstermiştir. Taxanların (paklitaksel gibi) tek başlarına

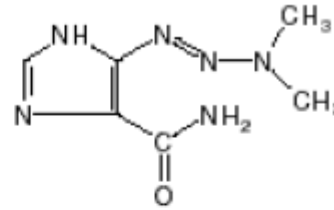
aktiviteleri gösterilememiştir. Son bulunan ilaç olan Temozolomide oral olarak alınır, biyoyararlanımı mükemmeldir, iyi toksisite profiline sahiptir ve bazı glial tümörlerde sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir. Kombinasyon rejimlerinin, BCNU ve temozolomide gibi daha etkili olduğu gösterilememiştir. Bu hayal kırıcı sonuçların nedeni muhtemelen üst üste binen myelotoksisite riskinin azaltılması için doz redüksiyonu yapılması olabileceği düşünülmektedir.

Temozolomid:

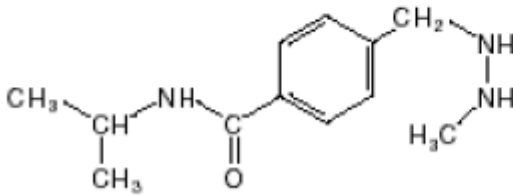
Temozolomid'in moleküler etki mekanizması, anti-neoplazik aktivitesi ve kendisine karşı gelişen tümör direncinin biyokimyasal mekanizmaları kapsamlı olarak incelenmiştir. Bir ön-ilaç olan temozolomid ikinci jenerasyon tek-fonksiyonlu bir alkilleyici ajandır. İlk kez 1984'te Stevens ve arkadaşları tarafından, bir modifiye imidazotetrazinonlar serisi içinde sentezlenmiştir. Bu bileşik sınıfını tanımlayan özellik, yan yana bağlı üç nitrojen atomu içeren bir tetrazinon halka sistemiyle birleşen bir imidazol halkasıdır (Şekil.5). Kimyasal olarak dakarbazin ile bağıntılıdır ve deney evresinde bir anti-kanser ilaç olan mitozolomidin 3-metil türevidir [33].



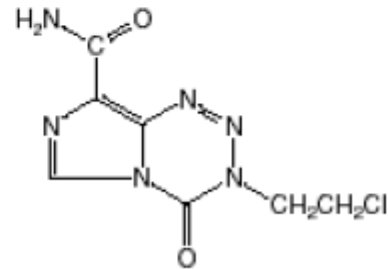
Temozolomid



Dakarbazin



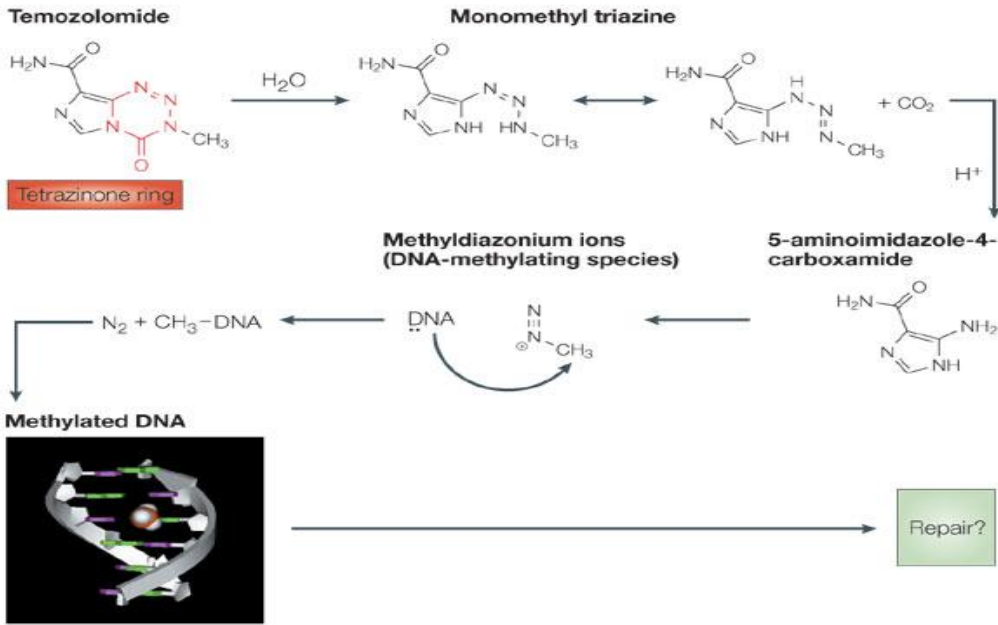
Prokarbazin



Mitozolomid

Şekil.5: Temozolomid ve diğer imidazotetrazinon moleküllerinin yapısı [33].

Bir imidazotetrazine derivativesi olan temozolomid, nötral pH’da aktif ilaç monomethyl 5-triazeno imidazole carboxamide (MTIC)’e hidrolize olarak dönüşür. Kanda ya da dokularda pH 7’de (fizyolojik pH) spontan olarak MTIC’ye hidrolize olur . MTIC ise hemen 5- aminoimidazol-4- karboksamid (AIC)’e (inaktif metabolit) ve ileri derecede reaktif metildiazonyum iyonuna parçalanır (Şekil.6). Metildiazonyum aktif bir metilleyici ajandır.



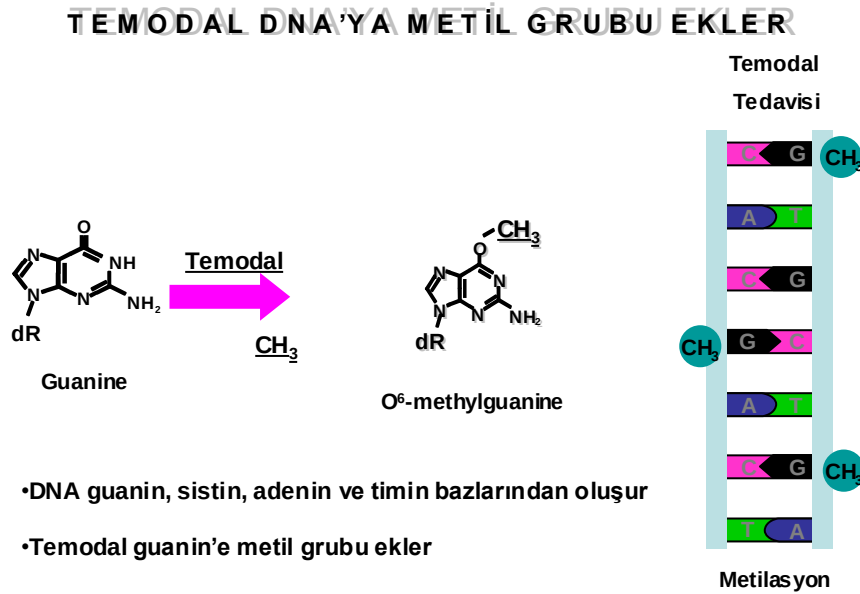
Nature Reviews | Cancer

Şekil.6: Temozolomidin aktif forma dönüşümü ve etkinliği.

Gerek *invivo* [34,35], gerekse *invitro* [36,37,38] klinik öncesi çalışmalarda, temozolomid’in çok çeşitli tümör tiplerine karşı etkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle ilgi çeken bir yönü, malign glioma ya da malign melanoma hastalarındaki klinik etkinliği ve sağlığa ilişkin yaşam kalitesini artırma yetisidir. Temozolomid sitotoksitesi, genomik DNA’da O6 pozisyonunda bulunan guaninlerin metilasyonuna bağlıdır [40]. Temodal tarafından metillenmiş O6-metil guanin, normalde sitozin ile eşleşmesi gerekirken, defektif olduğu için timin ile ölümcül bir çapraz bağ oluşturur.

Guaninler, oluşturulan toplam DNA-ürününün yalnızca %5’ni oluşturmaktadır (Şekil.7) [53]. Gerçekten de, yüksek düzeylerde DNA onarım enzimi O6-metilguanin-DNA metiltransferaz (MGMT) eksprese eden hücre dizileri ve ksenograftlar, temozolomid temasına

karşı direnç gösterirler (78-84). MGMT tarafından onarılamayan mutagenik lezyonlar, yanlış-eşleşme onarım (MMR) enzimleri tarafından tanınırlar ve bu enzimler, yavru DNA ipliğindeki timin bazını eksizye ederek, O6-metilguanin:timin baz çiftleri arasındaki yanlış eşleşmeyi onarırlar. Bununla birlikte O6-metilguanin lezyonu dokunulmadan bırakılırsa, timin her defasında yeniden yanlış eşleşir. MMR proteinlerinin girişimleri başarısız olur, ve aralıksız enzimatik sikluslar, sonunda yavru DNA ipliğinde kopmalara ve kalıcı kırılmalara yol açar. Hücre, bunun sonucunda, apoptoza uğramadan önce G2/M evre geçişinde durdurulur [47]. Bu nedenle diğer alkilleyici ajanlar gibi temozolomid de, geniş bir hücre topluluğu aktif olarak bölünme durumundaysa, daha büyük bir anti-tümör etki gösterebilir.



Şekil.7: Temozolomid (Temodal)'in guanin bazını metilasyonu.

- Temozolomid'e karşı dirençten, 3 temel DNA onarım mekanizması sorumludur;
- 1- İntraselüler O6-metilguanin-DNA metiltransferaz (MGMT) düzeyinde artış,
 - 2- Yanlış - eşleşme onarım (MMR) süreçlerinin yoksunluğu,
 - 3- Poli (ADP) riboz polimeraz yolunun aktivasyonudur.

MGMT enzim aktivitesi, hücre savunmasının en önemli mekanizmasını temsil eder. MGMT'nin iç yapısındaki bir sistin kalıntısı, O6-guanin'in metil lezyonuyla (metildiazonyum katyonu tarafından oluşturulan) geri-dönüşümsüz bir kovalent bağ yapar; bu reaksiyon, enzim

inaktivasyonu pahasına, lezyona neden olan bir-karbonlu birimi DNA bazından uzaklaştıran bir reaksiyondur [44].

Temozolomid'in sitotoksitesi, O6-metilguanin oluşum hızı ile onarım hızı arasındaki dengeye bağlıdır. Denge noktasını, hücre içi temozolomid konsantrasyonları ve MGMT düzeyleri belirler. Böylelikle, düşük MGMT düzeylerine sahip hücrelerin çoğu temozolomide karşı duyarlı, yüksek MGMT düzeylerinin bulunduğu hücreler ise tedaviye sıklıkla refrakterdir [39,40,41,42,43].

İkinci direnç mekanizması MMR proteinlerini ilgilendirmektedir [45,46,47,48,49]. Defektif bir MMR'nin, temozolomid ile indüklenen apoptoza karşı direnç sağladığı gösterilmiştir [50].

Üçüncü direnç mekanizmasında, nükleotid eksizyonu ile onarım yolu yer alır. Temozolomid indüksiyonu ile oluşan N7-metilguanin ve N3-metiladenin ürünleri, eksizyonla onarım proteini olan poli(ADP)-riboz polimeraz (PADPRP) yokluğunda, DNA zincir oluşumunun sonlanmasına neden olurlar [51]. Temozolomid'in PADPRP yolunu aktive ettiği gösterilmiştir, ve ADPRP inhibitörleri de temozolomid sitotoksitesini potansiyalize eder [51,52]. Bununla birlikte N7-metilguanin ve O3-metiladenin lezyonlarının sitotoksiteleri bilinmemekte ve eksizyonla onarım yolunun, MGMT ve MMR yollarından daha az önem taşıdığı kabul edilmektedir [53].

Özet olarak, temozolomide karşı primer direnç, yüksek MGMT düzeyleri ile doğrudan bağıntılıdır; ama MGMT yoksunluğu olan hücrelerde, MMR proteinlerinin düşük düzeylerde olması ya da hiç bulunmaması, direncin ortaya çıkmasında önem kazanır. Gerçekten de, bazı temozolomid araştırmalarında, tedaviye hangi hastaların olumlu yanıt verebileceğini önceden haber verebilecek biyomoleküler belirteçlerin tanımlanmasına çalışılmıştır [43,54,55].

Temozolomid'in biyoyararlanımı % 100'e yakındır ve kan beyin bariyerini kolayca geçerek, plazmada gözlenenin yaklaşık % 40'ı düzeylerinde merkezi sinir sistemi konsantrasyonuna ulaşır [56,57]. Bu durum esas olarak ajanın asitler karşısında stabil olması ve lipofilik özelliğine bağlıdır [58]. Plazma yarı ömrü yaklaşık 1.8 saattir [58]. Eliminasyon esas olarak böbreklerde gerçekleşir. Oral uygulamayı takiben dozun ortalama % 5-10'u 24 saat içinde idrarla değişmeden ve geriye kalanı ise 5- aminoimidazol-4- karboksamid veya tayin edilemeyen polar metabolitler şeklinde atılır.

Temozolomid ve radyasyonun etkisi ilk kez, birbirinden ayrı iki hücre dizisinde araştırılmıştır [59]. U373 hücre dizisi, düşük düzeylerde O6-metilguanin-DNA metiltransferaz

(MGMT) onarım enzimi eksprese eden bir glioblastoma hücre dizisidir. Mavi kolorektal hücre dizisi ise MGMT açısından zengindir. Düşük düzeyde MGMT ekspresyonu gösteren glioma hücre dizisi, temozolomid'e duyarlık göstermiştir. Yüksek düzeylerde MGMT ekspresyonu gösteren kolon hücre dizisi ise daha dirençli olmuştur. Bu nokta, malign gliomaları olan hastalarda MGMT'nin temozolomid direncine katkıda bulunabildiği şeklindeki gözlemle uyumludur. Her iki hücre dizisi de radyasyona benzer duyarlık göstermiştir.

Temozolomid'e duyarlı glioma hücre dizisinde, 5 M ya da 10 M temozolomid ile birlikte 1 Gy ya da 2 Gy'lik tek bir radyasyon uygulandığında aditif bir büyüme inhibisyonu görülmüştür. Kolon karsinoması hücre dizisinde, kombine haldeki radyasyon ve temozolomid'in etkileri, ancak MGMT'nin O6-benzil-guaninle inhibe edilmesinden sonra aditif olmuştur. Glioma hücrelerinde temozolomid ile sağlanan radyasyon etkisi artışı, bütünsel olarak 2-3 kat arasındadır; bu durum, temozolomid ve RT'nin eş zamanlı aralıksız kullanımı için gerekçe oluşturmaktadır.

Van Rijn ve ark. [36] iki glioma hücre dizisinde fraksiyone radyoterapi ile eş zamanlı temozolomid'in etkinliğini araştırmışlardır. Fraksiyone radyoterapi ile eş zamanlı temozolomid'in uygulanması sitotoksik etkilerin artmasına sebep olmuştur. Glioma hücrelerinde temozolomid ile sağlanan radyasyon etkisi artışı yeni tanı konulmuş GBM'li hastalar için kemoradyoterapi kullanımının tüm kriterlerini karşılamaktadır [60]: temozolomid radyoterapi alanı dışındaki mikroskopik hastalığı yok etmektedir; temozolomid radyasyonun etkilerini artırmaktadır; her iki tedavi modalitesi de farklı toksisite profillerine sahiptir; temozolomid düşük MGMT düzeylerine sahip glioma hücrelerine selektif olarak etki göstermektedir [39].

Tolerabilite: Temozolomid tedavisi ile birlikte en sık görülen yan etkiler, sitotoksik etki mekanizmasından kaynaklanan bu ilaç sınıfına özgü yan etkilerdir. Hafif ile orta derecede kemik iliği baskılanması (nötropeni ve trombositopeni), temozolomid'in primer doz sınırlayıcı yan etkisidir [58,61]. Ortak Toksisite Kriterleri grade I miyelosupresyon tipik olarak ilk temozolomid dozundan sonraki 21. ila 28. günlerde görülür ve planlanan ilk uygulamada dozun azaltılmasıyla kontrol altına alınabilir [62,63]. Klinik çalışmalarda standart temozolomid dozlarıyla en sık görülen hematolojik olmayan yan etkiler hafif ila orta şiddette bulantı ve kusmadır; bunların ikisinde profilaktik ve/veya terapötik antiemetik terapiyle hafifletilebilir. Temozolomid'in tolerabilitesi, prokarbazin ve dakarbazininkine benzer nitelikte bulunmuştur [55,67].

3. MATERİYAL VE METOD

3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışmada, Mart 2004 - Şubat 2007 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi bölümüne başvurmuş, postoperatif histopatolojik tanısı glioblastoma multiforme olan hastalarda, temozolomid ve enoksaparinin radyoterapiye katkısı değerlendirilmiştir.

Çalışma sırasında uygulanan tedavi protokolüne hasta seçilirken kullanılan kriterler:

- Hasta ve/veya yakınlarının tedaviye onay vermesi,
- Histopatolojik olarak gösterilmiş glioblastoma multiforme,
- 18 yaş üzeri olmak,
- ECOG 0-3 performans durumu,
- Daha önce kemoterapi almamış olmak,
- Başka bir primer malignite olmaması.
- Laboratuar bulguları:
 - Hematolojik (nötrofil sayısı $>1500/\text{mm}^3$; trombosit sayısı $>100.000/\text{mm}^3$; Hb $>9.0\text{gr/dl}$),
 - Pıhtılaşma (PTZ ve INR laboratuar normal sınırlarında),
 - Böbrek fonksiyonu (BUN ve kreatinin normal seviyede),
 - Karaciğer fonksiyonu (ALT, AST, ALP ve Total Bilirubin normal seviyede).
- Kanama riski açısından:
 - Aktif ülser yok,
 - Hemorajik felç hikayesi yok,
 - Pıhtılaşma bozukluğu hikayesi yok,
 - Son 3 hafta içinde geçirilmiş büyük operasyon olmaması.

Tedaviye başlanmadan önce protokole alınan tüm hastalarda:

1-Anamnez bilgileri sorgulandı:

- Özgeçmişte: sigara hikayesi,
eşlik eden hastalık,
aile hikayesi,
sürekli kullandığı ilaç,
bitkisel ilaç kullanımı.

2-Fizik (Eastern Cooperative Oncology Group Performans Statüsü = ECOG-PS değeriendirilmesi)
ve nörolojik (Nörolojik Fonksiyon Durumu = NFC) muayeneleri yapıldı.

3-Operasyona ait ayrıntılı bilgi alındı.

4-Laboratuvar incelemeleri yapıldı:

- Tam kan sayımı
- Rutin biokimya
- PTZ/INR

5-Radyolojik incelemede; preoperatif ve postoperatif kontrastlı kranial magnetik rezonans görüntüleme bulguları değeriendirildi.

Yapılan incelemeler sonunda protokole uygun 16'sı kemoterapi, 17'si kontrol grubu olmak üzere toplam 33 hasta tedaviye alınmış olup, çalışma verileri son hastanın da öldüğü 16.02.09 tarihinden sonra değeriendirmeye alınmıştır.

ECOG- EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP PERFORMANS STATÜSÜ (PS)

0. Normal.

1. Semptom var, ama ayakta.
2. Zamanının yarısından azını yatakta geçiriyor.
3. Zamanının yarısından fazlasını yatakta geçiriyor.
4. Yatağı bağımlı.

NÖROLOJİK FONKSİYON DURUMU (NFC)

1. Normal veya hafif nörolojik bulgular var.
2. Nörolojik bulgular orta şiddette , evde kendine bakabilir, bazen yardım gerekebilir.
3. Önemli nörolojik bulgular var, hastane ve tıbbi bakıma muhtaç.
4. Çok ciddi nörolojik ve fizik bozukluklar var, hastanede yoğun bakım altında (koma dahil).

3.2. Tedavi Şeması

Protokole uygun olarak hasta seçimi yapıldıktan sonra, hastalar iki gruba ayrılmıştır:

- 1-Kontrol grubu: Postoperatif olarak sadece radyoterapi alanlar.
- 2-Kemoterapi grubu: Postoperatif radyoterapi ile eş zamanlı temozolomid ve enoksaparin alıp, sonrasında altı kür daha temozolomid tedavisine devam edenler.

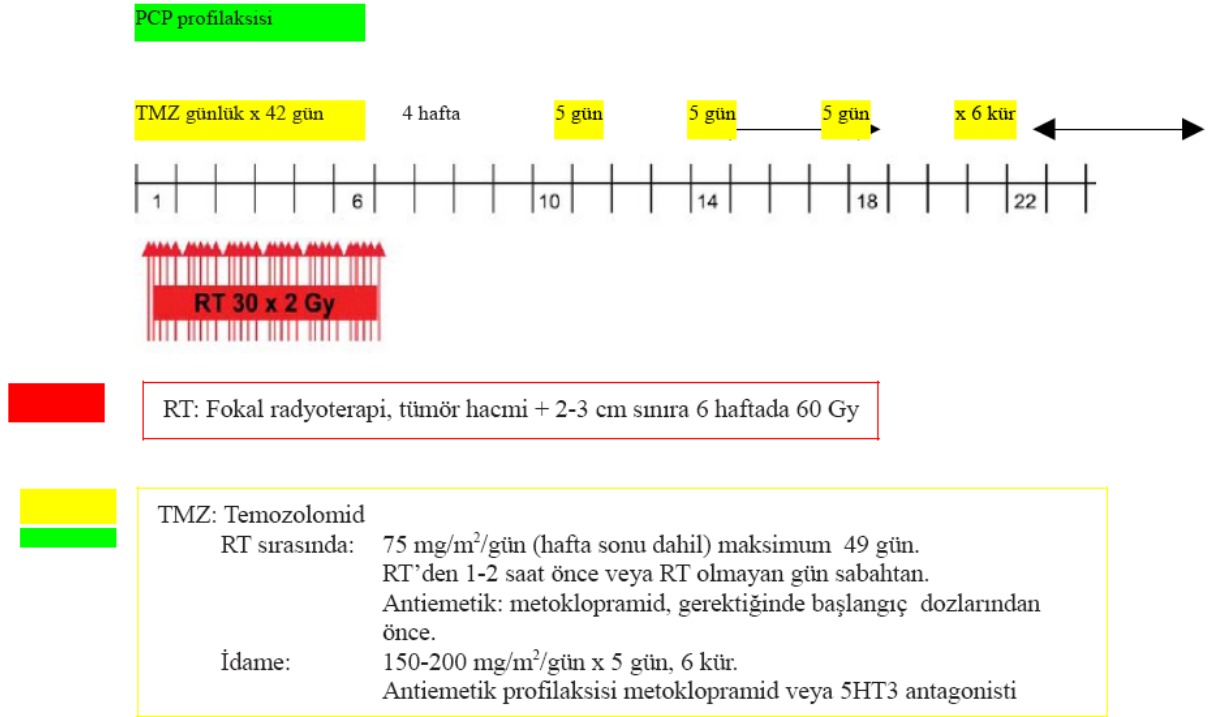
Radyoterapi: Tüm hastalarda; günde tek fraksiyonda 2 Gy olmak üzere haftada beş gün (pazartesten cumaya) konvansiyonel fraksiyone eksternal radyoterapi yapılmış olup, total 60 Gy'lık doz 30 fraksiyonda ve 6 haftada uygulanmıştır. Her hastada özel termoplastik maske kullanılarak immobilizasyon sağlanmıştır. Simülasyonda Nucletron marka Simulix Oldef HP model simülatör cihazı kullanılarak konvansiyonel simülasyon yapılmıştır. Hasta tedavisinde General Elektrik marka Alcyon II model Co60 radyoaktif kaynaklı teleterapi cihazı veya General Elektrik marka Satürn 43 F model lineer hızlandırıcı ile 6 MV foton kullanılmıştır. Hedef hacim saptaması yapılırken preoperatif kranial MRI görüntüleri referans alınarak, kontrastlanan tümör ve çevresel ödemi kapsayan volüme 2-3 cm'lik güvenlik marjı verilerek tedavi alanı oluşturuldu. Karşılıklı paralel iki yan alanlar kullanılarak izosentrik teknikle ışınlama yapıldı.

Kemoterapi: Radyoterapi süresince tüm hastalarda anti-ödem tedavi olarak dexametazon 16 mg/gün dozunda başlanıp, birinci haftadan sonra tedavi alanının büyüklüğüne ve hastanın semptom durumuna göre doz mümkün olan en az seviyede ayarlandı. Yine tüm hastalarda antiepileptik tedavi olarak Epdantoin tablet günde üç kez kullanıldı.

Kemoradyoterapi alan hastalarda Temozolomid 75 mg/m²/gün dozunda radyoterapi süresi boyunca hafta sonu dahil olmak üzere her gün (toplam 49 günü aşmamak kaydıyla) ve sonrasında 28 gün ara verilerek 5 gün, ilk kürde 150 mg/m²/gün, sonraki kürlerde 200 mg/m²/gün dozunda 28 günde bir tekrar edilerek 6 siklus daha uygulandı. Emezis kontrolü

amacıyla temozolomidden bir saat önce 1 kapsül/tablet Tropisetron veya Granisetron kullanılıp sonrasında Metoclopramid tablet ile devam edildi. Kemoradyoterapi sırasında tüm hastalara Pneumocystis carini pnömöni (PCP)'si için profilaksi yapıldı (Şekil.8).

Tüm kemoradyoterapi alan hastalarda antitümör etkinliğini değerlendirmek ve derin ven trombozu profilaksisi ve/veya tedavisi amacıyla Enoksaparin 40mg cilt altı radyoterapinin birinci günü ile başlanıp son gününe kadar devam edilecek şekilde (hafta sonları da dahil) kullanılırken, klinik olarak derin ven trombozu olanlarda ise profilaktik dozlarda ömür boyu devam edildi.



Şekil.8: Radyoterapi ile eş zamanlı temozolomid tedavisinin şematize edilmiş görünümü.

3.3. İzlem

Tüm hastalar radyoterapi süresince her şikayetleri olduğunda görülmüş olup, şikayetleri olmasa da haftada bir kontrol muayenesi ile izlenmiştir. Kontrol muayenesinde rutin fizik ve nörolojik muayene yapılarak tedavi toksisitesi ile tedavi cevabı değerlendirmesi yapılmıştır. Ayrıca kemoterapi alan hastalarda; haftalık hemogram, PTZ, INR takipleri yapıp, gerektiğinde de biokimya ve diğer laboratuvar tetkikleri istenerek kemoterapi toksisitesi kontrol edilmiştir.

Kemoterapi almayan hastalarda radyoterapiden sonraki birinci ayda kranial MRI görüntülemesi ve hasta kliniği ile tedavi cevabı değerlendirilmiş olup, takipte semptomsuz oldukları sürece her 3 ayda bir aynı izleme devam edilmiştir. Kemoterapi alan grupta ise hastalar her ay klinik olarak değerlendirilirken, radyoterapiden sonraki 1. 3. ve 5. aylarda kranial MRI ile radyolojik değerlendirme yapılmıştır. Kemoterapileri tamamlandıktan sonra da her 3 ayda bir klinik ve radyolojik değerlendirme ile izleme devam edilmiştir. Yanıt kriterleri radyolojik kranial MRI görüntüleme incelemelerinin sonuçları ile birlikte klinik yanıt göz önüne alınarak ve ABD Medikal Araştırma Konseyi'nin nörolojik skalasına [64] ve kortikosteroid ihtiyacına göre değerlendirilmiştir. Daha sonra yanıtlar dört kategoride toplanmıştır [65]:

- 1) Tam yanıt: En az bir ay arayla çekilen ardışık beyin görüntüleme incelemelerinde tümör tümüyle kaybolmuş, 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 yanıt olmayan, ilerleyici hastalık olmayan durumların tümü.
- 4) İlerleyici hastalık: Tümörün boyutlarında en az % 25'lik artış ya da çekilen beyin görüntüleme incelemelerinde herhangi bir yeni tümör ya da nörolojik olarak kötüleşme var ve kortikosteroid dozu sabit ya da artmış.

İzlemde progrese olan yada nüks gelişen hastaların hiçbiri reeksizyon yada başka bir tedaviyi kabul etmediği için, hastalar eksitus tarihine kadar semptomatik tedavi ile izlenmişlerdir.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın değerlendirilmesinde kullanılan belirteçler:

-Genel sağkalım süresi; radyoterapi başlangıç tarihinden itibaren hesaplanmıştır.

-Progresyonsuz sağkalım süresi; radyoterapi başlangıç tarihinden, progrese olduğu tarihe kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. Progresyon varlığı; hastaların klinik bulgularına eşlik eden radyolojik görünümle değerlendirilmiştir.

-Radyoterapi zaman dilimi; radyoterapinin 1. gününden, radyoterapinin son gününden sonraki 28. güne dek olan süre veya adjuvan temozolomid tedavisinin ilk gününe dek olan süre olarak tanımlanmıştır.

- Adjuvan kemoterapi dilimi; adjuvan temozolomid tedavisinin ilk gününden, son temozolomid kürünün ilk gününden 35 gün sonrasına dek uzanan süre olarak belirlenmiştir.

Tüm veriler SPSS 15.0 paket programına kaydedilerek değerlendirmeye alınmıştır. Değerlendirmede değişkenlerin ortalama standart sapmaları verilmiş olup, Student's t Testi, Mann-Whitney-U Testi ve Khi-Kare Testi kullanılan istatistiksel testlerdir. Hipotez çift yönlü olup 0.005 yanılma olasılığı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Bu çalışmada; Mart 2004 - Şubat 2007 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi bölümüne başvurmuş, postoperatif histopatolojik tanısı glioblastoma multiforme olan toplam 33 hasta değerlendirildi. Bunların içinden 17 kişi sadece radyoterapi olarak kontrol grubunu oluştururken, 16 kişi de radyoterapi ile eş zamanlı ve adjuvan kemoterapi olarak, kemoterapi grubunu oluşturmuştur. Her iki grup için hasta bazal özellikleri Tablo.2'de gösterilmiştir.

Tablo.2: Hastaların bazal demografik verileri.

ÖZELLİKLER	RT+TMZ+ENOXOPARİN	RT
Cinsiyet		
Erkek	12	9
Kadın	4	8
Yaş		
≤ 50	10	9
> 50	6	8
Cerrahi tipi		
Total	4	7
Subtotal	11	9
Biopsi	1	1
ECOG performans skoru		
Ecog-0	9	6
Ecog-1	1	6
Ecog-2	5	0
Ecog-3	1	5

Radyoterapi grubunda olguların 9'u (%53) erkek, 8'i (%47) kadındır. Kemoterapi grubunda olguların 12'si (%75) erkek, 4'ü (%25) kadındır.

Radyoterapi grubunda en genç olgu 22, en yaşlı olgu 71 yaşındadır; ortalama yaş ($\pm$ standart sapma) 51.37 ± 12.4 , olarak bulunmuştur. Kemoterapi grubunda en genç olgu 34, en yaşlı olgu 70 yaşındadır; ortalama yaş ($\pm$ standart sapma) 54.11 ± 15.6 olarak bulunmuştur. Her iki grup arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.959$).

Hastalara uygulanan cerrahi yöntemler, hastaları kliniğimize yönlendirmiş olan beyin cerrahi kliniğinin epikriz raporuna ve postoperatif görüntüleme sonuçlarına göre belirlenmiştir. Radyoterapi grubunda kullanılan cerrahi yöntemler; 7 (%41.1) hastada total eksizyon, 9 (%52.9) hastada subtotal eksizyon ve 1 (%5.8) hastada ise biopsi şeklinde olmuştur. Kemoterapi grubunda 4 (%25) hastada total eksizyon, 11 (%68.7) hastada subtotal eksizyon, 1 (% 6.2) hastada ise sadece biopsi yapılmıştır. Sonuçlar değerlendirildiğinde, radyoterapi grubunda total eksizyon yapılan hastaların kemoterapi grubuna göre matematiksel olarak üstün olduğu görülmüştür.

Tedavi öncesinde tüm hastaların ECOG performans skorları belirlenmiş olup, radyoterapi kolunda ECOG = 0 olan 6 (%35.2) hasta, ECOG = 1 olan 6 (%35.2) hasta, ECOG = 2 olan 0 hasta, ECOG = 3 olan 5 (%29.4) hasta tedavi almışken, kemoterapi kolunda ECOG = 0 olan 9 (%56.2) hasta, ECOG = 1 olan 1 (%6.2) hasta, ECOG= 2 olan 5 (%6.2) hasta, ECOG = 3 olan 1 (%6.2) hasta tedavi almıştır. Özetle ECOG performans skoru 2'nin altında olan hastalar radyoterapi grubunun %70.6'sını, kemoterapi grubunun ise %62.4'ünü oluşturmaktaydı.

Tümör lokalizasyonu farklılık göstermekle birlikte, radyoterapi kolunda 1 (% 5.8) hastada parietal lob, 4 (%23.5) hastada frontal lob, 4 (%23.5) hastada temporal lob ve 8 (%47) hastada temporoparietal lob yerleşimli tümör görülmüştür. Kemoterapi grubunda ise tümör yerleşim yeri dağılımı; 3 (%18.7) hastada parietal lob, 5 (%31.2) hastada frontal lob, 1 (%6.2) hastada temporal lob, 2 (%12.5) hastada occipital lob, 5 (%31.2) hastada temporoparietal lob şeklinde olmuştur. Bu dağılımlara göre en sık görülen tümör lokalizasyonu her iki grupta temporoparietal ve frontal loblar olmuştur.

Tümör yerleşim özelliklerinin gruplara göre dağılımı Tablo.3'de gösterilmiştir.

Tablo.3: Tümör yerleşim yeri özellikleri.

Tümör Yerleşimi	RT+TMZ+ ENOXOPARİN (n=16)	RT (n=17)
Parietal lob	3	1
Frontal lob	5	4
Temporal lob	1	4
Occipital lob	2	0
Temporoparietal lob	5	8

Hastaların başlangıç semptomları; baş ağrısı, epilepsi, hafıza kaybı, konuşma bozukluğu, bulantı kusma, bilinç kaybı, denge bozukluğu, güç kaybı, inkontinans şeklindedir. En sık görülen yakınma her iki grupta benzer olup, baş ağrısıdır.

Baş ağrısından sonra en sık görülen semptomlar kemoterapi kolunda epilepsi ve denge bozukluğu iken, radyoterapi kolunda güç kaybı ve bilinç kaybı olmuştur. Ani başlangıçlı hastalık hikayesi radyoterapi kolunda 7 (%41.1) hastada görülürken, kemoterapi kolunda sadece 3 (%18.7) hastada görülmüştür.

Derin ven trombozu hikayesi başlangıç semptomu olarak radyoterapi kolundaki hastaların 4'ünde (%23.5) varken, kemoterapi kolundaki hastaların 6'sında (%37.5) bulunmaktaydı (Tablo.4).

Tablo.4: Hastaların semptom dağılımları.

Semptom	RT+TMZ+ ENOXOPARİN (n=16)	RT (n=17)
Baş ağrısı	12	9
Epilepsi	3	3
Hafıza kaybı	2	1
Konuşma bozukluğu	1	2
Bulantı kusma	2	1
Bilinç kaybı	2	4
Denge bozukluğu	3	0
Güç kaybı	1	5
İnkontinans	0	1
Derin ven trombozu	6	4

Radyoterapi grubundaki 17 hastanın 13 (%76.4)'ü planlanan radyoterapi programını tamamlamıştır. Ani genel durum bozukluğu nedeniyle radyoterapinin 5.,19.,22.,29. günlerinde eksitus olarak, planlanan tedavi programını tamamlayamayan 4 (%23.5) hasta bulunmaktadır. Radyoterapi grubundaki hastalarda grade 2-3-4 tedavi toksisitesi gözlenmemiştir. En sık görülen grade1 tedavi toksisitesi halsizlik-yorgunluk olup, hastaların 5'inde (%29.4) görülmüştür. Görülen diğer toksisiteler; alopesi, hiperpigmentasyon ve kaşıntıdır.

Kemoterapi grubundaki hastaların tamamı planlandığı gibi eş zamanlı kemoradyoterapi programını tamamlarken, bu süre içinde hastaların hiçbirinde kemoterapiye bağlı toksisite gözlenmedi. Kemoterapi grubundaki hastalarda görülen radyoterapi toksisite bulguları; en sık dermatit 5 (%31.2) hastada, halsizlik-yorgunluk ve hiperpigmentasyon olup, hepsi grade 1 düzeyindedir. Eş zamanlı kemoradyoterapiyi takip eden adjuvan kemoterapi döneminde tedaviye bağlı hematolojik yada nonhemotolojik toksisite gözlenmemiştir. Ancak adjuvan dönemde sadece 1 (%6.2) hasta, hastalık progresyonuna bağlı genel durum bozukluğu nedeniyle son kürünü alamamıştır.

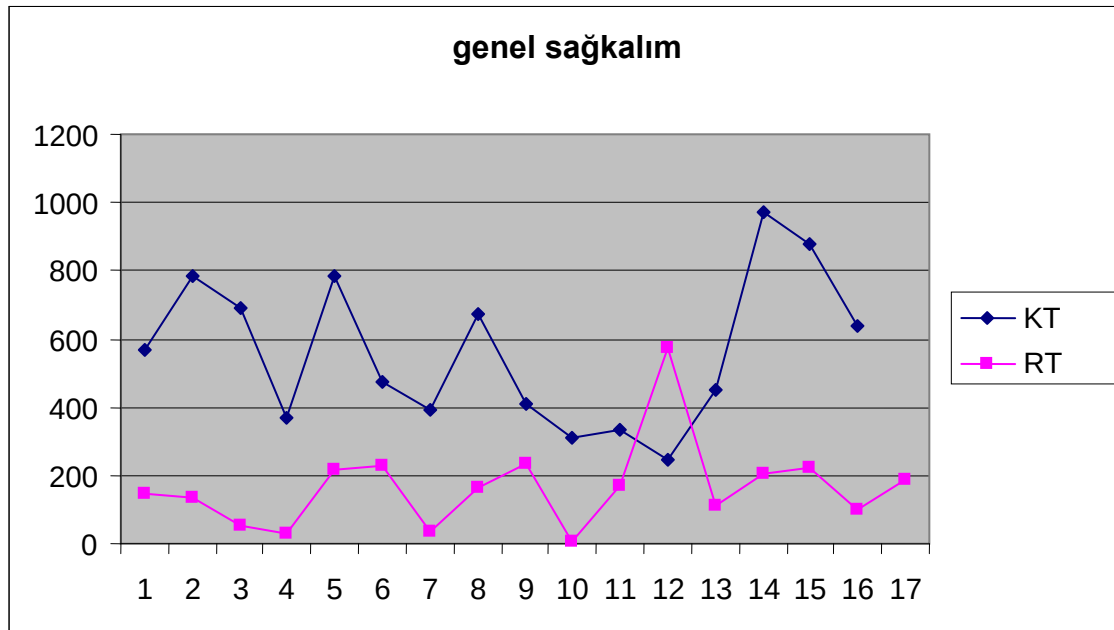
Hastalık progresyonundan sonra her iki gruptaki hastaların tamamı da önerilen tedavi seçeneklerinden hiçbirini kabul etmediğinden semptomatik tedavi ile eksitusa kadar izlenmiştir.

Yürütülen bu çalışmanın sonuçları son hastanın eksitus olduğu 16.02.09 tarihinden sonra değerlendirmeye alınmış olup, toplam izlem süresi genel sağkalım ile sınırlı kalmıştır. Her iki

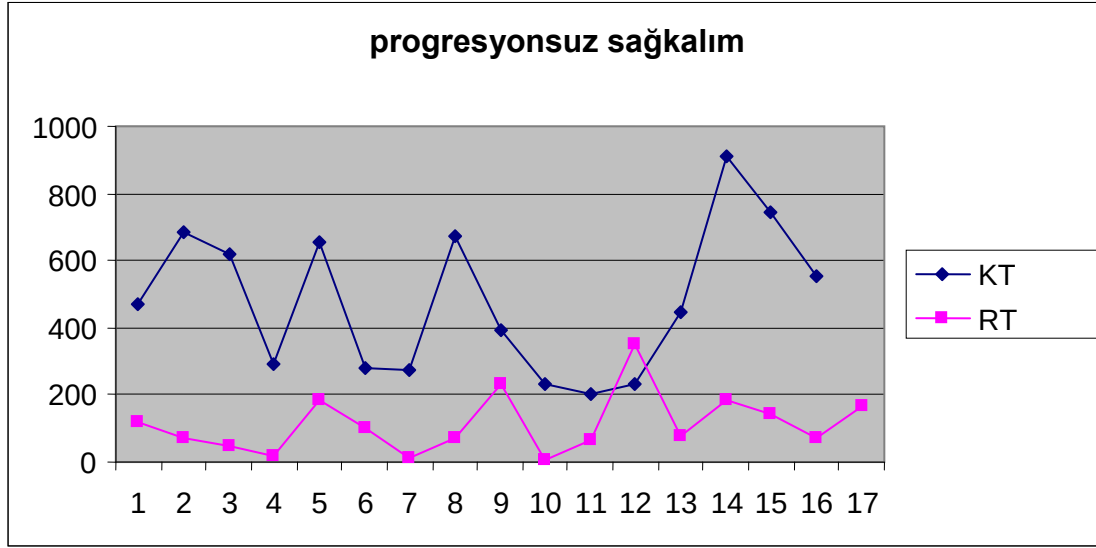
grubun genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım süreleri; aşağıda Tablo.5’de gösterilip, Şekil.9 ve Şekil.10’da ise grafik halinde sunulmuştur.

Tablo.5: Radyoterapi grubu ile kemoterapi grubunun sağkalım süreleri.

	RT+TMZ+ENOXOPARİN (n=16)	RT (n=17)	t	P
Progresyonsuz sağkalım	478.5 ± 218.6	113.4 ± 89.7	6.34	<0.001
Genel sağkalım	560.12 ± 220.0	165.7 ± 129.1	6.32	<0.001



Şekil.9: Genel sağkalım sürelerinin grafik ile gösterimi.



Şekil.10: Progresyonsuz sağkalım sürelerinin grafik ile gösterimi.

İstatistiksel analiz sonucunda kemoterapi grubunda hem progresyonsuz sağkalım süresi, hem de genel sağkalım süresi radyoterapi grubuna göre anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur ($p<0.001$).

Glioblastoma multiforme hastalarında genel kabul görmüş prognostik faktörlerden biri yaştır ve yaşa göre sağkalım değişimleri istatistiksel olarak incelendiğinde; radyoterapi grubunda; progresyonsuz sağkalım süresi 50 yaş ve altı hastalarda 156.8 ± 172.42 gün, 50 yaş üzeri hastalarda 83.1 ± 51.2 gün olup istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0.172$). Yine radyoterapi grubunda genel sağkalım süreleri 50 yaş ve altı hastalarda 204.28 ± 181.7 gün, 50 yaş üzeri hastalarda ise 138.8 ± 75.1 gün olup fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.435$).

Kemoterapi grubunda progresyonsuz sağkalım süresi 50 yaş ve altı hastalarda 527.166 ± 166 gün, 50 yaş üzeri hastalarda ise 449.4 ± 194 gün olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.664$). Yaşa göre incelendiğinde kemoterapi grubunda genel sağkalım süresi 50 yaş ve altı hastalarda 606.0 ± 270 gün, 50 yaş üzeri hastalarda 532.5 ± 194.54 gün olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.664$).

Sonuç olarak bizim çalışmamızı oluşturan hasta grubunda yaşa göre sağkalım sonuçları; her iki grupta da 50 yaş ve altı hastalarda, 50 yaş üzeri hastalara göre matematiksel olarak uzun bulunduğu halde, farklılık istatistiksel yönden anlamlı değildir. Bu durum, gruplardaki hasta sayılarının az olmasına bağlanabilir. Sağkalım verilerinin yaşa göre dağılım durumu; radyoterapi grubunda Tablo.6'da, kemoterapi grubunda Tablo.7'de gösterilmiştir.

Tablo.6: Radyoterapi grubunun yaşa göre sağkalım süreleri.

	Yaş ≤ 50	Yaş > 50	P
Progresyonsuz sağkalım	156.8± 117.4	83.1± 51.2	0.172
Genel sağkalım	204.2 ± 181.7	138.8 ± 75.1	0.435

Tablo.7: Kemoterapi grubunun yaşa göre sağkalım süreleri.

	Yaş ≤ 50	Yaş > 50	P
Progresyonsuz sağkalım	527.166± 166	449.4± 194	0.664
Genel sağkalım	606.0 ± 270	532.5 ± 194	0.664

Diğer bir önemli prognostik faktör olan performans durumunun sağkalım üzerine etkisinin incelenmesi amacıyla hastalar, performansı 0-1 olanlar ve performansı 2-3 olanlar olarak iki

gruba ayrılıp, kemoterapi alanlar ve almayanlarda ayrı ayrı medyan progresyonsuz ve genel sağkalım süreleri tespit edilmiştir (Tablo.8,9).

Tablo.8: Radyoterapi alan grupta performansa göre sağkalım süreleri.

	Performans 0-1	Performans 2-3	P
Medyan Progresyonsuz sağkalım süresi	111.5	50.0	0.171
Medyan Genel Sağkalım süresi	179.0	54.0	0.171

Tablo.9: Kemoterapi alan grupta performansa göre sağkalım süreleri.

	Performans 0-1	Performans 2-3	P
Medyan Progresyonsuz sağkalım süresi	510.5	331.0	0.329
Medyan Genel Sağkalım süresi	602.0	401.0	0.448

Grupların kendi içerisinde performansı 0-1 olanlar ve performansı 2-3 olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Veriler matematiksel olarak incelendiğinde;

her iki grupta da performansı 0-1 olanların medyan sağkalım sürelerinin, performansı 2-3 olanlara göre en az iki kat daha uzun olduğu görülmektedir. Aralarındaki farkın istatistiksel yönden anlamlı olmaması karşılaştırılan grupları oluşturan hasta sayılarının azlığına bağlanabilir. Ancak radyoterapi ve kemoterapi grupları performanslarına göre ayrıldıktan sonra tekrar sağkalım sonuçlarına bakılarak karşılaştırılmıştır.

Medyan progresyonsuz sağkalım süresi performansı 0-1 olan hastalar için kemoterapi alanlarda radyoterapi alanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun bulunmuştur ($p<0.001$). Yine medyan progresyonsuz sağkalım süresi performansı 2-3 olan hastalar için de kemoterapi alanlarda radyoterapi alanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun bulunmuştur ($p=0.011$).

Benzer şekilde medyan genel sağkalım süresi performansı 0-1 olan hastalar için kemoterapi alanlarda radyoterapi alanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun bulunmuştur ($p<0.001$) ve yine medyan progresyonsuz sağkalım süresi performansı 2-3 olan hastalar için de kemoterapi alanlarda radyoterapi alanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun bulunmuştur ($p=0.006$).

Bu sonuçlarla performans durumunun hastaların tedaviye yanıtını değiştirmedeği söylenebilir.

Rezeksiyon boyutuna göre hastalar iki gruba ayrılmıştır. Total eksizyon yapılanlar bir grup, subtotal eksizyon ve biopsi yapılanlar ise diğer bir grup olarak ayrılmışlardır.

Radyoterapi grubunda medyan progresyonsuz sağkalım süresi total eksizyon grubunda 111.5 gün, subtotal eksizyon ya da biopsi grubunda 72.0 gün bulunmuş olup fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.421$). Medyan genel sağkalım süresi total eksizyon grubunda 186.0 gün, subtotal eksizyon ya da biopsi grubunda ise 112.0 gün bulunup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.269$). Radyoterapi grubunun rezeksiyon durumuna göre sağkalım verileri Tablo.10'da gösterilmiştir.

Kemoterapi grubunda medyan progresyonsuz sağkalım süresi total eksizyon grubunda 682.5 gün, subtotal eksizyon ve biopsi grubunda 419.0 gün olup, fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.275$). Medyan genel sağkalım süresi total eksizyon grubunda 783.0 gün, subtotal eksizyon ya da biopsi grubunda ise 461.0 gün bulunup fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.146$). Veriler Tablo.11'de gösterilmiştir.

Tablo.10: Radyoterapi alan grupta eksizyon durumuna göre sağkalım süreleri.

	Total eksizyon	Subtotal / Biopsi	P
Medyan Progresyonsuz sağkalım süresi	111.5	72.0	0.421
Medyan Genel Sağkalım süresi	186.0	112.0	0.269

Tablo.11: Kemoterapi alan grupta eksizyon durumuna göre sağkalım süreleri.

	Total eksizyon	Subtotal / Biopsi	P
Medyan Progresyonsuz sağkalım süresi	682.5	419.0	0.275
Medyan Genel Sağkalım süresi	783.0	461.0	0.146

5.TARTIŞMA

Enoksiparin Kullanımı İle İlgili Çalışmalar:

Kanser ile venöz tromboemboli gelişimi arasında iyi bilinen bir ilişki vardır ve tromboembolizm, malign hastalıkların sık karşılaşılan komplikasyonlarından biridir. Yeni tanı alan tromboembolizm olgularının yaklaşık %20 kadarının malign hastalıkla ilişkili olduğu görülmekte iken, kanser hastalarında %3.8 ile %30.7 arasında değişen oranlarda tromboemboli bildirilmiştir [66]. Trombozun patogenezinde ise tümör hücreleri, homeostatik sistem ve hasta özellikleri arasındaki kompleks ilişkiler sorumlu tutulmaktadır. Klinik tablo venöz tromboemboli, dissemine intravasküler koagülopati veya arteriyel emboliye kadar değişebilir. Kanser hastalarında hastalık daha kötü seyretmekte ve sıklıkla tedavilere yanıtı kalabilmektedir. Akut VTE'nin önlenmesinde ve tedavisinde başlıca dayanak antikoagülanlardır.

Beyin tümörleri DVT gelişim riski en yüksek tümör grupları içerisinde yer almaktadır. Buna rağmen VTE'nin gerçek insidansı bilinmemektedir. Tüm kanserli olgularda yapılan toplum temelli çalışmalarda VTE gözlenenlerde 1 yıllık sağkalım %12 iken, VTE gözlenmeyenlerde 1 yıllık sağkalım %36 dır.

Kanser hastalarında kan koagülasyonunun aktivasyonu, birçok faktöre bağlı karmaşık bir olaydır. Akut-faz reaksiyonu, paraprotein üretimi, inflamasyon, nekroz ve hemodinamik bozuklukların yanı sıra, radyoterapi ve kemoterapi gibi tedaviler de bu sistemi harekete geçirilebilmektedir. Bununla birlikte, tümör hücreleri tarafından salgılanan protrombotik maddelerin asıl önemli rolü oynadığı düşünülmektedir. Neoplastik hücreler direkt veya indirekt yoldan kuagülasyonu etkileyebilirler. Direkt olarak trombin sentezi yaparak, indirekt olarak mononükleer hücreleri stimüle ederek prokoagulan üretimine yol açabilirler. Tümör hücreleri prokoagulanı olarak en iyi tanımlanan doku faktörüdür. Bu bir membran glikoproteini olup Faktör VII ve Faktör X aktivatörleri ile reaksiyona girer. Doku faktörü prokoagulan aktivitesi birçok tümörde görülür. Kanser hücreleri direkt vasküler invazyon ile endotel hasarı oluşturarak protrombotik durumu başlatabilir. Ayrıca tümör hücreleri sekrete ettikleri vasküler permeabilite faktörleri ile fibrinojen ve diğer pıhtılaşma proteinlerinin tümör çevresinde akümüülasyonuna sebep olur. Kullanılan kemoterapötik ajanlar bir taraftan vasküler endotel hasarına yol açarken diğer taraftan doğal antikoagulanların azalmasına yol açarak major rol oynarlar. Venöz staz,

aktive olmuş koagulasyon faktörlerinin dilue edilmesine veya akımdan temizlenmesine engel olur. Venöz staz ileri derecede immobil kanser hastalarında, kanser cerrahisi veya bulky tümör kitlelerinin ekstrinsik vasküler bası yapması nedeniyle protrombotik değişikliklere yol açabilir.

Kanser hastalarında, VTE gelişimi ile ilişkili birtakım risk faktörleri de belirlenmiştir. Malign hastalığa sahip 507 hasta içeren bir çalışmada; hastanede yatarak tedavi, daha önce derin ven trombozu geçirilmiş olması, ailede DVT hikayesi, kemoterapi uygulanması, CRP yüksekliği gibi faktörler bulunan hastalarda VTE gelişme oranı %72, bu faktörlerin hiçbirine sahip olmayan hastalarda VTE gelişme oranının %2.3 olduğu bildirilmiştir [67].

Son dönemde, antikoagülan ilaçların kanser hastalarında sonuçları etkileyen bir rol oynayabileceği düşünülmüş ve düşük molekül ağırlıklı heparinlerin malign hastalıklarda sağkalımı etkileyebileceğini gösteren bu konu ile ilgili bir takım kanıtlar elde edilmiştir [68,69]. Biz de yürüttüğümüz çalışmada; bir DMAH molekülü olan enoksaparin kemoradyoterapi alan hasta grubumuzdaki tüm hastalarda; antitümör etkinliğini değerlendirmek ve derin ven trombozu profilaksisi ve/veya tedavisi amacıyla 40mg dozda, cilt altı, radyoterapinin birinci günü ile başlanıp son gününe kadar devam edilecek şekilde kullanırken, klinik olarak derin ven trombozu olanlarda ise profilaktik dozlarda ömür boyu devam edilecek şekilde uyguladık.

Derin ven trombozu varlığının sağkalım süreleri üzerine etkisi istatistiksel olarak incelendiğinde sadece radyoterapi alan grupta 17 hastadan 4'ünde (%23.5) DVT görülürken, radyoterapi ile eş zamanlı temozolomid ve enoksaparin alan grupta ise 16 hastanın 6'sında (%37.5) DVT görülmüştür.

Radyoterapi grubunda progresyonsuz sağkalım süresi DVT olan hastalarda 139.7 ± 82.2 gün, olmayanlarda ise 160.0 ± 88.2 gün olup aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktur ($p=0.350$). Benzer şekilde genel sağkalım süresi DVT olan hastalarda 105.3 ± 93.4 gün, olmayanlarda ise 167.5 ± 142.3 gün olarak tespit edilerek aralarında anlamlı şekilde farklılık bulunmamıştır ($p=0.871$).

Radyoterapi ile eş zamanlı temozolomid ve enoksiparin alan grupta ise DVT olanlarda olmayanlara göre progresyonsuz sağkalım süresi anlamlı şekilde farklı değilken ($p=0.093$), genel sağkalım DVT'si olanlarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha kısa bulunmuştur ($p=0.031$). Veriler Tablo.12 ve Tablo.13'de gösterilmiştir.

Bu sonuçlara göre DVT bulunmasının sağkalımı negatif yönde etkilediği hipotezi kemoterapi grubunda doğrulanır. Radyoterapi grubunda ise hastalık progresyonunun çok hızlı olmasının sonucu olarak sağkalım oldukça kısa gerçekleşmiş, DVT oluşumu için daha kısa sürede değerlendirme yapılmıştır. Dolayısı ile DVT’li hasta sayısının az olması nedeniyle de, matematiksel farklı sağkalım süreleri gözlenirken, istatistiksel olarak anlamlı fark oluşmamıştır.

Tablo.12: Derin ven trombozu varlığına göre RT grubunun sağkalım süreleri.

	DVT (+)	DVT (-)	P
Progresyonsuz sağkalım	139.7 ± 82.2	160.0 ± 88.2	0.350
Genel sağkalım	105.3 ± 93.4	167.5 ± 142.3	0.871

Tablo.13: Derin ven trombozu varlığına göre KT grubunun sağkalım süreleri.

	DVT (+)	DVT (-)	P
Progresyonsuz sağkalım	353.0 ± 178.4	409.6 ± 146.6	0.093
Genel sağkalım	553.9 ± 212.5	650.4 ± 211.2	0.031

GBM’de tümör yerleşim yerine bağlı olarak nörolojik defisit görülmesi sık gözlenen bir olaydır ve bu durum da hasta hareketlerini kısıtlayarak immobiliteye neden olur, dolayısıyla

DVT riskini arttırır. Bu düşünce ile nörolojik semptom varlığının sağkalım süresi üzerine etkisi istatistiksel olarak irdelendi.

Kemoterapi grubunda 16 hastadan 6'sında DVT, 9'unda nörolojik semptom var iken, DVT'si olan sadece 1 (%16.6) hastada nörolojik semptom yoktu. Radyoterapi grubunda ise 17 hastanın 13'ünde nörolojik semptom olup, bu gruptaki DVT'li 4 hastanın da sadece 1'inde (%25) nörolojik semptom yoktu. Bu dağılıma göre her iki grupta da DVT ve nörolojik semptom varlığının birlikteliği yüksek sıklıkta gözlenmiştir.

Radyoterapi grubunda nörolojik semptomu olmayanlarda, olanlara göre anlamlı düzeyde daha uzun progresyonsuz sağkalım ($p=0.01$) ve genel sağkalım süresi görülmüştür ($p=0.023$). Kemoterapi alan grupta ise progresyonsuz sağkalım süresi ve genel sağkalım süresi nörolojik semptomu olanlarda, olmayanlara göre anlamlı olarak farklı bulunmamıştır ($p=0.681$). Veriler Tablo.14 ve Tablo.15'de gösterilmiştir. Bu sonuçlar; nörolojik semptomu olanlarda hastalık progresyonunun daha hızlı olmasına bağlanabilir.

Tablo.14: Nörolojik semptom varlığına göre RT grubunun sağkalım süreleri.

	Nörolojik semptom (+)	Nörolojik semptom (-)	P
Progresyonsuz sağkalım	82.0 ± 63.6	215.7 ± 92.1	0.01
Genel sağkalım	123.0 ± 75.9	304.5 ± 179.8	0.023

Tablo.15: Nörolojik semptom varlığına göre KT grubunun sağkalım süreleri.

	Nörolojik semptom (-)	Nörolojik semptom (+)	P
Progresyonsuz sağkalım	511.2 ± 266.28	436.5 ± 154.1	0.681
Genel sağkalım	592.2 ± 264.1	518.8 ± 156.3	0.681

Metaanalizlerin geriye dönük değerlendirmeleri ile kanser hastalarında antitrombotik tedavinin rolü konusunda ilginç sonuçlara ulaşılmıştır [70,71]. Çalışmalarda tromboz tedavisi için intravenöz fraksiyone olmayan heparin ya da subkutan DMAH preparatları kullanılmıştır. Hastaların %10-15'inde trombozun malign hastalığa ikincil olarak ortaya çıktığı belirlenmiştir. Derin ven trombozu tedavisine başlandıktan sonraki üçüncü ayda yapılan değerlendirme, kansere bağlı olmayan trombozlu hastalarda mortalite açısından fark olmadığını göstermiştir [70,71]. Bu çalışmaların yalnız kanser hastalarını değerlendiren alt-grup analizlerinde, DMAH lehine anlamlı sağkalım farkı belirlenmiştir. Ancak uzun dönem kanser mortalitesini değerlendirmek için planlanmış olmaması ve hastalara ait sağkalımı etkileyebilecek prognostik faktörlerin dağılımına dikkat edilmemesi çalışmaların eleştirilmesine sebep olmuştur. Yine de sonuçlar umut vericidir [70,71].

FAMOUS (Fragmin Advanced Malignancy Outcome Study) Çalışması ilerlemiş malign hastalığa sahip hastalarda DMAH ile sağkalımın uzadığını gösteren ilk randomize, plasebo kontrollü, çift-kör olarak planlanmış çalışmadır [68]. Bu çalışmaya, dahil edilen ileri evre solid tümöre sahip 385 hasta, standart kanser tedavilerine ek olarak, bir yıl boyunca ya da ölüme kadar, günde bir doz 5000 IU DMAH deltaparin ya da plasebo amaçlı salin infüzyonu uygulanan tedavi kollarına randomize edilmiştir. Sonuçta, 1, 2 ve 3 yılda gruplar arasında anlamlı sağkalım farkı görülmemiştir (p=0.19). Bununla birlikte, araştırmacılar 17 aydan uzun yaşayan iyi prognozlu hastaları içeren alt-grup analizinde, plasebo grubunda 24 ay olan medyan sağkalım süresinin

dalteparin grubunda 43 aya uzadığını bildirmişlerdir. Bu iyi prognozlu hasta grubunda iki ve üç yıllık sağkalım oranları dalteparin verilen hastalarda daha iyi bulunmuştur ($p=0.03$).

CLOT Çalışması (Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin vs Oral Anticoagulant-Therapy) ile başvuruda akut semptomatik tromboembolik hastalığı olan kanser hastalarında tromboembolik olay gelişmesinin önlenmesinde DMAH tedavisi ile oral antikoagülan (OAK) tedavi karşılaştırılmıştır [72]. Bu çalışmada tüm hastalara 5-7 gün tam tedavi dozunda (200 IU/kg, sc) dalteparin uygulanmıştır. Tam doz dalteparin tedavisine bir ay devam edildikten sonra %20-25 doz azaltması yapılarak tedavi altı aya tamamlanmıştır. Diğer gruba ise kısa süreli dalteparin tedavisi sonrası, INR değerini 2-3 arasında tutulacak şekilde altı ay antikoagülan OAK uygulanmıştır [72]. İki grup arasında bir yıllık sonuçlarda anlamlı fark saptanmamıştır. Bununla birlikte randomizasyon sırasında uzak yayılım bulgusu olmayan (iyi prognoz beklenen) hasta alt-grubunda, altı ay DMAH verilen grup lehine bir yıllık sağkalım avantajı belirlenmiştir. Oral antikoagülan kullanan hasta grubundaki hastaların yalnız %64'ünün buna karşılık dalteparin grubundaki hastaların %80'inin hayatta olduğu bildirilmiştir ($p=0.03$). Dalteparin grubunda akciğer kanseri tanılı hasta sayısı daha azdır. Akciğer kanseri tanılı hastalar analiz dışı tutulduğunda da dalteparin grubundaki fayda oranı anlamlı kalmıştır ($p=0.02$). Uzak yayılımı olan hasta grubunda ise mortalite riski açısından iki tedavi grubu arasında fark saptanmamıştır ($p=0.46$). Tüm çalışma grubunda yapılan değerlendirmede ise dalteparin lehine anlamlı sağkalım farkı belirlenmiştir ($p=0.02$). Regresyon analizinde metastaz olmayan hasta grubunda dalteparin için istatistiksel olarak anlamlı tedavi etkisi belirlenmiştir ($p=0.02$). Uzak yayılımı olan hasta grubunda bu etki saptanmamıştır ($p=0.24$). Bu çalışma kanser hastalarında DMAH kullanımının sağkalıma olumlu etkisini ve iyi prognozlu hasta grubunda sağkalım farkının daha büyük olacağını desteklemektedir.

Altınbaş ve arkadaşları (Küçük Hücreli Akciğer Çalışması) [73], küçük hücreli akciğer kanseri tanılı 84 hastayı, 18 hafta süreyle standart KT (siklofosfamid, epirubisin ve vinkristine) ve aynı KT'nin günde tek doz 5000 IU dalteparin ile kombine edildiği iki tedavi koluna randomize etmişlerdir. Tümör yanıt oranları, KT ile DMAH verilen hastalarda daha yüksek bulunmuş ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlılık eğilimi yansıttığı belirtilmiştir (%42.5'e karşı %69.2; $p=0.07$). Alt-grup analizinde sınırlı evre hastalığı olan hastalarda ise iki grup arasındaki farkın anlamlı olduğu görülmektedir ($p=0.02$). Buna ek olarak, progresyonsuz sağkalım süresinin medyan değeri DMAH uygulanan hastalarda evreye bakılmaksızın daha uzun

bulunmuştur (6 aya karşı 10 ay; $p=0.01$). Bu çalışma, DMAH'in antitrombotik aktivitesine ek olarak, kanser hücrelerine karşı biyolojik etkisi de olabileceğini akla getirmektedir.

Malt Çalışması (Malignancy and Low Molecular Weight Heparin Therapy) ile Klerk ve ark. [69], VTE'ye ait bulgusu olmayan 302 katı tümörlü hastayı altı hafta süresince DMAH (nadroparin) ya da plasebo uygulanan iki kol olarak randomize etmişlerdir. Nadroparin iki hafta süresince tedavi dozunda ve sonraki dört hafta ise doz yarıya düşürülerek uygulanmış ve bu grupta sağkalım ihtimali daha yüksek bulunmuştur ($p=0.021$). Sağkalım beklentisi altı aydan uzun olan hastalarda ise bu katkı daha belirgin olarak ortaya çıkmıştır ($p=0.01$).

Klinik çalışmaların sonuçları, DMAH'in kanser hastalarında sağkalımı artırdığı ve bu etkinin en fazla iyi prognozlu hasta grubunda ortaya çıktığını düşündürmektedir. Bu gözlemlerin altında yatan biyolojik mekanizmaları açıklamak için birtakım teoriler ortaya atılmıştır.

1. Ölümcül Tromboembolik Hastalığın Önlenmesi: Olası açıklamalardan birinin DMAH'in sessiz fakat ölümcül seyreden tromboembolik hastalığı engellemesi olabileceği belirtilmektedir [74]. Ancak bu teori, çalışmalardaki aktif uygulama süresinden sonra sağkalım eğrisindeki devamlılığı açıklayamamaktadır.

2. Koagülasyon Proteazları: Tümör çevresinde trombin, aktive faktör X ve aktive faktör VII üretilmekte ve bu proteazların reseptörleri, epitelyal tümör hücreleri üzerinde bulunmaktadır. Proteaz reseptörlerinin koagülasyon proteazları tarafından stimülasyonu tümör fenotipini değiştirerek, tümör büyümesi, metastaz kabiliyeti ve anjiogenez artışına yol açabilir [75,76]. Pıhtılaşmanın engellenmesi tümör proteazlarını azaltarak kanser progresyonunu engelleyebilir.

3. Direkt Antitümöral Etkiler: Heparinin potansiyel antitümöral etkisini açıklamaya yönelik antianjiyogenez, tümör apoptozunun indüksiyonu ve tümör hücre adezyonunun önlenmesi gibi çeşitli mekanizmalar değerlendirilmiştir.

a) Heparinaz ve Antianjiyogenik Etkiler: Folkman ve ark.nın [77] çalışmasında kortikosteroidler ile kombine edilmiş fraksiyone olmayan heparinin tümör ekilmiş deney hayvanlarında antianjiyogenik etkisi gösterilmiştir. Ekzojen verilen heparin, tümörün büyük miktarlarda salgıladığı heparinaz aktivitesini nötralize etmektedir.

Hasan ve ark. [78], heparin oktasakkaridlerinin in vivo ortamda anjiyogenezisi inhibe ettiğini bildirmişlerdir.

b) Apoptoz: Son dönemde yapılan çalışmalar, deneysel modellerde DMAH'in apoptoza yol açabileceğini göstermiştir. Hücresel heparin üretme yeteneği olmayan mürine melanom hücre B16 F10 soyu kullanılarak yapılan bir in vivo deneyde fraksiyone olmayan heparin ve DMAH'in tümör büyümesi, anjiyogenez ve apoptoz ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Fraksiyone olmayan heparin hayvanlara uygulandığında tümör büyümesi, anjiyogenezis ya da apoptozis üzerine etkisi gözlenmemiş, bunun aksine DMAH uygulanması ile 21. günde tümör büyümesinin anlamlı oranda azaldığı, kontrol hayvanlarıyla karşılaştırıldığında tümör anjiyogenezinin yaklaşık %50 oranında azaldığı ve apoptozun yaklaşık dört kat indüklendiği görülmüştür [79].

Bu çalışmanın sonuçları apoptozun, klinik çalışmalardaki gözlemlerin açıklamalarından biri olabileceğini işaret etmektedir.

c) Adezyon ve Metastaz: Heparinin hücre adezyonunu engellediği gösterilmiştir. Bu etki heparinin metastaz oluşumunun önlenmesindeki rolünü açıklayabileceği düşünülmektedir. Progresyon hücre yüzey glikozilasyonundaki değişim ile ilişkilidir. Yüksek oranda dallı şeker zincirleri ve/veya büyük miktarda müsin salgılayan tümörler yüksek oranda metastaz potansiyeline sahiptir.

P-selektin tümör hücreleri ile trombositler, lökositler ve endotel arasındaki etkileşime aracılık yapabilen bir vasküler reseptördür. Heparinin, P-selektinin doğal ligandlarına bağlanmasını bloke ederek tümör hücrelerinin trombositler ve diğer kan hücrelerine yapışmasını engellediği böylece metastaz oluşumunu önleyebildiği bildirilmektedir [80].

Heparinin ölümcül tromboemboliyi önlemesinin yanında tümör hücre büyümesi, adezyonu ve metastazlarını direkt olarak veya koagülasyon proteazları ya da P-selektin inhibisyonu yoluyla engellemesinin kanser hastalarında sağkalıma faydalı etkisinin mekanizmasını açıklayabileceği anlaşılmaktadır.

Son dönemdeki gözlemler hiperkoagülablitenin malign hastalık gelişimine sebep olabileceğini göstermektedir. Miller ve ark. [81], 3052 sağlıklı erkekte hiperkoagülabilité bulgularını değerlendirmiş ve 15 yıllık takip sonuçlarını bildirmişlerdir. Sonuçlar hiperkoagülabl bireylerde ölüm oranının normal koagülasyon durumu olan bireylere göre yaklaşık iki kat yüksek olduğunu göstermiştir. Bu çalışmanın bulgularında hiperkoagülabl hastalarda kansere bağlı ölüm oranının üç kat fazla olması dikkat çekicidir. Çalışmaya ilişkin açıklamalardan birincisi kanser belirlenmeden önce, mevcut küçük tümörün bireyi sistemik olarak hiperoagülabl duruma yatkın

hale getirebileceği; diğeri ise hiperkoagülabl durumun kanser gelişimine predispozisyon yaratabileceğidir.

Schulman ve arkadaşları, DVT tanılı hastaları altı hafta ya da altı ay süre ile OAK (warfarin) kullanılan iki kola randomize etmişlerdir [82]. Uzun süreli takip sonucunda, altı ay antikoagülan kullanan hasta grubunda yeni kanser gelişim ihtimali daha düşük bulunmuştur.

2009 yılında yayınlanan Sustar ve arkadaşlarının çalışmasında [83] heparinlerin anti-tümör etkinliklerinin mikrovezikülasyonu inhibe ederek olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın temelinde yatan; fosfolipit membranlarla heparin arasındaki etkileşimin, kanser gibi hiperkuagülabl durumlarda artan mikrovezikülasyonun süpresyonuna aracılık ettiği ve böylece antikuagülan ve antitümör etkinliğin oluştuğu hipotezidir. Sağlıklı donör ve kanser hastalarında yapılan ölçümler hipotezi destekleyici yöndedir.

Temozolomid Kullanımı İle İlgili Çalışmalar:

Yüksek grade'li gliomlar erişkinlerde en sık rastlanan ve oldukça kötü prognoz gösteren primer beyin tümörleridir. Yetişkinlerde en sık görülen histolojik tiplerin başında WHO'ya göre grade IV GBM gelir [84,85]. GBM'de kötü prognozla ilişkili çeşitli faktörler vardır. İlk olarak; genellikle tümör hücrelerinin beyin parankiminde geniş bir alana yayılmış olması nedeniyle cerrahi rezeksiyonun sınırlı kalması sayılabilir. İkinci neden kan-beyin bariyerinin tümör alanına kemoteropötik ajan girişini sınırlamasıdır. Üçüncü neden; yüksek grade'li gliomların, çoğu sitotoksik ajana refrakter olması, yanıt durasyonunun kısa süreli olması ve heterojen tümör karakteristikleri ile genetik transformasyonun direk sonucu olarak hızlı ilaç rezistansı gelişiminin gözlenmesidir. Majör ilaç rezistans gelişim mekanizması methylguanine methyltransferase ekspresyonudur.

Yüksek grade'li glial tümörlerde tedavi öncesi prognostik faktörler hasta yaşı, tümör histolojisi, performans skoru, semptomların ortaya çıkma zamanı ile tümör lokalizasyonu ve büyüklüğüdür. Tedaviye ait önemli prognostik faktörler ise cerrahi rezeksiyon genişliği, ameliyat sonrası rezidüel tümör volümü, radyasyon dozu ve kemoterapi kullanımıdır.

Tek başına cerrahi rezeksiyonun GBM tedavisindeki rolü sınırlıdır. Standart tedavi, güvenli geniş cerrahi rezeksiyon ve ameliyat sonrası radyoterapidir. 1976-1991 yılları arasında yayınlanan ve cerrahiye eklenen radyoterapinin anlamlı sağkalım avantajı sağladığını gösteren beş randomize çalışma ile negatif bir çalışmayı değerlendiren bir metaanalizde de cerrahi sonrası

radoterapinin sağladığı belirgin sağkalım üstünlüğü ($p<0,00001$) bu olgularda ameliyat sonrası radyoterapinin standart yaklaşım olarak kabul edilmesine yol açmıştır [86].

Yüksek grade'li glial tümörlerde kemoterapinin radyoterapiye eklenmesi ile ilgili olarak, başta nitrozüre sınıfı olmak üzere çeşitli kemoterapötik ajanın kullanıldığı 12 randomize çalışmaya ait metaanaliz sonucunda kemoterapi ile ufak bir sağkalım yararı görülmüştür [87]. Yüksek grade'li glial tümörlerde, cerrahi ve radyoterapi tekniklerindeki gelişmeler ve kemoterapinin tedaviye eklenmesi gibi multimodaliter tedavi yaklaşımlarına rağmen tedavi başarısı istenilen düzeyden uzak olup uzun dönem sağkalım oranları %5'den düşüktür ve prognoz halen kötüdür [88]. GBM tanılı hastalar için en umut verici sonuç EORTC çalışmasında eşzamanlı TMZ ve RT kullanımı ile sağlanmış, medyan sağkalım 15 ay ve 2 yıllık sağkalım oranı %27 olarak bildirilmiştir [89,90].

Temozolomid ile ilgili çalışmalara temel oluşturan Stupp ve arkadaşlarının yayınladığı faz II çalışmada [91], yeni tanı konmuş GBM tanılı olgular yalnızca radyoterapi ($n=53$, 60 Gy/30 fraksiyonda) ve radyoterapi ile eşzamanlı TMZ (75 mg/m²/gün oral olarak radyoterapi ile eşzamanlı ve 6 kür TMZ 150 mg/m²/gün 1-5 ve 15-19 günler/ her 28 günde adjuvan) kollarına randomize edilmişlerdir. Adjuvan TMZ doz şemasının farklı olduğu bu çalışmada progresyona kadar geçen süre TMZ kullanılan kolda 10,8 ay, yalnızca radyoterapi kolunda 5,2 ay ($p=0,0001$) iken bir yıllık progresyonsuz sağkalım oranı sırasıyla %36,6 ve %7,7 olarak bildirilmiştir. Medyan genel sağkalım TMZ kolunda anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur (13,4 ve 7,7 ay, $p<0,0001$). Bu çalışmada progresyona kadar geçen süre için TMZ kullanımı ($p=0,0008$) ile ≥ 80 KPS ($p=0,03$) anlamlılık gösteren prognostik faktörler iken rezeksiyon genişliği ve yaş istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Genel sağkalım için TMZ kullanımı ($p=0,0003$) ve KPS ($p=0,042$) anlamlı bulunurken rezeksiyon genişliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış, yaş ise yakın istatistiksel eğilim yaratmıştır ($p=0,058$).

Eberlein ve arkadaşları [92], 1999 ve 2004 yılları arasında WHO grade III ve IV tanısı almış 104 olguya ameliyat sonrası TMZ ile eşzamanlı kemoradyoterapi uygulamışlar, progresif hastalığı olan olgulara adjuvan TMZ tedavisine devam etmişlerdir. Bu olgulardan 76'sına rezeksiyon, 28'ine yalnızca biyopsi sonrası kemoradyoterapi uygulanmıştır. Medyan progresyonsuz ve genel sağkalım sırasıyla WHO grade III hastalarda 9,9 ve 19,7 ay, DSÖ grade IV hastalarda 6,3 ve 15 ay olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada Karnofsky skoru 60'ın üzerinde ve

kemoradyoterapi şemasını tam ve kesintisiz alan alt grup için medyan sağkalım 18 ay olarak bildirilmiştir.

Postoperatif radyoterapi ile kombine olarak günümüz protokollerine oral sitotoksik ajan temozolomidin eklenmesi, özellikle Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Merkezi (EORTC) ve Kanada Ulusal Kanseri Enstitüsü (NCIC) tarafından yapılan randomize faz III çalışmasında tartışıldıktan sonra olmuştur. Stupp ve arkadaşlarının bu faz III çalışmasında radyoterapi ile eş zamanlı ve adjuvant temozolomid, progresyonsuz sağkalımı ve genel sağkalımı tek başına radyoterapiden belirgin olarak daha fazla iyileştirmiştir [93]. 573 hasta randomize olarak ya standart tek başına RT veya RT ile eş-zamanlı ve idame uygulaması olarak temozolomid (TMZ+RT) kollarına ayrılmışlardır. Radyoterapi, 6 hafta boyunca, pazartesi-cuma arası, her biri 2 Gy, 30 fraksiyon uygulanmıştır. Temozolomid kemoterapisi düşük dozda 75 mg/m² günlük olarak radyoterapinin ilk gününden son gününe dek, maksimum 49 gün olacak şekilde uygulanmıştır. 4 haftalık bir aradan sonra, hastalar idame tedavisi olarak 6 kür temozolomid 150–200 mg/m²/gün, 5 gün boyunca, 28 günde bir almışlardır. Tümörde ilerleme olduğunda karar hekime ait olmuştur, ve tek başına radyoterapi alan hastaların tümörlerindeki ilerlemelerinde hastaların %72'si kurtarma tedavisi almıştır. Bu hastaların tedavisinin çoğunluğu (%60) temozolomid içermiştir. Temozolomid artı radyoterapi kolundaki hastaların %58'si ikinci basamak kemoterapi almıştır. Kurtarma kemoterapisi bu hastaların %25'inde temozolomid içermiştir. Çalışmanın primer sonlanım noktası genel sağkalımdır. Kemoradyoterapi alan hastalarda genel sağkalım 14.6 ayken, tek başına radyoterapi alanlarda 12.1 ay olarak bulunmuştur. Daha önemlisi, 2-yıllık sağkalım oranı, kombine kolda %26.5 iken, sadece radyoterapi alan hastalarda %10.4 bulunmuştur. Radyoterapi artı temozolomid grubunda ölüm için ayarlanmamış risk oranı %37 risk azalması ile 0.63 bulunmuştur (%95 GA:0.52-0.75; p<0.001).

Hastaların alt grup analizlerinde, yaş, cinsiyet, minimal durum, randomizasyon sırasında kortikosteroid kullanımı ve debulking cerrahiden bağımsız olarak, tüm hastalar klinik olarak kombine tedaviden yarar görmüştür. Ancak bu yarar, sadece tanı amaçlı biyopsi yapılan hastalarda ve başlangıç performans durumu 2 olan hastalarda (TMZ/RT kolunda 35 ve RT kolunda 38 hasta) istatistiksel anlamlılık yakalayamamıştır.

Bu çalışma temozolomidin glioblastoma multiformede sağkalımı uzatarak, şüphesiz etkin bir ajan olduğunu göstermektedir. Aynı zamanda, hızla büyüyen tümöre karşı ilacın etki etmesine zaman vermek için, hastalığın erken evresinde kemoterapiye başlamanın önemini ortaya koymaktadır.

Bu çalışma ile benzer sonuçlar 130 hastadan oluşan faz II randomize Yunan çalışması [94] ile yayınlanmıştır. Athanassiou ve ark.'nın [94] yapmış oldukları bu çalışmada, adjuvan temozolomid için doz intensifikasyonu uygulanması dikkati çekmektedir. Temozolomid dozu RT sırasında 75 mg/m²/gün ve adjuvant uygulamada 150 mg/m²/1-5. ve 15-19. günler 28 günde bir 6 kür şeklinde düzenlenmiştir. Bu çalışmada, tek başına radyoterapi kolu ile karşılaştırıldığında, sonuçlarda anlamlı iyileşme elde edilmiştir. Medyan sağkalım kemoterapi grubunda 13.4 ay, yalnız radyoterapi grubunda 7.7 ay olarak verilmiştir (p=0.0001). Toksisite bulguları sadece hemotolojiktir ve reversibldir.

6. SONUÇ

Temozolamid, 2005 yılında Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Merkezi ve Kanada Ulusal Kanseri Enstitüsü tarafından yapılan randomize faz III çalışma, Stupp ve arkadaşlarınca yayınlandıktan sonra standart tedavi haline gelmeye başlamış ve ülkemizde de 2006 yılında ruhsat almıştır. Bizim yürüttüğümüz çalışmada da kemoterapi protokolü belirlenirken bu çalışma esas alınmıştır.

Mart 2004-Şubat 2007 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi bölümünde yürütmüş olduğumuz çalışmanın sonuçları istatistiksel olarak analiz edildiğinde progresyonsuz sağkalım süresi radyoterapi grubunda 113.4 ± 89.7 gün iken, kemoterapi grubunda 478.5 ± 218.6 gün olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p<0.001). Aynı şekilde genel sağkalım süresi radyoterapi grubunda 165.7 ± 129.1 gün, kemoterapi grubunda 560.12 ± 220.0 gün olup aralarındaki fark istatistiksel yönden anlamlıdır (p<0.001). Çalışmamızın sonuçları diğer referans çalışmaların sonuçları ile karşılaştırıldığında veriler birbiri ile uyumlu görülmektedir. Sağkalım verileri Tablo.16'da birlikte verilmiştir.

RT grubunda bizim çalışmamızda daha kısa süreli sağkalım süresinin gözlenmiş olması, hastalık progresyonundan sonra hastaların hiçbirinde semptomatik yaklaşım dışında başka bir tedavi yapılmamış olmasına bağlanabilir. Kemoterapi grubunda ise, yine bu hasta grubunda da radyoterapi grubumuza benzer olarak, hastalık progresyonundan sonra hastaların hiçbir

semptomatik tedavi dışında başka bir tedavi almadığı halde sağkalım süresi daha uzun bulunmuştur. Bu olumlu sonucun, diğer çalışmalardan farklı olarak bizim tedavi protokolümüzde yer alan enoksiparinin tedaviye katkısına bağlı olabileceği düşünülebilir.

Tablo.16: Temozolomid KT'si ile ilgili referans çalışmalarla sonuçların karşılaştırılması.

	KT Grubu Genel Sağkalım	RT Grubu Genel Sağkalım
Stupp ve ark. çalışması	14.6 ay	12.1 ay
Athanassiou ve ark. çalışması	13.4 ay,	7.7 ay
Dicle Üniv. çalışması	18.6 ay	5.5 ay

Bu sonuçlar eş zamanlı ve adjuvan temozolomid kemoterapisin radyoterapiye katkısını değerlendirmek açısından anlamlı iken enoksiparinin tedavi sonuçlarına ayrıca katkısı olup olmadığı net değildir.

2005 yılında yayınlanan EORTC / NCIC çalışmasının uzun dönem sonuçları 5 yıllık takip sonrası 2009 yılında yayınlanmıştır [95]. Toplam sağkalım süreleri; 2 yılda kemoterapi grubunda %27.2, radyoterapi grubunda %10.5 ; 3 yılda kemoterapi grubunda %16.0, radyoterapi grubunda %4.4 ; 4 yılda kemoterapi grubunda %12.8, radyoterapi grubunda %3.0 ; 5 yılda kemoterapi grubunda %9.8, radyoterapi grubunda %1.9 olarak bildirilmiş ve temozolomid ile kombine kemoterapinin faydası tüm hasta subgruplarında gösterilmiştir. Temozolomid kemoterapisinden hastaların faydalanıp faydalanamayacağını gösteren en güçlü belirteç olarak ta, DNA yenilenmesinden sorumlu enzim olan O6-Methylguanin DNA Methyltransferase (MGMT) geninin promotor bölgesinin metilasyonu gösterilmiştir. MGMT geninin promoter metilasyon durumunun belirlenmesinin tedavi sonuçlarının değerlendirilmesine katkısı EORTC/NCIC

alışmasında Hegi ve arkadaşları tarafından da gösterilmiştir. Medyan sağkalım MGMT promotor bölgesinde metilasyon olanlarda 18.2 ay iken olmayanlarda 12.2 ay olarak bulunmuştur ($p<0.001$). Radyoterapiye temozolomid eklenmesi ile sağkalım faydası sadece MGMT promotor bölgesinde metilasyon olanlarda gözleneceğinden, tedavi sonuçları değerlendirilirken bu durumun gözönünde bulundurulması önerilmiştir.

EORTC / NCIC çalışmasının 2009 yılında yayınlanan uzun dönem sonuçları ve bu sonuçları destekleyen son çalışmaların verileri ışığında bizim yapmış olduğumuz çalışmayı tekrar irdeliyecek olursak:

- 1-Temozolomidin GBM hastalarının tedavisinde radyoterapiye katkısı kanıtlanmıştır.
- 2- Enoksaparinin tedaviye katkısı net değildir.
- 3- Temozolomid kemoterapisinden hangi hastaların faydalanacağını kesin olarak tespit edilmesi için MGMT promotor bölgesinin metilasyon durumunun değerlendirilmesi gereklidir.
- 4- MGMT promotor bölgesinin metilasyon durumu belirlenip temozolomid kemoterapisinden faydalanacağı kesin olarak tespit edilmiş hastalarda enoksaparin kullanılarak bu moleküllerin tedaviye katkıları daha net gösterilebilir.

Kanser hastalarında DMAH'in sağkalıma katkı sağlaması konusu açığa kavuşmamış olmakla birlikte, güncel çalışmaların sonuçları özellikle ilerlemiş hastalığa sahip, fakat nispeten iyi prognozlu hastalarda DMAH'in sağkalıma etkisini desteklemektedir. Günümüzde kullanılmakta olan tedavi kılavuzlarında, sağkalım süresini uzatmak amacıyla DMAH ya da antikoagülanların kullanımı önerilmemektedir [96,97]. Ancak kanıtlar gelişim halindedir ve bu etkiyi değerlendiren yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Yüksek grade'li glial tümörlerin tedavisinde temozolomidin radyoterapiye katkısı kanıtlanmış olup sağkalımı geliştirmek için, epidermal büyüme faktörü inhibitörleri, antianjiogenik ajanlar, enzim inhibitörleri ve gen tedavilerini kapsayan yeni araştırmalar yapılmakta, bu hastalık grubu tedavisinde yeni seçenekler ve ilerlemeler sağlanmaya çalışılmaktadır.

7. KAYNAKLAR

- 1 - Dere F. Nöroanatomi. 1. Baskı, Adana Ç.Ü. Basımevi, 1990; 10-113.
- 2 - Robbins SL, Kumar V. Basic Patology. 4th ED., Philadelphia WB. Saunders Company, 1987: 940-942.
- 3 - Karadeniz AN, Frazer I. Erişkin Yaş Oligodendrogliomalı Hastalarda Kombine Tedavi ve Radyoterapi Sonuçları. Türk Onkoloji Dergisi, 1987 ; 3(1-2) : 605-611
- 4 - Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Sinir dokusu ve sinir sistemi. Temel Histoloji, 8.basım, Barış kitabevi, İstanbul, 1998, 152-180.
- 5 - Sternberg SS. Central Nervous System Histology for Pathologists, 2.basım, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1997, 243-285.
- 6 - Kumar V, Cotran R, Robbins SL. Sinir Sistemi Temel Patoloji, 6.basım, Nobel Kitabevi, İstanbul, 2000, 713-745.
- 7 – Perez CA, Halperin EC, Brady LW. Principal and Practice of Radiation Oncology, Fifth Edition. Philadelphia. J.B Lippincot Company, 2008, 718-720
- 8 - Brunner JM. Neuropathology of Malignant Gliomas. Seminars in Oncology, 1994, 21 (2): 126-138.
- 9 - Burger PC, Scheithauer BW, Vojel FS. Brain Tumors in surgical Patology of the Nervous System and Its Coverings. 3rd ED., NewYork. Churchill Livingstone, 1991.
- 10 - Sherman CD. UICC Klinik onkoloji. 4. Baskı, Ankara. Başbakanlık Basımevi, 1990.
- 11 - Byrne TN. İmaging of gliomas. Seminars in Oncology, 1994; 21(2): 162-171.
- 12 - Dohrman GS, Farwell JR, Flannery TS. Glioblastome Multiforme in Children. J. Neurosurg., 1976; 44: 442-448.
- 13 - Georges PM, Notermann J, Flatment DJ. Gliblastome in Childhood. J. Neurooncol., 1983; 1: 275-278.
- 14 - Karadeniz AN, Pak Y. Anaplastik Astrositoma'larda (grade III) Kombine Tedavi, 1987; 1 (3-4): 169-172.

- 15** - Karlsson UL, Leibel SA, Wallner K, Davis LW, Brady LW. Brain in Principles and Practice of Radiation Oncology. (eds) Perez CA, Brady LW, J.B Lippincott Company Philadelphia, 1992, ch23: 513-563.
- 16** - Karlsson UL, Leibel SA, Wallner K, Davis LW, Brady LW. Primary intracranial Neoplasms. Perez CA, Brady LW. Principles and Practice of Radiation Oncology. Third ED., Philadelphia, J.B Lippincott Company 1998 : 777-822.
- 17** - Packer RJ, Sutton LN, Rorke LB, Littman P, Bruce DA. Oligodendroglioma of Posterior fossa in Childhood. Cancer, 1985; 56: 195-199.
- 18** - Karadeniz AN, Frazer I, Özden H, Erişkin Yaş Diferansiye Astrositomalarda Tedavi Sonuçları ve Radyoterapinin Rolü. Türk Onkoloji Dergisi, 1987 , 2(1): 273-279 .
- 19** - Levin A, Leibel SA, Gutin PH, Neoplasms of the Central Nervous. De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA Cancer Principles and Practice of Oncology. 5th ED., Philadelphia, J.B Lippincott-Raven Publishers, 1997:2022-2083.
- 20** - Weingart J, Brem H. Brain Tumors and Cancers of the Central Nervous System. Neiderhuber JE. Current Therapy. First ED., Decker, Mosby- Year Book Inc, 1993: 538-546.
- 21** - Butler AB, Netsky MG. Classification and Biology of Brain Tumors. Youmans JR. Neurological Surgery. 2nd ED., Philadelphia, WB Saunders, 1982: 2659- 2701.
- 22** - Curran VJ, Scott CB, Hoton J, Nelson JS, Weinstein AS, Fischbach AJ, Chang CH, Rotman M, Asbell SO, Krisch RE, Nelson DF. Recursive Partitioning Analysis of Prognostic Factors in Three Radiation Therapy Oncology Group Malignant Glioma Trials. Journal of the National cancer institute, 1993, 85(9), 704-710.
- 23** - Devaux BC, O Fallon JR, Kelly PJ. Resection, Biopsy and Survival in Malignant Glial Neoplasms. J. Neurosurg., 1993; 78: 767-775.
- 24** - Levin VA, Hoffman WF, Heilbron DC, Norman D. Prognostic Significance of the Pretreatment CT Scan on Time to Progression for Patients With Malignant Gliomas. J. Neurosurg., 1980, 52: 642-647.
- 25** - Mornex F, Noyel H, Radiation Therapy for Malignant Astrocytomas in Adults. Radioterapy and Oncology. 1993, 27:181-191.

- 26** - Reeves GI, Marks JE. Prognostic Significance of lesion size for Glioblastoma Multiforme. *Radiology*, 1979, 132:469-471.
- 27** - Murovick J, Turowski K, Wilson C B, Hoshino T, Levin V. Computerized Tomography in the Prognosis of Malignant Cerebral Gliomas. *J. Neurosurg.* 1986, 65:799-806.
- 28** - Kleihues P, Cavenee WK: Pathology and genetics of tumours of the nervous systems, World Health Organization Classification of Tumours, IARC Press, Lyon, 2000, 10-19.
- 29** - Robbins SL, Kumar V. Basic Pathology. 4th ED., Philadelphia: WB. Saunders Company, 1987, 940-942.
- 30** - Aras AB, Esassolak M, Haydaroglu A, Olmezoğlu A, Arıcan A, Özkök S, Anacak Y. Malign Gliomlarda Postoperatif Radyoterapi: 106 Olgunun Değerlendirilmesi. *SSK Tepecik Hastanesi Dergisi*, 1995, 2: 153-156.
- 31** - Ironside CV, Moss TH, Louis DN: Astrocytic Tumours. *Diagnostic Pathology of Nervous System Tumours*, 1. basım, Churchill-Livingstone, London, 2002, 53-121.
- 32**-Rosai J. Central Nervous System. *Surgical Pathology*, 9.basım, Mosby, 2004, 2503-522.
- 33** - Stevens MFG, Hickman JA, Stone R, et al. Antitumor imidazotetrazines. 1. Synthesis and chemistry of 8-carbamoyl-3-(2-chloroethyl)imidazo(5,1-d)-1,2,3,5- tetrazin-4(3H)-one, a novel broad-spectrum antitumor agent. *J Med Chem* 1984, 27,196-201.
- 34** - Stevens MF, Hickman JA, Langdon SP, et al. Antitumor activity and pharmacokinetics in mice of 8-carbamoyl-3-methyl-imidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazin- 4(3H)-one (CCRG 81045; M & B 39831), a novel drug with potential as an alternative to dacarbazine. *Cancer Res* 1987, 47, 5846-52.
- 35** - Heimberger AB, Archer GE, McLendon RE, et al. Temozolomide delivered by intracerebral microinfusion is safe and efficacious against malignant gliomas in rats. *Clin Cancer Res* 2000, 6, 4148-53.
- 36** - Van Rijn J, Heimans JJ, van den Berg J, et al. Survival of human glioma cells treated with various combination of temozolomide and X-rays. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000, 47 (3) 779-84.

- 37** - Sankar A, Thomas DGT, Darling JL. Sensitivity of short-term cultures derived from human malignant glioma to the anti-cancer drug temozolomide. *Anticancer Drugs* 1999, 10 (2) 179-85.
- 38** - Raymond E, Izbiccka E, Soda H, et al. Activity of temozolomide against human tumor colony-forming units. *Clin Cancer Res* 1997; 3:1769-74.
- 39** - Stupp R, Gander M, Leyvraz S, Newlands E. Current and future developments in the use of temozolomide for the treatment of brain tumours. *Lancet Oncol* 2001; 2:552-60.
- 40** - Baer JC, Freeman AA, Newlands ES, et al. Depletion of O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase correlates with potentiation of temozolomide and CCNU toxicity in human tumor cells. *Br J Cancer* 1993; 67: 1299-302.
- 41** - Tentori L, Orlando L, Lacal PM, et al. Inhibition of O6-alkylguanine DNAalkyltransferase or poly(ADP-ribose) polymerase increases susceptibility of leukemic cells to apoptosis induced by temozolomide. *Mol Pharmacol* 1997; 52: 249-58.
- 42** - Zhang M, Chakravarti A. Novel Radiation-Enhancing Agents in Malignant Gliomas. *Semin Radiat Oncol* 2006; 16:29-37.
- 43** - Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 997-1003.
- 44** - Pegg AE. Mammalian O6-Alkyl-DNA alkyltransferase: Regulation and importance in response to alkylating carcinogenic and therapeutic agents. *Cancer Res* 1990; 50: 6119-29.
- 45** - Liu L, Markowitz S, Gerson SL. Mismatch repair mutations override alkyltransferase in conferring resistance to temozolomide but not to 1,3-bis (2- chloroethyl) nitrosourea. *Cancer Res* 1996; 56: 5375-9.
- 46** - Middlemas DS, Stewart CF, Kirstein MN, et al. Biochemical correlates of temozolomide sensitivity in pediatric solid tumor xenograft models. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 998-1007.
- 47** - D'Atri S, Tentori L, Lacal PM, et al. Involvement of the mismatch repair system in temozolomide-induced apoptosis. *Mol Pharmacol* 1998; 54: 334-41.
- 48** - Friedman HS, Johnson SP, Dong Q, et al. Methylator resistance mediated by mismatch repair deficiency in a glioblastoma multiforme xenograft. *Cancer Res* 1997; 57: 2933-6.

- 49 - Kolodner R. Biochemistry and genetics of eukaryotic mismatch repair. *Genes Dev* 1996; 10: 1433-42 .
- 50 - D'Atri S, Tentori L, Lacal PM, et al. Involvement of the mismatch repair system in temozolomide-induced apoptosis. *Mol Pharmacol* 1998; 54: 334-41.
- 51-Liu L, Taverna P, Whitacre CM, et al. Pharmacologic disruption of base excision repair sensitizes mismatch repair-deficient and -proficient colon cancer cells to methylating agents. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 2908-17.
- 52 - Boulton S, Pemberton LC, Porteous JK, et al. Potentiation of temozolomide-induced cytotoxicity: a comparative study of the biological effects of poly (ADPribose) polymerase inhibitors. *Br J Cancer* 1995; 72: 849-56.
- 53 - Newlands ES, Stevens MFG, Wedge SR, et al. Temozolomide: a review of its discovery, chemical properties, pre-clinical development and clinical trials. *Cancer Treat Rev* 1997; 23: 35-61.
- 54 - Friedman HS, McLendon RE, Kerby T, et al. DNA mismatch repair and O6- alkylguanine-DNA alkyltransferase analysis and response to Temodal in newly diagnosed malignant glioma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3851-7.
- 55 - Middleton MR, Lee SM, Arance A, et al. O6-methylguanine formation, repair protein depletion and clinical outcome with a 4 hr schedule of temozolomide in the treatment of advanced melanoma: results of phase II study. *Int J Cancer* 2000;88: 469-73.
- 56 - Stupp R, Ostermann S, Leyvray S, et al. Cerebrospinal fluid levels of temozolomide as a surrogate marker for brain penetration. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20:59a (abstr).
- 57 - Ostermann S, Csajka C, Buclin T, et al. Plasma and cerebrospinal fluid population pharmacokinetics of temozolomide in malignant glioma patients. *Clin Cancer Res* 2004; 10:3728-36.
- 58 - Newlands ES, Blackledge GRP, Slack JA, et al. Phase I trial of temozolomide (CCRG 81045; M&B 39831; NSC 362856). *Br J Cancer* 1992; 65: 287-91.
- 59 - Wedge SR, Porteous JK, Glaser MG, et al. In vitro evaluation of temozolomide combined with X-irradiation. *Anticancer Drugs* 1997; 8: 92-97.

- 60** - Steel GG, Peckham MJ. Exploitable mechanisms in combined radiotherapychemotherapy: the concept of additivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979;85–91.
- 61** - Jen JF, Cutler DL, Pai SM, et al. Population pharmacokinetics of temozolomide in cancer patients. *Pharm Res* 2000; 17: 1284-9.
- 62** - Yung WKA, Albright RE, Olson J, et al. A phase II study of temozolomide vs procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer* 2000; 83 (5): 588-93.
- 63**-Hammond LA, Eckardt JR, Baker SD, et al. Phase I and pharmacokinetic study of temozolomide on a daily-for-5-days schedule in patients with advanced solid malignancies. *J Clin Oncol* 1999; 17 (8): 2604-13.
- 64** - Bleeher NM, Freedman LS, Stenning SP. A randomized study of CCNU with and without benznidazole in the treatment of recurrent grades 3 and 4 astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16:1077-81.
- 65** - Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC Jr et al. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol* 1990;8:1277–1280.
- 66** - Deitcher SR. Cancer-related deep venous thrombosis: clinical importance, treatment challenges, and management strategies. *Semin Thromb Hemost* 2003;29(3):247-58.
- 67** - Kroger K, Weiland D, Ose C, Neumann N, Weiss S, Hirsch C, et al. Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients. *Ann Oncol* 2006;17(2):297-303.
- 68** - Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, Lemoine NR, Low V, Patel HK, et al. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS). *J Clin Oncol* 2004;22(10):1944-8.
- 69** - Klerk CP, Smorenburg SM, Otten HM, Lensing AW, Prins MH, Piovella F, et al. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *J Clin Oncol* 2005;23(10):2130-5.
- 70** - Green D, Hull RD, Brant R, Pineo GF. Lower mortality in cancer patients treated with low-molecularweight versus standard heparin. *Lancet* 1992;339(8807):1476.

- 71** - Hettiarachchi RJ, Smorenburg SM, Ginsberg J, Levine M, Prins MH, Buller HR. Do heparins do more than just treat thrombosis? The influence of heparins on cancer spread. *Thromb Haemost* 1999;82(2):947-52.
- 72** - Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Randomized Comparison of Low- Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349(2):146-53.
- 73** - Altinbas M, Coskun HS, Er O, Ozkan M, Eser B, Unal A, et al. A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low-molecularweight heparin in small cell lung cancer. *J Thromb Haemost* 2004;2(8):1266-71.
- 74** - Kakkar AK, Levine MN. Thrombosis and cancer: implications beyond Trousseau. *J Thromb Haemost* 2004;2(8):1261-2.
- 75** - Kakkar AK, Lemoine NR, Scully MF, Tebbutt S, Williamson RC. Tissue factor expression correlates with histological grade in human pancreatic cancer. *Br J Surg* 1995;82(8):1101-4.
- 76** - Ott I, Fischer EG, Miyagi Y, Mueller BM, Ruf W. A role for tissue factor in cell adhesion and migration mediated by interaction with actin-binding protein 280. *J Cell Biol* 1998;140(5):1241-53.
- 77** - Folkman J, Weisz PB, Joullie MM, Li WW, Ewing WR. Control of angiogenesis with synthetic heparin substitutes. *Science* 1989;243(4897):1490-3.
- 78** - Hasan J, Shnyder SD, Clamp AR, McGown AT, Bicknell R, Presta M, et al. Heparin octasaccharides inhibit angiogenesis in vivo. *Clin Cancer Res* 2005;11(22):8172-9.
- 79** - Nasir FA, Patel HK, Scully MF, et al. The low molecular weight heparin dalteparin sodium inhibits angiogenesis and induces apoptosis in an experimental tumour model. *Blood* 2003;102(11). [Abstract] (Presented at the American Society of Hematology 45th Annual Meeting; December 6-9, 2003; San Diego, USA).
- 80** - Borsig L, Wong R, Feramisco J, Nadeau DR, Varki NM, Varki A. Heparin and cancer revisited: mechanistic connections involving platelets, P-selectin, carcinoma mucins, and tumor metastasis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(6):3352-7.

- 81** - Miller GJ, Bauer KA, Howarth DJ, Cooper JA, Humphries SE, Rosenberg RD. Increased incidence of neoplasia of the digestive tract in men with persistent activation of the coagulant pathway. *J Thromb Haemost* 2004;2(12):2107-14.
- 82** - Schulman S, Lindmarker P. Incidence of cancer after prophylaxis with warfarin against recurrent venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial. *N Engl J Med* 2000;342(26):1953-8.
- 83** - Sustar V, Jansa R, Frank M, Hagerstrand H, Krzan M, Iglic A, Kralj-Iglic V. Suppression of membrane microvesiculation - A possible anticoagulant and anti-tumor progression effect of heparin. *Blood Cells Mol Dis*. 2009 Mar 2.
- 84** - Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. The new WHO classification of brain tumours. *Brain Pathol* 1993;3(3):255-68.
- 85** - Burger PC, Vogel FS, Green SB, Strike TA. Glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. Pathologic criteria and prognostic implications. *Cancer* 1985;56(5):1106-11.
- 86** - Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G; Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Neuro- Oncology Disease Site Group. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Radiother Oncol* 2002;64(3):259-73.
- 87** - Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 2002;359(9311):1011-8.
- 88** - Mahaley MS Jr, Mettlin C, Natarajan N, Laws ER Jr, Peace BB. National survey of patterns of care for brain-tumor patients. *J Neurosurg* 1989;71(6):826-36.
- 90** - Mirimanoff RO, Gorlia T, Mason W, Van den Bent MJ, Kortmann RD, Fisher B, et al. Radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: recursive partitioning analysis of the EORTC 26981/22981-NCIC CE3 phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2006;24(16):2563-9.
- 91** - Stupp R, Dietrich PY, Ostermann Kraljevic S, Pica A, Maillard I, Maeder P, et al. Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide. *J Clin Oncol* 2002;20(5):1375-82.

- 92** - Eberlein KH, Nagel B, Franz K, Imhoff D, Seifert V, Boettcher HD, et al. Concomitant radiochemotherapy with temozolomide in non-selected patients with newly diagnosed high-grade gliomas. *Anticancer Res* 2006;26(6C):4959-64.
- 93** - Roger Stupp, Monika E. Hegi, et al. Changing Paradigms—An Update on the Multidisciplinary Management of Malignant Glioma. *The Oncologist* 2006;11:165– 180.
- 94** - Athanassiou H, Synodinou M, Maragoudakis E et al. Randomized phase II study of temozolomide and radiotherapy compared with radiotherapy alone in newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2372–2377.
- 95** - Dr Roger Stupp, Monika E Hegi, Warren P Mason et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *The Lancet Oncology*, Early Online Publication, 9 March 2009.
- 96** - Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):338S-400S.
- 97** - Buller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. (The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy) *Chest* 2004;126:401S-428S.

