

**T.C.
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı
Anabilim Dalı Başkanı : Prof. Dr. Ahmet ÖBER**

**GLİOBLASTOMA MULTIFORME'DE HIZLANDIRILMIŞ
FRAKSİYON VE KEMOTERAPİ KOMBİNASYON SONUÇLARI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Selvi TABAK DİNÇER

İstanbul, 2000

T.C.
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı
Anabilim Dalı Başkanı : Prof. Dr. Ahmet ÖBER

**GLİOBLASTOMA MULTİFORME'DE HIZLANDIRILMIŞ
FRAKSİYON VE KEMOTERAPİ KOMBİNASYON SONUÇLARI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Selvi TABAK DİNÇER



İstanbul, 2000

Uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübelerini bizlerden esirgemeyen anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Ahmet ÖBER'e, değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Sait OKKAN'a, Sayın Prof. Dr. Sedat TURKAN'a, Sayın Prof. Dr. Gülyüz Atkovar'a ve Sayın Prof. Dr. Sedat KOCA'ya teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık tezimin hazırlanması sırasında ve çalışmalarım süresince ilgi ve bilgisini benimle paylaşan ve mesleki kariyerimde bir adım daha ilerlememi sağlamış olan Sayın Prof. Dr. Ömer UZEL'e, her zaman yakın ilgisini ve desteğini hissettiğim Sayın Doç. Dr. Fazilet Öner DİNÇBAŞ'a, tezimin istatistiksel analizlerinde yardımını esirgemeyen Sayın Uz. Dr. İsmet ŞAHİNLER'e ve tez çalışmalarımın yürütülmesinde göstermiş oldukları destek ve özverilerinden dolayı Uz. Dr. Nuran BEŞE ve tüm asistan arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim. Bu yoğun çalışma temposu içinde göstermiş olduğu manevi destek ve yardımlarından dolayı sevgili eşim Sayın Op. Dr. Murat DİNÇER'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
AMAÇ	22
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	23
BULGULAR.....	29
TARTIŞMA.....	37
SONUÇ.....	48
ÖZET.....	51
KAYNAKLAR	52

GİRİŞ

Malign gliomalar; yetişkin primer santral sinir sistemi (SSS) tümörlerinin yaklaşık %50'sini oluşturur. Bunların %30'u glioblastoma, %10'u anaplastik astrositoma ve %10'u da low-grade astrositoma'lardır (1).

Son günlerde görüntüleme yöntemlerindeki, nöroanestezi ve cerrahi tekniklerdeki ilerlemelere rağmen, sadece cerrahi tedavi uygulanan malign gliomalı hastalarda prognoz kötüdür, ortalama sağkalım 4-6 aydır (2). Malign gliomaların infiltratif büyüme karakterlerinden dolayı, kabul edilebilir nörolojik defisit yapmadan gerçek anlamda total rezeksiyon uygulayabilmek güçtür (3).

Subtotal rezeksiyon yapılan malign gliomalı hastalarda daha ileri tedavilerin gereksinimi, araştırmacıları 1970'lerden itibaren postoperatif radyoterapi ve kemoterapi kullanımının araştırılmasına yöneltmiştir. Bu çalışmaların bazılarında postoperatif radyoterapi uygulanan hastalarda belirgin bir sağkalım avantajı bildirilmiştir (4-8). Lokal kontrol ve sağkalımı artırmak için farklı fraksiyon şemaları kullanılarak tedavi etkinliği artırılırken, hastalarda akselere tedavinin amacı tüm tedavi süresini kabul edilebilir toksisite ile kısaltmaya yöneliktir (9).

Postoperatif kemoterapinin etkinliğini göstermek daha zordur. Malign gliomada adjuvan kemoterapinin değerini araştırmak için, son 15 yıldaki randomize çalışmalar bir

meta-analizle değerlendirilmiştir (10). Bu alışma içerisinde meta- analizin sonuçları hakkında detaylı olarak bilgi verilmiştir.

Kliniğimizde yüksek grade'li astrositomalarda, Mayıs 93 ve Ocak 95 yılları arasında CHART şeması kullanılarak sadece radyoterapi uygulanan 36 hastada medyan sağkalım 58 hafta tespit edilmiştir. Bu alışma baz alınarak medyan sağkalım artışı sağlamak amacıyla aynı radyoterapi şemasıyla eşzamanlı kemoterapi kullanılarak prospektif bir çalışma başlatılmıştır (11).

GENEL BİLGİLER

Primer intrakranial neoplazmlar ektoderm kaynaklı olarak beyin glial dokusu veya nöronlardan, mezoderm kaynaklı olarak da damarlar ve meninkslerden kaynaklanabilir(1).

Üç basamaklı klasifikasyon sistemine göre iyi differansiye astrositomalar spektrumun bir ucunda, ortada anaplastik astrositom (AA), diğer uçta da glioblastoma multiforme (GBM) yer alır (12). Histolojiye dayanan daha yeni bir klasifikasyon sistemi (Daumas-Duport) sonuçlarla daha iyi koreledir (13).

Dünya Sağlık Organizasyonu (WHO) bu sistemi modifiye ederek, tümörleri agresifliklerine göre tanımlamıştır. Grade I gliomalar genellikle gençlerde olan pilositik astrositomlar, Grade II gliomalar astrositoma ve oligodendrogliomaları içerir. Grade III gliomalar ise anaplastik astrositoma ve anaplastik oligodendrogliomaları ve Grade IV gliomalar ise glioblastomları kapsar.

Malign astrositomalarda sağkalımı etkileyen en önemli prognostik faktörler; sırasıyla yaş, tümör tipi, KPS ve cerrahi rezeksiyonun genişliğidir (9,14,15,16).

Malign gliomalar infiltratif özellikte olduğundan, total tümör rezeksiyonuna rağmen nüks etme eğilimindedir. Bu nedenle radyoterapi ve kemoterapi gibi yardımcı tedavilerin eklenmesi gereklidir. (17)

Gross total tümör rezeksiyonu bile yapılsa çoğunlukla inisiyal tümör margininden nüks olur. Bu nedenle parsiyel kranial ışınlama ve interstisyel radyoterapi postoperatif dönemde tedavi planlamasında önemlidir. Tümör rekürrensi, primer lezyonun bulunduğu ve kompüterize tomografi (CT)'de kontrast tutan bölgede meydana geldiğinden, hedef volüm kontrast tutan bölge veya çevresindeki ödem alanına 3 cm marj bırakılarak planlanmalıdır (17).

TEDAVİ

CERRAHİ

Primer malign gliomalarda 75 yıllık deneyime rağmen, cerrahi rezeksiyonun yeri halen tartışılmaktadır (18). Cerrahi, patolojik tanı imkanı sağlar. Fakat birçok araştırmacı, CT ve magnetik rezonans görüntüleme (MRI) gibi doğru radyolojik metodların kullanılmasıyla tümör rezeksiyonunun yol açacağı risklerden kaçınarak malign beyin tümöründe tanı imkanı sağlanabileceğini ifade etmiştir. Her ne kadar stereotaktik biyopsi ile primer glioma tanısı açısından yeterli doku elde edilse de, doku miktarı tümör grade'ini belirlemek için yetersiz olabilir (19).

Stereotaktik biyopsi veya açık biyopsi, malign glioma tedavisinde total rezeksiyona üstün değildir. Tümörün cerrahi rezeksiyonu ile minimal rezidüel tümör kitlesi kalsa dahi sağkalım uzar ve hasta aktif hayatına dönebilir.

Brain Tumor Study Group'un bir çalışmasında, hastalık süresince çeşitli aralıklarla CT çekilerek nihai sonuçlarla karşılaştırılmıştır. Bu çalışma sonunda preoperatif tümör boyutu ve prognoz arasında belirgin bir bağlantı bulunamamıştır. Fakat minimal kalıntı hastalık olması ya da CT'de kalıntı tümör olmaması durumunda postoperatif tümör boyutu ile sağkalım arasında kuvvetli korelasyon tespit edilmiştir (20).

Postoperatif MRI kullanılarak yapılan benzer bir çalışmada (cerrahiden 1-3 gün sonra), daha fazla tümör rezeksiyonu ile sağkalım arasında belirgin korelasyon bulunmuştur. Ölüm riski, operasyon sonucunda kontrast tutan rezidüel tümörü olan hastalarda, hiç rezidüel tümör olmayanlara göre yaklaşık 7 kat artar. Postoperatif MRI cerrahi rezeksiyonun genişliğini, cerrahın tahmininden 3 kat daha doğrulukla belirler (21).

3 ardışık RTOG çalışması, glioblastoma için cerrahi rezeksiyon genişliği ve sağkalım arasında bağlantıyı yeniden incelemiştir. Total cerrahi rezeksiyon % 19, kısmi cerrahi rezeksiyon % 64, sadece biyopsi ise % 17 hastada uygulanmıştır. En geniş cerrahi rezeksiyon yapılanlarda istatistiksel olarak belirgin sağkalım artışı tespit edilmiş

olup, total rezeksiyon yapılanlarda ortalama sağkalım 11.3 ay iken, sadece biyopsi yapılanlarda 6.6 aydır (22).

RADYOTERAPİ

Malign gliomalar santral sinir sisteminin en kötü prognozlu neoplazmlarıdır. Beyin Tümör Çalışma Grubu (BTCG)'un çalışmalarında sadece cerrahi ile cerrahiye radyoterapinin (60 Gy/1.7-2 Gy/gün) eklendiği grupların karşılaştırılması sonucu sağkalımda belirgin bir artış olduğu gözlenmiştir (23,24).

Üç erken BTCG (BTCG 66-01, 69-01, 72-01) çalışmasının analizi sonucu ; Walker ve arkadaşları ; tüm beyin radyoterapi dozu ve sağkalım arasında direkt bir korelasyon olduğunu rapor etmişlerdir. Total dozun 50 Gy'den 60 Gy'e çıkarıldığında, ortalama sağkalım süresinin 28 haftadan 42 haftaya uzadığı bildirilmiştir (8).

RTOG (74-01) randomize bir çalışmada bir grupta tüm beyine 6 – 7 haftada 60Gy radyoterapi uygularken, diğer grupta 60 Gy + 10 Gy tümör hacmine boost (ek doz) uygulamış ve yüksek doz uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı bir sağkalım avantajı gözlenmemiştir (23).

BTCG -8001 çalışmasında malign gliomalarda hastalarda tüm beyin radyoterapi ile tüm beyin + boost radyoterapi sonuçları karşılaştırılmıştır. Her iki grup arasında sağkalım açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamış ve radyoterapi alanının

sadece tümör volümüne sınırlandırılmasıyla, tüm beyin radyoterapiye eşit sonuçlar elde edilmiştir (25).

Çeşitli radyoterapi teknikleri kullanılarak (Konformal radyoterapi, interstisyel brakiterapi, stereotaktik radyoterapi vb.) total dozun 70 Gy ve üstüne çıkarılması ile sağkalım artmadığı gibi beyin nekroz riski yükseleceği için sağkalım oranları düşük bulunmuştur. Daha yüksek radyoterapi dozlarının kullanılmamasının en önemli sebeplerinden biri normal doku toleransıdır. Normal beyin toleransının konvansiyonel fraksiyonasyon olan 1.8-2 Gy/fx ile verilen 60 Gy olduğu kabul edilir. Her ne kadar, beyinin radyasyona toleransının 65-70 Gy/6.5-8 hf olduğu sonucuna ulaşanlar olsa da (26) Sheline ve ark., büyük fraksiyon boyutu kullanılarak (2 Gy/fx) 60 Gy ve daha az biyolojik eşdeğeri total radyasyon dozu uygulandığında dahi beyin nekrozu gelişme ihtimalinin yüksek olduğunu belirtmiştir (% 5). Verilen total radyoterapi dozu kadar, fraksiyon büyüklüğünün de beyin nekrozu açısından önemli olduğunu rapor etmişlerdir(27).

Malign gliomalarda nüksler daha çok primer tümör çevresinde olduğundan , normal beyin dokusuna en az zarar vererek lokal kontrolü artırmak amacıyla primer tümör hacmine yüksek doz radyoterapi verebilmek için çeşitli radyoterapi teknikleri geliştirilmiştir.

Hiperfraksiyonasyon, alışılmış radyasyon dozunun günde 2 veya 3 kez daha küçük dozlarda, en az 4-6 saatlik zaman aralıkları ile verilerek, total dozun

yükseltilmesi esasına dayanır. Geç etkilere bağlı toksisiteyi artırmadan lokal kontrolü sağlama olasılığı yükselir.

Brakiterapi

Stereotaktik brakiterapi radyoaktif izotoplar içeren kateterlerin tümöre doğru yerleştirilmesi ile, çevredeki normal dokuya hasar vermeksizin tümör hacmine yüksek dozlarda radyoterapi uygulanabilmesini ve lokal tümör kontrolünün ve sağkalımın artmasını sağlar (28,29).

Hastaların çoğunda rekürrensin orijinal tümör kitlesi komşuluğunda meydana geldiği birçok çalışma ile dökümante edilmiştir (17,30). Konvansiyonel radyoterapi uygulanması ile % 80 lokal rekürrens gelişirken, brakiterapi yapılanlarda bu oran % 35'tir. Fakat brakiterapi yapılanlarda % 65 marjinal ve uzak metastaz gelişmiştir (3, 17). Demek ki brakiterapi ile lokal kontrol artarken rekürrensin yeri değişir (31).

Bazı randomize çalışmalar malign gliomalı hastalarda postoperatif radyoterapi ile istatistiksel olarak anlamlı sağkalım avantajı olduğunu gösterse de, hastalar halen lokal rekürrens nedeniyle ölmektedir (23,24,32). Beyin Tümör alışma Grubu'nun radyoterapi dozu ile ilgili üç ardışık retrospektif çalışması göstermiştir ki, 60 Gy uygulanan grupta, 50 Gy uygulanan gruba göre istatistiksel anlamlı sağkalım avantajı sağlanmıştır (4, 5, 6, 7, 8). RTOG ve ECOG'un randomize çalışmasında ise 70 Gy uygulanan hastalarda 60 Gy uygulananlara göre bir avantaj tespit edilememiştir (33).

Elde edilen bilgiler radyoterapi doz artışının direkt olarak sağkalımı artırdığını gösterse de, normal beyin tolerans dozu standart fraksiyonasyon şemaları ve teknikleri ile sadece 60 Gy'de sınırlandırılabilir (5,8,34,35). Çünkü konvansiyonel fraksiyonasyon ile 60 Gy radyoterapi dozunda dahi beyin nekrozu gelişme riski % 5'tir (28).

İnterstisyel brakiterapi tekniği kullanılarak eksternal radyoterapi sonrası ek doz uygulanması ile lokal kontrolün artması, gelecekteki çalışmalarda da brakiterapinin uygulanması açısından cesaret vericidir.

Stereotaktik radyoterapi

Bazı araştırmacılar, malign gliomalı hastalarda stereotaktik radyoterapi ile iyi sınırlandırılmış tümör hacmine ek doz radyoterapi uygulanarak lokal kontrol ve sağkalımın arttığını belirtmelerine rağmen, bu hastaların ancak % 20-30 kadarı bu tedavi için uygun kriterlere sahiptir (36,37). Sıklıkla bu tümörlerin diffüz oluşları nedeniyle tümör hacmi açısından yeterli bir radyografik tanımlama yapmak zordur. Brakiterapi için diğer kontraendikasyonlar; eşlik eden ciddi medikal problemler, posterior fossa, derin supratentoryal yapılar olan korpus kollosum ve bazal ganglion yerleşimli tümörler ve korteksin belli yerlerinde bulunan tümörlerdir. Cerrahi sonrası belirgin morbiditeye sebep olabilirler. Radyolojik olarak lokalize fakat brakiterapi uygulanamayan hastalar için, stereotaktik radyoterapi ile ek doz ışın çevre normal dokuya zarar vermeyen iyi bir alternatif metottur. Fakat yine de literatürde bu bilgiyi destekleyen çok az sayıda rapor bulunmaktadır (38,39).

Radyoduyarlılaştırıcılar

Malign gliomalarda var olduğu kabul edilen hipoksinin üstesinden gelebilmek amacıyla radyoterapiyle birlikte radyoduyarlılaştırıcılar (metronidazol, misonidazol, hiperbarik oksijen, bromodeoksiuridin, idodeoksiuridin, etanidazol) kullanılarak birçok çalışma yapılmıştır (40,41,42,43). Yine de, malign glioma tedavisinde radyoduyarlılaştırıcıların yerini araştırmaya yönelik çalışmalar devam etmektedir.

İnterstisyel hipertermi

Malign gliomalarda lokal kontrolü arttırmak amacıyla tümör bölgesine yüksek doz radyoterapi uygulanması çalışmalarına hipertermi tedavisi de eklenmiştir. Hipertermiyi kullanmanın esası ise şunlara dayanır :

- 42°C'nin üzerinde memeli hücreleri ölür.
- 41°C'nin üzerinde subletal veya potansiyel letal hasar tamiri inhibe olur.
- Hücreler S fazında radyorezistan iken, ısıya daha duyarlıdır.

Bu amaçla yapılan çalışmalara örnek olan Sneed'in prospektif randomize çalışmasında, ilk pozitif randomize North American çalışmasına benzer şekilde sağkalım avantajı elde edilmiştir (44). Fakat sağkalım avantajı sağlanamayan, randomizasyon nedeniyle kendini eleştiren ve daha fazla randomize çalışma yapılmasını öneren yayınlar da mevcuttur (45).

KEMOTERAPİ

En iyi standart multimodel tedavi yaklaşımı olan cerrahi, radyoterapi ve Carmustine (BCNU) tedavisine rağmen serebral gliomalarda medyan sağkalım süresi 40-50 hafta, 18 aylık sağkalım oranı ise % 20-30'dur (14,23,24).

Beyin Tümör Çalışma Grubu ve diğer gruplar tarafından 20 yıldır yapılan çalışmalar radyoterapi sonrası adjuvan kemoterapi uygulanımının faydasını göstermiştir (46). Bu süre zarfında tek ilaç (24,42,47,48,49) ya da ilaç kombinasyonlarının diğer kemoterapötiklerden daha etkili olduğu gösterilmesine rağmen istatistiksel olarak Carmustine (BCNU)'e üstünlüğü tespit edilememiştir (14,47,50).

Beyin Tümör Çalışma Grubu'nun 69-01 ve 72-01 no'lu çalışmaları cerrahi ve radyoterapiye BCNU eklenmesi ile 18 aylık sağkalımda gösterilen artışın medyan sağkalım ve tüm sağkalıma yansımadığını göstermiştir (23,24,51).

Daha yeni bir çalışma olan RTOG/ECOG çalışması ise radyoterapiye BCNU eklenmesi ile sadece 40-60 yaşları arasındaki anaplastik astrositomalı hastalarda tüm sağkalım için istatistiksel açıdan bir fark göstermiştir (33).

Kuzey Kaliforniya Onkoloji Grubu (NCOG) radyoterapiden sonra tüm hastalara hidroksiüre uygulamış ve sonrasında BCNU ile PCV (Prokarbazin, CCNU, Vinkristin) kemoterapileri için iki gruba randomize etmiştir. Sonuçta glioblastoma multiforme

açısından istatistiksel anlamlılık gösterilemezken, PCV uygulanan hasta grubunda, sadece Karnofsky skoru yüksek (70-100 arasında) ve anaplastik astrositom histolojisine sahip olgularda progresyona dek geçen süre ile 50. ve 25. sağkalım yüzdelerinde 2 kat artış tespit edilmiştir (52).

Cisplatin, Karboplatin ve Siklofosfamid gibi anti-glioma aktivitesi olduğu kanıtlanan kemoterapötiklerle yapılan randomize adjuvan çalışmalarda da istenilen sağkalım avantajı elde edilememiştir (53,54,55).

Görüldüğü gibi uzun yıllardır süren en etkili kemoterapi ajanlarının araştırılmasına yönelik çalışmalar halen netlik kazanmamıştır ve çalışmalardaki çelişkiler devam etmektedir. Anaplastik astrositomada gösterilebilen sağkalım avantajı glioblastoma multiforme'ye yansımamıştır. Bu sonuçlar araştırmacıları farklı kemoterapi ajanları kullanarak prospektif randomize çalışmalar yapmaya yöneltmiştir.

BTCG'un BCNU ile elde ettiği kısmen anlamlı çalışmalara dayanarak yine nitrozoüre grubuna dahil diğer ajanlarla (CCNU, MeCCNU = Semustin, Fotemustine) ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Fotemustine, yeni bir kloroetil nitrozoüre bileşiği olup yüksek lipofiliteye sahiptir (log P = 1.25) ve kimyasal yapısında nitrozoüre radikale tutunmasını sağlayan bir fosfonoalanin taşıyıcı grup içerir. Böylece hücre membranından kolayca geçebilir ve daha yüksek antitümöral aktiviteye sahip olur (56).

Kliniğimizde ileriye dönük başlatılan bu çalışmada nitrozüre grubuna dahil olduğunu belirttiğimiz Fotemustine (Muphoran) kemoterapötik ajan olarak seçilmiş ve radyoterapi ile birlikte eşzamanlı kullanımı araştırılmıştır. Fotemustine’i seçmemizin en önemli nedeni kan-beyin bariyerini geçme konusundaki üstün yeteneği, farmakolojik modeller üzerine olan aktivitesi ve dissemine malign melanomların serebral metastazlarında elde edilen bazı önemli klinik sonuçlarıdır (56,57).

Bir klinik Faz I çalışmada 3 hafta ardışık haftalık Fotemustine uygulanması ile gecikmiş, kümülatif ve doz bağımlı trombositopeni, lökopeni ile birlikte orta derecede bulantı ve kusma yan etkisi olduğu gösterilmiştir. Sonraki Faz II çalışmalarda önerilen doz 100 mg/m² olarak belirlenmiştir (58).

Yineleyen malign gliomalı 38 hasta (21 glioblastoma multiforme, 9 anaplastik astrositoma, 6 low-grade astrositoma, 1 pinealoblastoma ve 1 histolojisi bilinmeyen tümörlü hasta) 100 mg / m² Fotemustine ile birbirini takip eden üç hafta boyunca tedavi edildikten sonra 5 haftalık dinlenme periyoduna alınmıştır. Bir yıl boyunca 3 haftada bir düzenli olarak kemoterapi uygulanmış, progresyon görülmesi durumunda tedavi kesilmiştir. Hastalar tedavi sonucuna göre 3 gruba ayrılmıştır. 10 hastada (% 26) objektif yanıt alınmış, 18 hastada (% 47) stabilizasyon, 10 hastada (% 26) başarısızlık gözlenmiştir. Hemotolojik ve karaciğere ait toksisite hafif, gecikmiş, geçici ve reversibl olarak gözlenmiştir. Daha önce kemoterapi ile tedavi edilen hastalarda trombositopeni ve lökopeni % 30 hastada gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda Fotemustine’in kısa

tedavi şeması ile uygulanabilen, özellikle yineleyen hastalıkta iyi tolere edilebilir aktif bir ilaç olduğu belirtilmiştir.(59)

RADYOBİYOLOJİ

Radyoterapi esnasında, özellikle hızlı büyüyen tümörlerde tümör repopulasyonunun, sonuçları negatif yönde etkilediği bilinmektedir (60).

Konvansiyonel fraksiyonasyon rejimlerinden farklı fraksiyon şemaları kullanılarak tüm tedavi süresini kısaltmak ve tümör repopulasyonundan kaçınmak mümkündür (61). Bunu uygularken radyoterapi şemasındaki fraksiyon sayısı, fraksiyon başına uygulanan doz, total doz ve tüm tedavi süresinde değişiklikler yapılabilir (62).

Klinik ve laboratuvar çalışmaları ile erken ve geç doku yanıtlarının değişen fraksiyonasyon şemalarına göre belirgin farklılıklar gösterdiği saptanmıştır. Fraksiyon sayısı az ve fraksiyon başına düşen doz büyük olduğunda geç reaksiyonların, eşdeğer total dozla karşılaştırıldığında erken reaksiyonlara göre daha ciddi olduğu gözlenmiştir. Bu ayırım, tamir kapasitesi veya doz-yanıt eğrilerindeki subletal hasar tamirini gösteren omuz bölgesindeki farklılıktan kaynaklanmaktadır. Geç yanıt veren dokular için doz-yanıt ilişkisi erken yanıt veren dokulara göre daha eğimlidir. Doz ve etki arasındaki lineer-quadratik bağlantıya göre bu ; erken etkide, geç etkiye göre daha büyük α/β oranını gösterir. α/β oranı; hücre ölümünün lineer (α) ve quadratik (β) komponentlerinin eşit olduğu dozdur ve glioblastoma multiforme için yaklaşık 10 Gy'dir.

Lineer-kvadratik model ise bugün için radyobiolojide en çok kullanılan doz-yanıt bağlantısıdır. Bu bağlantı

$$S = e^{-\alpha D - \beta D^2} \Rightarrow \log_e \frac{S}{S_0} = -\alpha D - \beta D^2$$

formülü ile gösterilir. Burada, S ; D dozunda yaşayan hücre fraksiyonu, α ve β ise sabit değerlerdir. Fraksiyonasyonda her doz aynı biyolojik etkiyi meydana getirir ve subletal hasar tamiri fraksiyonlar arasında olurken, hücre proliferasyonunun olmadığı kabul edilir.

Sonuç olarak α , logaritmik hücre ölümünün tamir edilemez komponenti olan lineer kısmı gösterirken, β subletal hasar tamiri kısmen oluştuğundan sonra doz artımı ile olan hücre ölümünü gösterir.

Radyoterapi uygulanan bir organın fonksiyonunun devamlılığı, klonojenik (stem) hücrelerden çok geride kalan fonksiyonel hücrelerin oranına bağlıdır. Klonojenik hücreler için doz-yanıt eğrisi oldukça küçük bir omuz bölgesine sahip dik bir eğri gösterirken, organ fonksiyonu için doz-yanıt bağlantısı daha geniş omuzlu ve daha eğimlidir. Kuşkusuz organ fonksiyonu için olan doz-yanıt eğrisi normal doku toleransı ile yakın ilişkilidir(63,64).

Doku ve tümörlerin fraksiyonasyon yanıtı 5R olarak tanımlanan faktörlere bağlıdır (63,64,65).

1. Subletal hasar tamiri
2. Rejenerasyon
3. Redistribüsyon
4. Reoksijenizasyon
5. Radyosensitivite

Fraksiyonasyon yanıtını etkileyen en önemli biyolojik fenomen subletal hasar tamir kapasitesidir. Dokular arasında farklılıklar vardır, yavaş cevap veren dokular hızlı cevap verenlere göre daha fazla hasar tamir kapasitesine sahiptir. Geç yanıt veren dokularda görülen dik eğim tek vuruşlu hücre ölüm mekanizmasını (α tip) karakterize eder ve çok vuruşlu hasar birikimi (ve tamir) akut yanıt veren dokulara göre daha baskındır. LQ hücre sağkalım modeline göre, geç etkiler açısından hedef hücrelerde α/β oranı küçüktür, akut yanıt veren dokulara göre sağkalım eğrisi ise daha eğimlidir. Fraksiyon başına düşen dozun arttırılmasıyla geç yanıt veren hedef hücrelerde, erken yanıt veren dokulara göre sağkalım eğrisinde daha dik bir azalma sağlanır. Tersine; fraksiyon dozu düşürülerek geç yanıt veren dokularda büyük ölçüde korunma sağlanabilir (63).

Büyük fraksiyon dozları geç yanıt veren dokularda daha çok hasara sebep olur. İki farklı fraksiyonasyon rejimi ile (fraksiyon boyutu büyük ya da küçük) benzer akut reaksiyonlar gözlenirken, fraksiyon boyutu büyük rejimlerde geç yanıtlar daha ciddi olacaktır. Geç etkiler açısından tüm tedavi süresi çok az etkiye sahipken fraksiyon boyutu en belirgin faktördür. Fakat akut yanıt veren dokularda hem fraksiyon boyutu hem de tüm tedavi süresi cevabı etkiler.

Özellikle hızlı proliferasyon gösteren ve çabuk yanıt veren tümörlerin tedavisinde, fraksiyon başına düşen doz pratik olarak en küçük dozda tutulduğunda tedavi kazancı yükselebilir. Çünkü tümör kontrolü sağlanacak ve geç yan etkiler az olacaktır.

Hiperfraksiyasyon ile maksimum tedavi kazancı sağlayabilmek için geç yanıt veren dokulardaki subletal hasar tamiri tam olmalı, bunun için fraksiyonlar arasındaki süre ise en az 6 saat olmalıdır. Ayrıca bu süre zarfında hücre siklusunun rezistan fazında bulunan hücreler de daha duyarlı fazlara ilerleyerek bir sonraki fraksiyonda iyonize radyasyona maruz kalacaktır. Bu şekildeki yeniden dağılım (redistribüsyon) self-sensitizasyon olarak isimlendirilir. Self-sensitizasyon proliferasyon olmayan hücre popülasyonunda görülmez. Sonuç olarak, doz fraksiyasyonu canlı tümör hücreleri arasında siklus redistribüsyonuna sebep olurken, geç yanıt veren normal dokulardaki proliferasyon olmayan hedef hücreleri etkilemez. Böylece tedavi kazancı artırılır.

Fraksiyone radyoterapi sırasında tümör sensitizasyonu açısından reoksijenizasyonun etkisi kısmen gözlenir, çünkü bir yandan da subletal hasar tamiri etkisini azaltır. Normal dokular tedavi başlangıcında iyi vaskülarize ve kısmen iyi oksijenize olduklarından, fraksiyone radyoterapi, tek fraksiyon veya fraksiyon boyutunun büyük, sayısının az olduğu radyoterapi şemalarına göre daha fazla tedavi kazancı sağlar.

Akut cevap veren normal dokularda olduğu gibi, tümörler da hasara yanıt olarak büyümelerini hızlandırırılar. Bu nedenle hızlı büyüyen tümörler hızlı tedavi edilmelidir. Tedavi süresini uzatmak proliferasyon indeksi yüksek olan tümörler için bir dezavantajdır. Bu nedenle tedaviye ara vermeyi gerektirecek akut yan etkilerin başlamasına fırsat vermeden en kısa sürede tedavi bitirilmelidir

FRAKSİYONASYON ŞEMALARININ MODİFİKASYONU

Fraksiyonasyon stratejilerinde 4 farklı yolla modifikasyon yapılabilir. Tüm tedavi süresi uzatılır veya kısaltılır ya da fraksiyon başına uygulanan doz artırılır veya azaltılır. En çok kullanılan modifikasyonlar şunlardır :

Hiperfraksiyonasyon

Her fraksiyonda standart doza göre daha küçük dozların uygulanması şeklinde tanımlanır. Genelde toplam tedavi süresi değiştirilmeden haftada 5 gün olacak şekilde günde iki fraksiyonda uygulanır. Hiperfraksiyonasyonun amacı, geç yanıt veren normal dokularla akut cevap veren tümörler arasındaki α/β oranı farklılığından kaynaklanan terapötik kazancı artırmaktır.

Hiperfraksiyonasyon tümör kontrolünü artırır fakat aynı zamanda akut toksisiteyi de artırır.

Hızlandırılmış Tedavi

Total dozu azaltmadan tüm tedavi süresini kısaltmak esasına dayanır. Hızlandırılmış tedavinin amacı tedavi süresince tümör büyüme ve repopulasyon potansiyelini minimale indirmektir. Aşağıdaki şekillerde modifiye edilebilir :

- a) Standart fraksiyon multipl dozda bir günde verilebilir. Yaklaşık 2 Gy/fraksiyon 2 haftadan kısa bir sürede devamlı uygulanır. Lokal kontrol oranları iyidir fakat ciddi akut yan etkiler gözlenir.
- b) **Eşzamanlı boost (Ek doz) :** Başlangıçtaki büyük volüm tedavisi ile eşzamanlı olarak küçük alandan ek doz uygulanması esasına dayanır. En az 6 saatlik fraksiyon araları ile ikinci doz, ek doz olacak şekilde uygulanır. Ek doz tercihen normal doku rejenerasyonunun tam olduğu tedavinin son kısmında verilir.
- c) **Aralıklı hızlandırılmış tedavi :** Randomize olmayan çalışmalarla özellikle baş-boyun tümörlerinde 10 gün süresince günde iki fraksiyonda 1.6 Gy, 38 Gy olacak şekilde radyoterapi uygulanır. Bu hızlandırılmış tedavi modelinde erken yan etkiler görülmesi nedeniyle 12 - 14 günlük tedavi arası verilip 28 Gy daha ek tedavi uygulanır. Total tedavi süresi 6 haftadır.
- d) **CHART (Continuous Hyperfractionated Accelerated Radiotherapy) :** 51-54 Gy'lik total doz, 12 ardışık günde 6 saatlik aralarla ve fraksiyon boyutu 1.4-1.5 Gy olacak şekilde günde 3 kez uygulanır. Prospektif randomize çalışmalarla gösterilmiştir ki ; kabul edilebilir akut yan etki ile birlikte tümör kontrolü artmıştır.

Bu çalışmada kullanılan CHART şeması ilk olarak 1989 yılında Dische ve Saunders tarafından önerilmiştir. Bu protokol 12 ardışık günde, 6 saatlik

intervallerle günde 3 fraksiyonda, toplam 36 fraksiyonda total 54 Gy doz uygulamaya yöneliktir. Total doz akut yanıt veren doku toleransını korumak amacıyla konvansiyonel doza göre azaltılmıştır. Tedaviye haftasonu nedeniyle ara verilmez ve akut yan etkileri ortaya çıkmadan toplam 12 günde tedavi bitirilir (62).

AMAÇ

Daha önce kliniğimizde prognozu oldukça kötü olan malign gliomalarda tümör kontrolü ve sağkalım arttırmak amacıyla, sadece CHART şeması ile radyoterapi uygulanan bir çalışma yapılmıştı. Bu çalışmayı baz alarak radyoterapi ile eş zamanlı olarak bir nitrozüre bileşiği olan Fotemustine'i de bu şemaya ekledik. Daha önce elde edilmiş olan lokal kontrol ve sağkalım değerlerini arttırmayı hedefledik. Bu tedavi modelini seçmemizdeki amaçlar şunlardır :

1. Hızlı çoğalma özelliğine sahip yüksek gradeli malign gliomalardaki tedavi süresini kısaltarak rejenerasyon ve repopulasyonun önlenmesidir.
2. Standart doz olan fraksiyon başına 1.8 – 2 Gy yerine daha düşük dozlar kullanılarak günde 2 ya da daha fazla fraksiyon uygulanmasıyla geç yanıt veren normal doku hasarı azaltılırken akut yanıt veren tümörlerde hücre siklus redistribüsyonundan da yararlanılarak terapötik kazanç arttırılacaktır. Böylece toplam doz azaltılmaksızın lokal tümör kontrolü artarken geç yan etkiler daha az görülür. Ayrıca hiperfraksiyonasyonla oksijenizasyon artacak ve radyoterapi başarısızlık sebeplerinden biri olan hipoksi de ortadan kalkacaktır.
3. Lipofilik nitrozüre grubundan bir antineoplastik ilaç olan Fotemustine ile beyin tümörlerinde kemoterapi kullanımında önemli bir kısıtlayıcı faktör olan kan – beyin bariyeri aşılabilecek ve yeterli ilaç dağılımı sağlanabilecektir. Ayrıca yan etkilerinin oldukça az olduğu kanıtlanmış bir kemoterapötik olduğundan hastalık kontrolünü arttırırken hastalara ek bir tedavi toksisitesi getirmeyecek , böylece radyoterapi ile eşzamanlı kullanımı güvenli olacaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

HASTA SEÇİMİ

Kliniğimizde 1 Mart 1999 ve 30 Kasım 1999 tarihleri arasında prospektif bir çalışma yürütüldü. Aşağıda yer alan kriterler göz önüne alınarak 14 hasta bu çalışmaya dahil edildi :

1. Patolojik olarak glioblastoma multiforme tanısı alan
2. Onsekiz ile yetmiş yaş arasında olan
3. Karnofsky Performans Durumu 40 ve üzerinde olan
4. En az 8 hafta sağkalım beklentisi olan olgular

Tedavi öncesinde ise tüm hastalara yapılan rutin incelemeler şunlardır :

1. Anamnez
2. Fizik ve nörolojik muayene
3. Karnofsky Performans Durumu
4. Tam kan sayımı
5. Rutin kan biyokimyası
6. Radyolojik inceleme (Ön – arka akciğer grafisi, operasyon öncesi ve sonrası döneme ait beyin bilgisayarlı tomografisi ya da manyetik rezonans görüntüleme)
7. Operasyona ait bilgi (Gross total, subtotal veya biyopsi)

Çalışmaya dahil edilen hastalarda yaş 47-66 arasında değişmekte olup medyan 59'dur. Karnofsky performans durumu ise 40-100 arasında olup, medyan 70 olarak tespit edildi. Tüm hastalar -bir hasta hariç- histolojik olarak glioblastoma multiforme tanısı konmuş homojen bir grup olup, 11'i erkek (% 63.3), 4'ü kadındır (% 26.7) .

14 olgunun 7 tanesine (% 50) gross total tümör rezeksiyonu uygulanırken, 7 (%50) tanesine de subtotal rezeksiyon uygulandı. Fakat postoperatif kranial CT'ler değerlendirildiğinde gerçek anlamda sadece 2 (%14.3) hastada total rezeksiyon uygulandığı geriye kalan 12 (%85.7) hastada ise makroskobik kalıntı tümör olduğu belirlendi. Dolayısıyla 14 hastanın sadece 2 tanesinde kalıntı tümör yoktu.

Olgulardaki semptomların başlama süresi 2 hafta ile 260 hafta (5 yıl) arasında olup, medyan 6 haftadır. 5 yıllık semptom hikayesi daha önce düşük grade'li beyin tümörü tanısı nedeniyle opere olan ve sonradan yüksek grade'e differansiasyon gösteren bir hastaya aitti.

Hastaların operasyondan sonra radyoterapiye başlaması için geçen süre en kısa 2 hafta, en uzun 8 hafta olup, medyan 4 hafta idi.

14 vaka tümör lokalizasyonu açısından değerlendirildiğinde ; 3 hastada frontal (%21.4), 3 vakada temporoparietal (%21.4), 3 vakada parietal(%21.4), 4 vakada temporal (%28.6), 1 vakada oksipital (%7.2) bölgede kitle tespit edildi. (Tablo 1)

Tablo-I : Tedavi öncesi hasta özellikleri

	HASTA SAYISI (n)	YÜZDE (%)
YAŞ (Medyan 59)		
40 – 49	2	14.3
50 – 59	7	50
60 – 69	5	35.7
PERFORMANS DURUMU		
1. Grup (40 – 70)	8	57.1
2. Grup (80 – 100)	6	42.9
CERRAHİ TİPİ		
Parsiyel	12	85.7
Total	2	14.3
TÜMÖR LOKALİZASYONU		
Frontal	3	21.4
Parietal	3	21.4
Temporal	4	28.6
Temporoparietal	3	21.4
Oksipital	1	7.2
BAŞLANGIÇ SEMPTOMLARI		
Fokal Defisit	4	28.6
Baş Ağrısı	6	42.8
Kişilik Değişiklikleri	5	35.7
Epilepsi	6	42.8
Diğerleri	4	28.6
EK TEDAVİLER		
Antiödem Tedavi	12	85.7
Antikonvülsan Tedavi	14	100

RADYOTERAPİ TEKNİĞİ

Vakaların hepsine uygun fiksasyon şartlarında radyoterapi uygulayabilmek amacıyla polietilen maske yapıldı ve tedavi esnasında ışınlanacak alan bu maskenin üzerine çizildi. Tedavi planlaması esnasında hastalar sırtüstü yatırılıp maske takıldı ve cilt kaynak mesafesi 80 cm olacak şekilde ayarlandı. Tüm beyin alanı, supraorbital ridgeden mastoide kadar tüm kalvarium alan içinde olacak şekilde planlandı. Fakat orbita ve zigomatik arkın altında kalan fasial yapılar kurşun bloklar kullanılarak korundu. Tüm hastalara simülasyon grafisi çekildikten sonra tedaviye başlandı.

Toplam tedavi süresi olan 19 gün boyunca tatil günleri de dahil olmak üzere ara verilmeksizin 14 olgu, hospitalize edilerek tedavi edildi. Hastalara mümkün olduğunca Pazartesi günü tedaviye başlanarak 19 gün sonunda Cuma günü tedavinin bitirilmesine çaba gösterildi. Bu, 11 vakada uygulanabilirken, 3 vakada tedaviye hospitalizasyon problemi nedeniyle Salı günü başlandı ve Cumartesi günü bitirildi.

Tedaviye alınma saatleri sabah 09⁰⁰, öğle 15⁰⁰ ve akşam 21⁰⁰ 'de yani fraksiyonlar arasında 6 saat olacak şekilde planlandı. Olgular Co₆₀ teleterapi aleti ile ışınlandı. Sabah ve akşam tüm beyin alanı, öğle saatinde sadece primer tümör loju karşılıklı paralel alanlardan ışınlandı. Set-up kolaylığı sağlanması açısından sabah sadece sağ tüm beyin, akşam ise sadece sol tüm beyin ışınlanırken öğlen hem sağ hem sol primer tümör loju ışınlandı.

Öğle saatinde tedaviye alınan primer tümör bölgesi planlaması esnasında, operasyon öncesi çekilen CT veya MRI'dan yararlanıldı. Primer tümör bölgesine ya da varolan peritümöral ödeme 2 cm emniyet marjı bırakılarak tedavi alanı planlandı.

Sabah ve akşam tüm beyine günde 2 kez olmak üzere fraksiyon başına 105 cGy verilerek toplam 19 günlük tedavi süresince 38 fraksiyonda 3990 cGy radyoterapi uygulandı. Öğle saatinde ek doz verilen primer tümör bölgesine günde 3 kez 57 fraksiyonda toplam 5985 cGy radyoterapi uygulandı.

KEMOTERAPİ

Kemoterapi tedavisi, radyoterapinin devam ettiği 3 hafta boyunca, haftada bir gün olmak üzere toplam 3 kez (D1, D8, D15) Pazartesi ya da Salı günü 100 mg/m² Fotemustine indüksiyon tedavisi şeklinde uygulandı. Olguların tümüne sabah 09⁰⁰'da tüm beyin radyoterapisi uygulandıktan sonra, 100 mg/m² Fotemustine, 250 mg % 5 glikoz solüsyonunda seyreltilerek 1 saat içinde intravenöz uygulama ile verildi. Bu süre zarfında serum şişesi ve serum seti karartıldı. Diabetik olan hastalarda % 0,9 NaCl çözeltisi kullanıldı. Hastaların antiemetik tedavisi düzenlendi. Metoklopramid ampule rağmen bulantı-kusması olan hastalara ondansetron ampul uygulandı. Üç hafta boyunca tüm hastaların kemoterapisi yapıldıktan 3-4 gün sonra, hemogram ve rutin biyokimyasal testlerle karaciğer ve böbrek fonksiyonları takip edildi. Trombosit ve granülosit değerlerine ve karaciğer-böbrek fonksiyonlarına göre doz ayarlaması planlandı. Hiçbir hastada doz ayarlamasını gerektirecek toksisite gözlenmedi.

Tablo-2 : Doz ayarlaması gerektiren toksisite

<i>Trombosit/mm³</i>	<i>Granülosit/mm³</i>	<i>Uygulanacak doz yüzdesi</i>
$N \geq 100.000$	$N \geq 2.000$	100 mg/m ²
$100.000 > N > 80.000$	$2.000 > N \geq 1.500$	75 mg/m ²
	$1.500 > N \geq 1.000$	50 mg/m ²
$N < 80.000$	< 1.000	Tedavi ertelenir

HASTA TAKİBİ

Radyoterapiye ait yan etkiler erken dönemde akut yan etkiler açısından değerlendirildi. Kemoterapiye bağlı beklenen trombositopeni zamanı, kemoterapi uygulandıktan sonra 27. ve 44. Günler arasında olup en düşük 33. gündür. Granülositopeni ise 36-50. günler arasında olup en düşük lökopeni zamanı 41. gündür. İlk kemoterapi günü radyoterapi tedavisinin de ilk gününe rastlar. Bu nedenle hastalar tedaviyi bitirdikten 2 hafta sonra yani tedavi başlangıcından itibaren 5 hafta sonra trombositopeni ve nötropenin en sık gözleendiği günlerde hemogram ve rutin biyokimyasal testlerle değerlendirildi. Yine tedavi bitiminden yaklaşık 2 ay sonra kontrol kranial BT veya MRI ile tedavi yanıtı açısından değerlendirildi. Hastalar progresyon saptanana dek ilk yıl için 2 ayda bir klinik kontrole çağrıldı, fizik ve nörolojik muayeneleri yapıldı ve 4 ayda bir yine biyokimyasal testler ve hemogram tekrarlandı. Progresyon saptanan hastalar ise ayda bir olmak üzere daha sık klinik kontrollere çağrıldı. Antiödem tedavi kullanımına devam eden hastaların klinik ve radyolojik bulgularına göre steroid dozları yeniden düzenlendi.

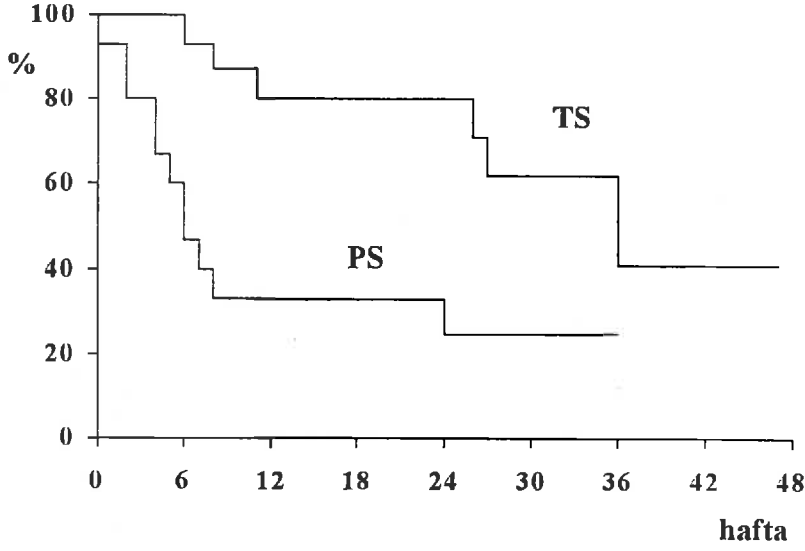
BULGULAR

Kliniğimizde Mart 1999'da başlatılmış olan bu çalışma yazı haline getirildiğinde toplam 14 hastanın 9 tanesinin halen yaşamakta olduğu tespit edilmiştir. Tüm vakaların %64.3'ünü oluşturan 9 yaşayan hastada medyan takip süresi 31 hafta (16-47 hafta), %35.7'sini teşkil eden 5 eksitus olmuş vakada ise tüm sağkalım medyan 26 hafta (6-36 hafta) olarak tespit edildi. Tüm olgularda medyan sağkalım süresi 27.5 haftadır (6-47 hafta).

Takip esnasında 4 hastanın (% 28.6) progresyonsuz olduğu, geriye kalan 10 hastada (% 71.4) ise medyan 6,5 haftada (0-38 hafta) progresyon olduğu saptandı. En kısa progresyon süresi 0 hafta olup, bu hasta tedavi bitiminden bir hafta sonra ex olmuşur. En uzun progresyon süresi ise 38 haftadır.

Cerrahi uygulanan hastalarda radyoterapiye başlama süresi medyan 4 hafta (2-8 hafta) olarak tespit edildi. Radyoterapiye 4 haftadan önce başlanan 6 hastada progresyona dek geçen süre medyan 20 hafta (0-38 hafta) iken 4 hafta ve sonrasında radyoterapi uygulanan 8 hastada ise medyan 5 hafta (2-20 hafta) olarak tespit edildi. Radyoterapiye 4 haftadan önce başlanan 6 hastadan biri, 4 haftadan sonra başlanan 8 hastadan dördü eksitus olmuşur. Bu hastalarda radyoterapi ile cerrahi arasında geçen sürenin 4 haftadan daha kısa olması halinde sağkalımın arttığı tespit edildi. Karnofsky performans durumu 40-70 olan birinci grup ile 80-100 olan ikinci grup arasında progresyona dek geçen süre ve tüm sağkalım araştırıldığında, birinci grupta

progresyona dek geçen süre medyan 6 hafta (2-24 hafta), ikinci grupta ise medyan 16 hafta (0-38 hafta) olarak tespit edilirken tüm sağkalım birinci grupta medyan 27,5 hafta (8-47 hafta), ikinci grupta ise medyan 24 hafta (6-38 hafta) olduğu gözlemlendi.



PS	13	8	5	4	2	1	1		
TS	14	13	12	11	10	6	3	1	1

Grafik-1: Tümü olgulara progresyonsuz (PS) ve tüm sağkalım (TS)

Tümü sağkalım oranı 12 ve 24. haftalarda % 85.7, 36. haftada % 66.7 ve 48. haftada % 44.4 olarak tespit edildi. Progresyonsuz sağkalımın 6. haftada % 64.3, 12. ve 24. haftalarda % 35.7 ve 36. haftada % 26.8 olduğu gözlemlendi.

Semptom başlama süresi 6 haftadan kısa olan hastalarda progresyona dek geçen süre medyan 5 hafta (0-24 hafta), medyan sağkalım 24,5 hafta (6-35 hafta) iken, 6 hafta veya daha uzun olanlarda progresyona dek geçen süre medyan 7 hafta (2-38 hafta) ve tüm sağkalım medyan 31 hafta (8-47 hafta) olduğu tespit edildi.

Progresyon tespit edilen 10 hastanın 2'sinde radyolojik, 8'inde klinik progresyon mevcut idi. Daha önce steroid (dexametazon) kullanımı kesilmiş 4 hastaya antiödem tedavi başlanırken, steroid kullanmakta olan diğer 4 hastanın ise ilaç dozları yeniden düzenlendi. 2 ay sonra kontrol kranial MR çekilen ve radyolojik progresyon saptanan 3 hasta ile klinik progresyon nedeniyle çekilen kranial MR'da radyolojik progresyonun kesinleştirildiği 1 hastaya yani toplam 4 hastaya reoperasyon önerildi. 1 hastada reoperasyon sonucu elde edilen patolojik piyeste canlı tümör hücrelerine rastlanmamış, sadece nekroz tespit edilmiştir. Diğer 3 hasta ise ikinci operasyonu kabul etmemişlerdir. Bu 3 hasta da halen yaşamaktadır.

Progresyon saptanan 10 hastadan 9 tanesi sürekli steroid kullanmak zorunda kalmıştır. Çalışmaya dahil edilen 14 hastadan progresyonsuz takipte olan 4 hasta ise steroid kullanmayıp sadece antiepileptik tedavi kullanmaktadır.

Tablo-3 : Tüm Hastalar İçin Progresyona Dek Geçen Süre (TTP) – 3 Yıllık Tüm Sağkalım (OS) Değerleri

	n	TTP	n	OS
YAŞ (Medyan 59)				
< 59	3 / 7	% 53,6	1 / 7	% 80
≥ 59	7 / 7	0	4 / 7	0
		p=0,015		p=0,11
PERFORMANS DURUMU				
40 – 70	5 / 5	0	3 / 5	0
80 – 100	5 / 9	% 41,7	2 / 9	% 74,1
		p=0,036		p=0,25
CERRAHİ TİPİ				
Total	1 / 2	% 50	0	% 100
Subtotal	9 / 12	% 22,2	5 / 12	% 39,7
		p=0,58		p=0,32
CERRAHİ – RT SÜRESİ				
< 4 hafta	3 / 6	% 44,4	1 / 6	% 83,3
≥ 4 hafta	7 / 8	% 12,3	4 / 8	% 26,3
		p=0,08		p=0,32
SEMPTOM BAŞLAMA SÜRESİ				
< 6 hafta	4 / 5	% 20	2 / 5	% 40
≥ 6 hafta	6 / 9	% 33,3	3 / 9	% 58,8
		p=0,69		p=0,24

n : Riske maruz hasta sayısı

Tablo 3, çalışmamızda uygulamış olduğumuz tedavi yöntemi ile 14 olgunun sağkalım ve progresyonsuz sağkalım oranlarının Kaplan – Meier yöntemine göre istatistiksel sonuçlarını içermektedir. 59 yaşından küçük, Karnofsky performans durumu 80 –100 olan hastalarda progresyona dek geçen sürenin anlamlı olduğu gösterildi. Cerrahi ile radyoterapi arasında geçen sürenin 4 haftadan az olması durumunda anlamlılığa doğru bir eğim gözlemlendi. İki serinin anlamlılığı için Log – Rank testi kullanıldı.

TEDAVİ TOKSİSİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

RADYOTERAPİ TOKSİSİTESİ

Radyoterapiye bağlı akut yan etkiler değerlendirildiğinde, cilt reaksiyonları açısından 2 hastada tedavinin 2. haftasında başlayan ve 15 günde normale dönen Grade I eritem, 2 hastada Grade II kuru deskuamasyon ve 5 hastada kulak arkasında Grade III ıslak deskuamasyon tespit edildi. Islak deskuamasyon olan hastalara lokal Jansien viole tedavisi önerildi. 5 hastada lokal steroid ya da antibiyotikli merhem kullanmayı gerektiren Grade II konjonktivit saptandı. 3 hastada Grade I alopesi (minimal saç kaybı), 2 hastada Grade II alopesi (orta parçalı), 9 hastada Grade III alopesi (geri dönebilen tam alopesi) tespit edildi. Grade III alopesi özellikle 60 Gy radyoterapi uyguladığımız primer tümör bölgesine uyan kafa cildinde gözlemlendi (Tablo – 4).

Tablo-4 : Olgularımızın radyoterapiye ait akut yan etkileri

	Grade I	Grade II	Grade III
Cilt reaksiyonu	2 (% 14.3)	2 (% 14.3)	5 (% 35.8)
Konjonktivit	-	5 (% 35.8)	-
Alopesi	3 (% 21.4)	2 (% 14.3)	9 (% 64.3)

KEMOTERAPİ TOKSİSİTESİ

Gastrointestinal Yan Etkiler

Kemoterapiye ait yan etkiler gözden geçirildiğinde 5 hastada Fotemustine'in uygulandığı gün de dahil olmak üzere hiç antiemetik tedaviye ihtiyaç duyulmamıştı. 8 hastada kemoterapinin uygulandığı gün antiemetik tedavi gerektiren Grade III bulantı-kusma gözlenmiştir. Diğer 2 hastada ise hastanede buldukları tüm günler boyunca antiemetik (Grade IV) tedaviye ihtiyaç duyulmuştur. Bu iki hasta diğer hastalara göre tedavi süresince daha yüksek doz antiödem tedavi gereksinimi olan hastalardır. Bu hastalardan birinde interne edildiğinin 6. gününden itibaren antiödem tedavi olarak Mannitol kullanılmak zorunda kalınmış ve tedavi bitiminden 1 hafta sonra eksitus olmuştur. Bu sonuç hastanın tedavi esnasında dahi progrese olması ile açıklanabilir. Diğer hastada ise kemoterapötik ajan kadar beyin ödeminin de bulantı-kusmaya katkısının olduğu varsayılabilir.

Karaciğer ve böbrek fonksiyonları açısından yan etkilere bakıldığında 9 hastada toksisite gözlenmez iken, 5 hastanın 4'ünde (üç olguda Grade I, bir olguda Grade II) SGOT ve SGPT değerlerinin tedavinin 2. haftasından itibaren yükselmeye başladığı ve 4-8 hafta içinde normale döndüğü ; bir hastada ise tedavinin 2. haftasında başlayan Grade I SGOT ve SGPT yüksekliğine klinik olarak idrar renginin koyulaşması ve skleralarının ikterik olması da göz önüne alınarak yapılan ileri tetkiklerle Hepatit B geçirmekte olduğu tespit edildi. İki ay sonraki klinik kontrolünde hastanın karaciğer enzimlerinin normale döndüğü fakat HbsAg taşıyıcılığının devam ettiği tespit edilmiştir.

Bir hastada ise tedavi bitiminden 2 hafta sonra tedavi gerektiren ishal gözlemlendi. Hasta yaklaşık 4 haftada tamamen iyileşti. (Tablo-3).

Hematolojik Yan Etkiler

Hematolojik toksisite açısından değerlendirildiğinde, ilk kemoterapi uygulandıktan 35-45 gün sonra toplam 5 hastada Grade II ile IV arasında değişen lökopeni ve trombositopeni gözlemlenmiştir. 2 hastada Grade II ve IV trombositopeni, 1 hastada Grade II, 2 hastada Grade III, 1 hastada Grade IV lökopeni gözlemlenmiş olup sadece 3 tanesine febril nötropeni gelişme riskine karşı profilaktik olarak G-CSF veya GM-CSF flakon ve antibiyotik tedavisi ile destek tedavi uygulanmış ve bu nedenle interne edilmişlerdir. Supportif tedaviden 1 hafta sonra hematolojik değerleri normale dönmüştür. Diğer 2 hastada ise destek tedaviyi gerektirecek enfeksiyona ait bulgu ya da kanama saptanmamış olup spontan olarak değerleri 1 haftada normale ulaşmıştır.

Literatürde tanımlanmamasına rağmen bizim çalışmamızda dikkati çeken bir diğer nokta 2 hastada ilk tedavi başlangıcından 35-45 gün sonra yani hematolojik nadir değerlerinin takip edildiği süre zarfında hipokalsemi olmasıdır. Bu hastalarda hipokalsemiye ait klinik bulgu gözlemlenmedi ve medikal tedavi gerektirmeden 2 hafta içinde Ca değerleri normale döndü. Hastalar hipoalbuminemi açısından da değerlendirildi fakat herhangi bir patolojiye rastlanmadı.

Tablo- 5: Olgularımızın kemoterapiye ait yan etkileri.

	<i>Grade I</i>	<i>Grade II</i>	<i>Grade III</i>	<i>Grade IV</i>
Bulantı-kusma	-	-	8	2
SGOT-SGPT yüksekliği	3	1	-	-
İshal	-	-	1	-
Lökopeni	-	1	2	1
Trombositopeni	-	1	-	1

TARTIŞMA

Malign gliomalarda uygulanan geniş cerrahi rezeksiyon ve radyoterapiye rağmen sağkalımın düşük olması şu şekilde yorumlanabilir :

- Oldukça yüksek oranda hipoksik tümör hücrelerinin varlığı (66),
- Klonojenik malign hücrelerin oranının fazla olması ve bunların hızlı hücre siklusuna sahip olmaları (67,68),
- Subletal veya potansiyel letal hasar tamir kapasitesinin yüksek olması (68).

Lokal tümör kontrolü ve sağkalımı olumsuz yönde etkileyen bu faktörler de göz önüne alınarak 70li yıllardan beri birçok klinik çalışma gerçekleştirilmiştir. Günümüzde benzer çalışmalar halen devam etmektedir.

İki randomize BTSG çalışmasında (BTSG 69-01 ve 72-01) malign gliomalı hastalara, biyopsi ya da subtotal rezeksiyon sonrası BCNU ya da Semustine eklenerek veya eklenmeden 60 Gy tüm beyin konvansiyonel radyoterapi (günde fraksiyon başına 1.8 – 2 Gy) uygulandığında sadece kemoterapi ya da destekleyici bakıma göre sağkalım üstünlüğü olduğu gösterilmiştir (23,24). Postoperatif konvansiyonel radyoterapi ile medyan sağkalım 36-40 haftaya ulaşır (23,24), fakat uzun dönem sağkalım üzerinde etkisi yoktur (5,23,43,49,69).Beş yılda anaplastik astrositoma için sağkalım oranı %10 -35 iken glioblastoma multiforme için bu oran hemen hemen sıfırdır(25,70,71).

Simpson ve Platts'ın 1976 yılındaki hiperfraksiyasyon çalışması bu konuda yapılan ilk çalışmalardan biridir. Bu çalışma ile, GBM tedavisi açısından günde 3 fraksiyonda 0.48 Gy radyoterapi ile konvansiyonel dozu karşılaştırılmış ve medyan sağkalım farkı tespit edilememiştir. Total dozun(30-40 Gy) ve fraksiyon büyüklüğünün oldukça düşük tutulduğu gözlenmiştir (72).

1989'da BTCG'un 77-02 randomize çalışmasının sonuçları Deutsch ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır. Bu çalışma ile günde 2 kez 1,2 Gy (total doz 66 Gy) uygulanan hiperfraksiyasyon ile konvansiyonel radyoterapi ve misonidazol veya streptozotosin eklenerek ya da eklenmeden elde edilen sonuçlar karşılaştırılmıştır. Sağ kalım açısından istatistiksel bir fark gösterilememiştir.(43).

RTOG 83-02 çalışmasında ise malign gliomalı hastalar 4 gruba randomize edilmiş, hastalara total doz 64.8 Gy , 72 Gy , 76.8 Gy ve 81.6 Gy olacak şekilde günde 2 kez fraksiyon başına 1.2 Gy radyoterapi uygulanmış ve tüm hastalara ek olarak 80 mg/m² intravenöz BCNU verilmiştir. En yüksek sağkalım oranı 72 Gy alan hasta grubunda gözlenmiş ve 2 yılda % 41 'nin yaşadığı tespit edilmiştir. Fakat 4 kol arasında sağkalım açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamış, 72 Gy uygulanan grupta en iyi 2 yıllık sağkalımın % 80 ile anaplastik astrositomalı hastalarda olduğu tespit edilmiştir (67). Yine 72 Gy total doz uygulanan grup incelendiğinde 50 yaşın altında ya da Karnofsky performans durumu 70'den yüksek olan olgularda sağkalım kalitesinin belirgin olarak daha iyi olduğu saptanmıştır(73). Faz III randomize bir çalışma ile (RTOG 90-06) 72 Gy alan grup ile konvansiyonel fraksiyasyon ile 60 Gy standard

tedavinin uygulandığı hastalar karşılaştırılmış, yine her 2 gruba da BCNU eklenmiştir. Her iki radyoterapi şeması arasında sağkalım açısından bir avantaj gözlenmediği rapor edilmiştir(74).

1994 yılında Gonzalez ve arkadaşları devamlı akselere fraksiyonasyon şeması kullanarak kemoterapi uygulamadan 9-12 günde total doz 42, 48, 54 ve 60 Gy olacak şekilde günde 3 kez fraksiyon başına 2 Gy radyoterapi uygulayarak doz yükseltmeye yönelik bir çalışma başlatmışlardır. Medyan sağkalım 4 grup arasında sırasıyla 8.3 , 8.1, 10.3 ve 7.2 ay olup istatistiksel bir anlamlılık bulunamamıştır(70). Özellikle EORTC 22803 çalışmasında konvansiyonel fraksiyonasyonla uygulanan 60 Gy total doza göre medyan sağkalım (12.7 ay) ve 2 yıllık sağkalım oranı (%14) açısından fark gösterilememiştir. EORTC'nin çalışmasında bir gruba misonidazol verilerek radyoduyarlılaştırıcıların etkinliği araştırılırken diğer bir gruba da akselere fraksiyonasyon uygulanmış, fakat 60 Gy konvansiyonel fraksiyonasyon uygulanan gruba göre bir üstünlük gösterilememiştir(75).

1995 yılında Levin ve arkadaşları; EORTC'nin postoperatif total doz 60 Gy olacak şekilde günde 3 fraksiyonda 2 Gy uyguladıkları akselere fraksiyonasyon şemasına eşzamanlı Carboplatin eklemişler ve 1 yıl boyunca prokarbazin , CCNU ve vinkristin(PCV)'den oluşan multiajan kemoterapötiklerle tedaviye devam etmişlerdir. Medyan sağkalımın 14 ay olduğu ve EORTC'nin sadece radyoterapi uygulayarak elde ettiği sonuçlara üstün olmadığı gösterilmiştir(76).

Levin ve arkadaşlarının 1990 yılında yayınladıkları NCOG 6G61 çalışmasının son sonuçlarına göre; PCV kemoterapisinin BCNU'dan üstün olduğu, fakat bu avantajın sadece anaplastik astrositoma tanılı hasta grubunda gözlendiği rapor edilmiştir. Glioblastoma multiforme tanılı hastalarda ise BCNU ve PCV kemoterapisi açısından fark olmadığı gibi anaplastik astrositomaya göre medyan sağkalımda bir avantaj sağlanmadığı da tespit edilmiştir. Bu da, glioblastoma multiforme tanılı hastaların anaplastik astrositoma tanılı olanlara göre daha az sağkalıma sahip olmasına ve göreceli faydanın aslında çok düşük olmasına bağlanabilir (52).

Payne tarafından 1982 yılında yayınlanan ve esas olarak hiperfraksiyonasyonun ön planda tutulduğu randomize çalışmada; 50Gy total dozun uygulandığı konvansiyonel fraksiyonasyon ile 36-40 Gy radyoterapinin uygulandığı akselere fraksiyonasyon (günde 4 fraksiyonda 1 Gy) karşılaştırılmıştır. Fraksiyonlar arası 3 saat olarak uygulanmıştır. Her iki gruptaki hastalara da CCNU uygulanmış, medyan sağkalım sırasıyla 10 ve 10.6 ay olarak tespit edilmiştir (77). Beklenenden kötü olan bu sonuçlar; total dozun özellikle akselere grupta düşük tutulması ve intervaller arası sürenin 6 saatten az olması ile açıklanabilir. Aynı yıl Douglas, akselere hiperfraksiyone radyoterapi ile günde 3 kez fraksiyon başına 1 Gy uyguladığı grup ve konvansiyonel fraksiyon ile günde tek fraksiyonda 2 Gy uyguladığı grubu karşılaştırmıştır. Bu çalışma ile hem kendi serisi hem de tarihsel kontrollerdeki konvansiyonel fraksiyonasyona göre akselere hiperfraksiyonasyon lehine 2 yıllık sağkalım avantajı elde etmiştir. Fakat konvansiyonel fraksiyonasyon kolunda 40-50 Gy gibi düşük doz radyoterapi uygulanırken, akselere kolda 55 -70 Gy radyoterapi dozu kullanıldığı gözardı edilmemelidir (78).

Bir akselere hiperfraksiyasyon çalışması olan RTOG 83- 02'de daha çok akselerasyon ön planda tutulmuştur. Faz I-II doz araştırması olan bu çalışmada, hastalar sırasıyla 48 Gy ve 54.4 Gy olan iki total doz grubuna randomize edilerek (1.6 Gy, günde iki fraksiyon) araştırılmıştır. Bütün hastalara BCNU uygulanmıştır (79). Daha önce yapılan ve tüm hastalara konvansiyonel fraksiyasyon ile BCNU'nun uygulandığı (total doz tüm beyin 60 Gy) RTOG 74-01 ve 79-18 çalışmaları ile karşılaştırıldığında akselere hiperfraksiyasyon grubunda sonuçların daha kötü olduğu dikkat çekmiştir. Sağkalım sırasıyla 11.4 ve 10.8 ay olup istatistiksel anlamlılık görülmemiştir (79).

Yoğun akselere hiperfraksiyone radyoterapinin kullanıldığı Keim'in çalışmasında ise glioblastome multiforme tanılı 38 hastaya günde 3 fraksiyonda 1.5 Gy total doz 60 Gy olacak şekilde uygulanmıştır. Medyan sağkalım 10.5 ay olup RTOG 83-02 çalışması ile benzer sonuçlar elde edilmiştir (68).

Akselere hiperfraksiyone radyoterapi (70-75 Gy; günde iki kez 1.5 Gy) ile radyoduyarlılaştırıcı olarak Idodeoksiüridin (IdUrd) eşzamanlı infüze edilmesiyle glioblastoma multiforme tanılı hastalarda medyan sağkalım 11 ay olarak tespit edilmiştir. 2 yıllık sağkalım oranı % 9 olup avantaj sağlanamamıştır(80).

Shenouda ve arkadaşları, eşzamanlı olarak ek doz şeması içeren pilot bir çalışma ile 42 hastaya total doz 60 Gy olmak üzere 2 fraksiyonda 2 Gy radyoterapi uygulamışlardır. Medyan sağkalımın 13 ay olarak tespit edildiği bu çalışmada da

postoperatif konvansiyonel radyoterapi uygulananlarla karşılaştırılabilir bir sonuç elde edilmiştir(81).

Malign gliomaların tedavisinde değişik fraksiyon şemalarına umutlar bağlansa da, aslında son 10 yılda sadece tek bir randomize çalışmada akselere fraksiyonasyon ile (günde 3 fraksiyonda 0.89 Gy, total doz 61.4) konvansiyonel fraksiyona (58 Gy) göre sağkalım avantajı elde edilmiştir. Bu çalışmada dahi sağkalım avantajı 6 aydan kısadır (82, 83)

Kliniğimizde de Mayıs 1993 ve Ocak 1995 yılları arasında yüksek gradeli astrositoma tanılı 36 hastaya CHART protokolü uygulanarak toplam 59,85 Gy 19 günde 6 saatlik intervallerle uygulanmıştır. Medyan yaş 51 olan bu hasta grubunda medyan sağkalım 58 hafta, 2 yıllık sağkalım oranı ise % 22 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışma sonucunda CHART şemasının tolere edilebilir akut toksisite ve konvansiyonel fraksiyonasyonla karşılaştırılabilir sağkalım oranları sağlaması nedeniyle alternatif bir tedavi şeması olabileceği belirtilmiştir (11).

1993 yılında son 15 yıl içerisinde radyoterapi ile birlikte adjuvan kemoterapi kullanılarak ya da kullanılmadan uygulanmış, yaklaşık 3000 hastalık 16 randomize çalışma kemoterapi etkinliğini araştırmak amacıyla bir meta-analizle değerlendirilmiştir. Bu meta-analizin sonucuna göre sadece radyoterapi uygulanan hastalarda medyan sağkalım 9.4 ay (7-34 ay) iken, radyoterapi ile birlikte kemoterapinin kullanıldığı hastalarda 12 ay (7-46 ay) olarak tespit edilmiştir. Primer rezeksiyon ve radyoterapi

sonrası adjuvan kemoterapi uygulanmasıyla özellikle 12, 18 ve 24. aylarda malign gliomalı hastaların sağkalım oranının arttığı tespit edilmiştir. Fakat bu avantajın sadece 12 ve 24. aylar için sırasıyla %10.1 ve %8.6 olduğu bildirilmiştir. Bu 16 çalışma eksiklikleri açısından da ele alınmıştır. Daha önceki çalışmalara dayanarak BTCG, malign gliomalı hastalarda nitrozüre içeren kemoterapinin kullanılmasını önerse de bu 3 büyük randomize çalışmanın sadece bir tanesinde kemoterapi kullanılmayan kontrol kolu olduğu tespit edilmiş ve sağkalım avantajının kemoterapi kullanılan kolda yüksek olduğu öne sürülmüştür. Ancak kemoterapi uygulanmayan hastalarda yüksek doz steroid tedavisi kullanıldığı ve bu koldaki düşük sağkalımın steroide bağlı komplikasyonlar nedeniyle olabileceği belirtilmiştir.

Diğer bir problem de klinik çalışmalara dahil edilen hasta popülasyonunun heterojenitesinden kaynaklanmaktadır. Özellikle beyin tümörlü hastalarla yapılan klinik çalışmalarda yaş ve histoloji (Anaplastik astrositoma veya glioblastoma multiforme) sonuçları etkileyebilecek özelliklerdir. Randomize 16 klinik çalışmada yaş hakkında yeterli bilgi bulunmadığından sadece en yüksek ve en düşük medyan yaş bir istatistiksel modele uyarlanmış ve genç hastalarda % 5'lik bir avantaj gözlenmiştir. Bu ek sağkalım avantajı ilk bir yıldan sonra gözlenmiş olup kemoterapi uygulanmasına değil zaten daha uzun yaşam beklentisi olan iyi prognostik özelliklere sahip hastalar (genç yaş) olmalarına bağlıdır.

Olgular histolojik olarak incelendiğinde maksimum fayda, anaplastik astrositomada 12-18. aylarda, glioblastoma multiformede ise 18-24. aylarda

gözlenmiştir. Kemoterapinin glioblastoma multiforme için geç gözlenen bu sürpriz avantajı; aslında 18-24 ay gibi uzun süre sağkalım elde edilebilenlerin zaten iyi prognostik faktörlere (performans durumu iyi, genç yaş ve minimal postoperatif kalıntı tümör varlığı) sahip hasta grubunu oluşturmaları ile açıklanabilir.

Meta-analizde tespit edilen bir diğer çelişki de kullanılan kemoterapi ajanlarının çoğunlukla tek ajan nitrozüre olmasıdır. Daha yakın zamanda kullanılan PCV ya da antiglioma aktivitesi olduğu kanıtlanan Cisplatin, Carboplatin ve Siklofosfamid gibi ajanların kullanılması ile özellikle anaplastik astrositomada daha farklı sağkalım avantajı elde edilebileceği öne sürülmüştür.

Bizim açımızdan da önemli olan bir diğer saptama ise, bu 16 randomize çalışmada farklı radyoterapi şemalarının kullanılmasıdır. Optimal radyoterapi, kemoterapi öncesi tümör yükünü azaltacak ve böylece kemoterapinin etkinliğini arttıracak yani sinerjistik etki gösterecektir(10).

Meta-analizde yer alan çalışmalardan özellikle 1983'de Chang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya dikkat çekmek gerekir. Hastalar anaplastik astrositoma ve glioblastoma multiforme olarak randomize edildikten sonra her grup tekrar eksternal radyoterapi ,eksternal radyoterapi ve ek doz, eksternal radyoterapi ve BCNU, eksternal radyoterapi ile Me – CCNU ve DTIC olarak tekrar randomize edilmiştir. Sonuçta anaplastik astrositomalı hasta grubunda sırasıyla 15.5 , 32.3 , 27.2 ve 21.9 ay medyan

sağkalım tespit edilirken glioblastoma multiformeli hastalarda yine sırasıyla 8.7, 7.7, 8.1 ve 8.9 olarak tespit edilmiştir (47) .

Tüm bu çalışmalar değerlendirildiğinde gerçek glioblastoma multiforme histolojili beyin tümörüne sahip hasta grubunda CHART ile konvansiyonel fraksiyonasyonun sağkalım avantajı sağlaması açısından birbirlerine üstünlükleri olmadığı gözlenmiştir. Adjuvan kemoterapi uygulanması ile birkaç aylık sağkalım avantajı elde edilse de istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir.

Kliniğimizde uyguladığımız eşzamanlı kemoterapi ve CHART protokolu ile sadece glioblastoma multiforme tanılı 15 hastada medyan sağkalım 27 hafta (6.3 ay) olarak tespit edilirken 1 yıllık sağkalım oranı % 44'tür. Bu sonuçlar yukarıdaki klinik çalışmalara göre birkaç hafta düşük gibi görünse de ; hasta sayımızın az olması ve medyan takip süresinin kısa olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

Radyoterapinin en çok korkulan komplikasyonu olan serebral radyonekrozun radyoterapi bitiminden medyan 14 ay sonra meydana geldiği rapor edilmiştir(31). Bu sekelin görülebilmesi için gereken medyan zaman oldukça uzundur ve glioblastoma multiformeli hastaların sadece küçük bir kısmı bu kadar uzun yaşayabilmektedir. Marks ve arkadaşları, patolojik olarak belirlenebilen radyonekrozun 50 Gy (35 günde, 25 fraksiyonda) ve 54 Gy (42 günde, 30 fraksiyonda) de gelişmeyeceğini ; 54 Gy'in ise radyonekroz açısından eşik değer olduğunu belirtmişlerdir .Konvansiyonel

fraksiyonasyon ile 60 Gy radyoterapi uygulanan hastalarda ise radyonekroz görülme oranı % 5 olarak rapor edilmiştir (27).

Radyoterapiye bağlı serebral nekroz tanısı konabilmesi kolay değildir çünkü tümör progresyonu da nekroza neden olabilir ve bu 2 fenomeni birbirinden ayırmak zordur. Radyonekroz açısından gerçek tanı, BT veya MRI'da özellikle rezidüel tümör gösterilemezken inisiyal lezyon bölgesine komşu ya da uzak beyaz cevherde lezyon gelişmesi ile konulabilir (34). Buna rağmen BT veya MRI'ın tümör rekürrensi ve radyasyon nekrozunu ayırdedebilmesi çok güçtür. Pozitron emisyon tomografi (PET) bu iki durumu ayırdetmek açısından daha kullanışlı bir tekniktir. Ancak kesin tanı patolojik inceleme ile mümkündür. Radyoterapiye bağlı serebral radyonekroz, nörolojik defisitten ölüme kadar yan etkilerden sorumlu olup nekrotik debrinin yok edilmesi ölümü engelleyecektir (34).

Hiperfraksiyonasyon sonrası önemli beyaz madde değişikliklerinin doz bağımlı olduğu rapor edilmiştir (84). RTOG 83-02 çalışmasında, 177 hasta doz düzeylerine göre üç gruba ayrılarak MRI ve/veya BT ile analiz edilmişlerdir. Subgruplar 48–54.4 Gy, 64.8–72 Gy ve 76.8– 81.6 Gy olarak belirlenmiş ve grade 6 değişikliklerin (olası nekroz) sırasıyla % 1.6 , % 4.6 ve % 19.2 olduğu tespit edilmiştir. Nelson ve arkadaşları, RTOG 83-02 protokolünde yer alan ve 72 Gy'den yüksek (hiperfraksiyonasyon ile günde 2 fraksiyonda 1.2 Gy) radyoterapi uygulanan hastalarda düşük sağkalımın geç toksisite etkisine bağlı olabileceğini belirtmişlerdir (67). Loeffler'e göre, Levin ve arkadaşlarının kendi akselere fraksiyonasyon şemalarında

kullandıkları gibi 6 saatten kısa fraksiyon araları da nekroz görülme olasılığını arttırmaktadır (85).

Kliniğimizdeki çalışmada 15 olgudan birinde 6. ayda tümör progresyonu şüphesi nedeniyle reoperasyon sonucunda patolojik olarak nekroz tespit edilmiştir. Fakat değerlendirme kendi patoloji laboratuvarımızda yapılmadığından ve operasyon öncesi çekilen MRI'da tümör progresyonu olarak değerlendirildiğinden bunu gerçek radyonekroz olarak kabul etmemiz doğru olmayabilir. Ayrıca reoperasyon sonucu nekrotik artıkların alınması ile belli bir nörolojik düzelme beklenen bu hastada klinik progresyon tespit edilmiş olup bunu daha çok tümör progresyonu şeklinde yorumlamak doğru olacaktır. Radyonekrozun medyan 14. ayda gözleendiği dikkate alındığında bu hasta için süre (6 ay) kısa bulunmuştur.

SONUÇ

Malign gliomalar en sık görülen primer beyin tümörleridir. Geniş cerrahi rezeksiyon ve radyoterapi sağkalım üzerine asıl etkili olan tedavi yöntemleri olmasına rağmen hastalardaki ortalama sağkalım süresi yalnız cerrahi yapılanlarda 4-6 ay arasında değişmektedir. İstenilen sağkalım avantajı elde edilemediğinden yeni tedavi arayışları devam etmektedir.

Hipoksik hücreler, oksijene hücelere göre daha radyorezistandır ve böyle hipoksik hücrelerin varlığı radyoterapi ile tümörleri kontrol etmede en önemli başarısızlık sebeplerinden biridir. Misonidazole ve diğer nitroimidazoller gibi hipoksik hücre duyarlılaştırıcıları ile değişik fraksiyonasyon şemaları kullanılarak yapılan çalışmalarda malign gliomalarda istenilen sonuç elde edilememiştir. Günümüzde de tümör hipoksisi en önemli araştırma konularından biri olup değişik fraksiyonasyon şemaları ile ilgili birçok çalışma devam etmektedir.

Brakiterapi, stereotaktik radyoterapi ya da farklı fraksiyon şemalarına radyoduyarlılaştırıcı olarak eklenen halojene primidinlerin (BrdU, IdUrd) de malign glioma tedavisindeki yeri netlik kazanmamıştır. Halen bu yöntemlerle de ilgili çalışmalar devam etmektedir. Kemoterapinin de tedavideki yeri araştırma çalışmalarından öteye gidememiştir.

Kliniğimizde eşzamanlı kemoterapi (Fotemustine) ile birlikte uyguladığımız CHART protokolü sonucunda ; medyan takip süresi 27.5 hafta ve 1 yıllık sağkalım oranı % 44 olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlar literatürde yer alan farklı fraksiyon şemalarıyla birlikte kemoterapi uygulandığında elde edilen verilerle benzerlik göstermektedir. CHART şeması kolay tolere edilebilmekle birlikte kemoterapinin eklenmesi sağkalımı arttırmayıp toksisiteyi artırıyor gibi görünmektedir.

Farklı tedavi yöntemleriyle malign gliomalı hastalarda istenilen sağkalım avantajı halen elde edilememiştir. Kliniğimizde başlatılan bu çalışmada, 1993 – 95 yılları arasında aynı CHART protokolü ile kemoterapi kullanmaksızın gerçekleştirilmiş olan çalışmaya kıyasla düşük sağkalım oranı elde edilmiştir. Bunun nedenleri, hasta sayısının az, medyan takip süresinin kısa, randomize edilmeden çalışmaya alınan olguların performans durumunun düşük olmasının yanısıra eklenen kemoterapötik ajanın toksisiteyi arttırması şeklinde açıklanabilir. Bu sebeple söz konusu tedavi yönteminin etkinliği konusunda kesin bir karar vermek zordur. Literatürde yer alan birçok olumsuz sonuca rağmen farklı fraksiyon şemaları, adjuvan ya da eşzamanlı kemoterapötik ajanlar ve radyoduyarlılaştırıcılar ile ilgili çalışmalar halen devam etmektedir.

CHART şeması uygulanabilecek hastalar belki de malign gliomalı olguların bir alt grubunu teşkil etmektedir. Yaş (>50), düşük Karnofsky performans durumu (< 70), glioblastoma multiforme histolojisi ve yapılan cerrahi rezeksiyonun genişliği (biyopsiden total rezeksiyona kadar) kötü prognostik faktörler olarak kabul edilmektedir

ve bu hastalarda farklı fraksiyonasyonun ya da kemoterapi gibi diğer tedavi yöntemlerinin de sağkalıma katkısı olmayacaktır. Ancak henüz bu alt grup vakaların da hangi yöntemle tedavi edilirse sağkalım avantajı elde edileceğine dair yeterli bilgiye sahip değiliz.

ÖZET

Malign gliomalar santral sinir sisteminin en sık görülen primer beyin tümörleri olmasına rağmen cerrahi ve radyoterapi ile istenilen sağkalım avantajı elde edilememektedir. Kliniğimizde hem lokal kontrol hem de sağkalım sonuçlarını arttırmak amacıyla eşzamanlı kemoterapi (Fotemustine) ile birlikte radyoterapi (CHART), prospektif bir çalışmada kullanılmıştır.

Mart 1999 ve Kasım 1999 tarihleri arasında çalışmaya alınan 14 hasta Mart 2000'de değerlendirilmiştir. Olguların medyan takip süresi 27.5 hafta ve bir yıllık sağkalım oranı % 44 olarak tespit edilmiştir. Progresyon tespit edilen hastalarda medyan süre 6.5 haftadır. CHART şemasının kolay tolere edilebilmesiyle birlikte kemoterapinin eklenmesi toksisiteyi artırıyor gibi görünmektedir.

Lokal tümör kontrolü ve sağkalım arttırmayı hedefleyerek başlattığımız çalışmada istenilen sonuca ulaşamamıştır. Bu sonuçlar, literatürde yer alan farklı fraksiyon şemalarıyla birlikte kemoterapi kullanılan çalışmaların da sonuçlarına benzerlik göstermektedir. CHART şeması uygulanabilecek hastalar malign gliomalı olguların bir alt grubunu teşkil edebilir. Uzun süreli bir sağkalım elde etmek ve tedavinin geç toksisitesini değerlendirebilmek için takip süremiz kısa, hasta sayımızın ise az olduğu düşünülmektedir. Malign gliomalı hastalarda daha iyi sonuçlar elde edebileceğimiz bu alt grubu tespit edebilmek için çok hasta sayılı, prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Wara MW, Baumann SG, Sneed KP, Larson AD, Karlsson UL . Brain, Brain stem and Cerebellum in Principles and Practice of Radiation Oncology(Third edition) : Eds CA Perez,LWJB Brady, Lippincott Company, Philadelphia, Chapter 30 : 777-828, 1998.
2. Frankel SA, German WJ. Glioblastoma multiforme (review of 219 cases with regard to natural history, pathology, diagnostic methods and treatment). J Neurosurg 15 : 489-503, 1958.
3. Hoehberg FH, Pruitt A. Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma. Neurology 30 : 907-11, 1980.
4. Bloom HJ. Combined modality therapy for intracranial tumors. Cancer 35 : 111-20, 1975.
5. Salazar OM, Rubin P, Feldstein ML, Pizzutielle R. High dose radiation therapy in the treatment of malignant gliomas : final report. Int J Radiat Oncol Biol Phys 3 : 1733-40, 1979.
6. Scanlow PW, Taylor WF. Radiotherapy of intracranial astrocytomas : analysis of 417 cases treated from 1960 through 1969. Neurosurgery 5 : 301-308, 1979.
7. Sheline GE. Radiation therapy of brain tumors. Cancer 39 : 873-81, 1977.
8. Walker MD, Strike TA, Sheline GE. An analysis of dose-effect relationship in radiotherapy of malignant gliomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 5 : 1725-31, 1979.
9. Brada M, Sharpe G, Rajan B, et al. Modifying Radical Radiotherapy in High Grade Gliomas; Shortening the Treatment Time Through Acceleration. Int J Radiat Oncol Biol Phys 43 : 287-292, 1999.
10. Fine HA, Dear KBG, Loeffler JS, et al. Meta-analysis of Radiation Therapy with and without Adjuvan Chemotherapy for Malignant Gliomas in Adults. Cancer 71 : 2585-2597, 1993.

11. Beşe N, Uzel Ö, Turkan S, et al. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy in the treatment of high – grade astrocytomas. *Radiotherapy and Oncology* 47, 197 – 200, 1998.
12. Burger PC, Scheithauer BW, Vagel FS. *Surgical Pathology of the Nervous System and its Coverings*, 3rd ed., 193-234. New York, Churchill Livingstone, 1991.
13. Daumas-Duport C. Histological grading of gliomas. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 5 : 924-931, 1992.
14. Curran WJ, Scott CB, Honton J, et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three radiation therapy oncology group malignant glioma trials. *J Natl Cancer Inst* 85 : 704-710, 1993.
15. Shapiro WR. Therapy of adult malignant brain tumours : What have the clinical trials tonight us? *Semin Oncol* 13 : 38-45, 1986.
16. Stenning S, Freedman LS, Bleehen NM. Medical Research Council Brain Tumour Working Party. Prognostic factors for high grade glioma : Development of prognostic index. *J of Neuro Oncol* 9 : 47-55, 1990.
17. Wallner KE, Galicich JH, Krol G, et al. Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16 : 1405-1409, 1989.
18. Nazzaro JM, Neuwelt EA. The role of surgery in the management of supratentorial intermediate and high-grade astrocytomas in adults. *J Neurosurg* 73 : 331-344, 1990.
19. Glantz MJ, Burger PC, Hernden JE, et al. Influence of the type of surgery on the histologic diagnosis in patients with anaplastic gliomas. *Neurology* 41 : 1741-1744, 1991.
20. Wood JR, Green SB, Shapiro WR. The prognostic importance of tumor site in malignant gliomas : A computed tomographic scan study by the Brain Tumor Cooperative Group. *J Clin Oncol* 6 : 338-343, 1998.
21. Albert FK, Forsting M, Sartor K, et al. Early postoperative magnetic resonance imaging after resection of malignant glioma : Objective evaluation of residual tumor and its influence on regrowth and prognosis. *Neurosurgery* 34 : 45-61, 1994.

22. Simpson JR, Horton J, Scott C, et al. Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme : Results of three consecutive Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 26 : 239-244, 1993.
23. Walker MD, Alexander E Jr, Hunt WE, et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas : a cooperative clinical trial. *J Neurosurg* 49 : 333-343, 1978.
24. Walker MD, Green SB, Byar DP, et al. Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med* 303 : 1323-1329, 1980.
25. Shapiro WR, Green SB, Burger PC, et al. Randomized trial of three chemotherapy regimens and two radiotherapy regimens in postoperative treatment of malignant glioma: Brain Tumor Cooperative Group Trial 001. *J Neurosurg* 71 : 1-9, 1989.
26. Kramer S. The hazards of therapeutic irradiation of the central nervous system. *Clin Neurosurg* 15 : 301-318, 1968.
27. Sheline GE, Wara WM, Smith V. Therapeutic irradiation and brain injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 6 : 1215-1228, 1980.
28. Sneed PK, Lamern KR, Larson DA, et al. Demonstration of Brachytherapy Boost Dose. Response Relationship in Glioblastoma Multiforme. *Int Rad Oncol Biol Phys* 35 : 37-44, 1996.
29. Wen Y P, Alexander E, Black MP, et al. Long Term Results of Stereotactic Brachytherapy Used in the Initial Treatment of Patients with Glioblastomas, *Cancer* 73 : 3029-3036, 1994.
30. Bashir R, Hochberg F, Oot R. Regrowth patterns of glioblastoma multiforme related to planning of interstitial brachytherapy radiation fields. *Neurosurgery* 23 : 27-30, 1988.
31. Loeffler JS, Alexander E III, Hochberg FH, et al. Clinical patterns of failure following stereotactic interstitial irradiation in malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19 : 1455-62, 1990.

32. Kristiansen K, Hagen S, Kollevold T, et al. Combined modality therapy of operated astrocytomas grade III and IV. Confirmation of the value of postoperative irradiation and lack of potentiation of bleomycin on survival time : A prospective multicancer trial of the scandinavian glioblastoma study group. *Cancer* 47 : 649-652, 1981.
33. Nelson DF, Drener-West M, Hanton, J, et al. Combined modality approach to treatment of malignant gliomas : Re-evaluation of RTOG 7401/ECOG 1374 with long-term follow-up : A joint study of the Radiation Therapy Oncology Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. *Natl Cancer Inst Monogr* 6 : 279-284, 1988.
34. Marks JE, Baglan RJ, Prasad SC, Blank WF. Cerebral radionecrosis : incidence and risk in relation to dose, time, fractionation and volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 7 : 243-252, 1981.
35. Leibel SA, Sheline GE. Tolerance of the central and peripheral nervous system to therapeutic irradiation. In *Advances in radiation biology*, Eds JT Lett, KI Altman., New York, Academic Press Inc ; 257-68, 1987.
36. Loeffler JS, Alexander EA III, Shea WM, et al. Results of stereotactic brachytherapy used in the initial management of patients with glioblastoma. *J Nat Cancer Inst* 82 : 1918-1921, 1990.
37. Leibel SA, Gutin PH, Sneed PK, et al. Interstitial irradiation for the treatment of primary and metastatic brain tumors. In *Principles and Practice of Oncology, Update Vol 3* : Eds VT Jr DeVita, S Hellman, SA Rosenberg, Philadelphia, PA, Lippincott, 1989.
38. Loeffler JS, Alexander E, Shea WM, et al. Radiosurgery as part of the initial management of patients with malignant gliomas. *J Clin Oncol* 10 : 1379-1385, 1992.
39. Mehta M, Masciopinto J, Rozental J, et al. Stereotactic radiosurgery for glioblastoma multiforme : Report of prospective study evaluating prognostic factors and analyzing long-term survival advantage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30 : 541-549, 1994.

40. Bleeher NM, Wiltshire DR, Plowman PN, et al. A randomized study of misonidazole and radiotherapy for grade 3 and 4 cerebral astrocytoma. *Br J Cancer* 43 : 436-441, 1981.
41. Urtasun R, Feldstein ML, Partington J, et al. Radiation and nitroimidazoles in supratentorial high grade gliomas : A second clinical trial. *Br J Cancer* 46 : 101-108, 1982.
42. Nelson DF, Diener-West M, Weinstein AS, et al. A randomized comparison of misonidazole sensitized radiotherapy plus BCNU and radiotherapy plus BCNU for treatment of malignant glioma after surgery : Final report of an RTOG study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12 : 1793-1800, 1986.
43. Deutsch M, Green SB, Strike TA, et al. Results of a randomized trial comparing BCNU plus radiotherapy, streptozocin plus radiotherapy, BCNU plus hyperfractionated radiotherapy and BCNU following misonidazole plus radiotherapy in the postoperative treatment of malignant glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16 : 1389-1396, 1989.
44. Sneed KP, Stauffer PR, Diederich JC, Mc Dermott MW, et al. Survival benefit of hyperthermia in a prospective randomized trial of brachytherapy boost \pm hyperthermia for glioblastoma multiforme, Proceedings of the 38th Annual ASTRO Meeting.
45. Stea B, Rossman K, Kittelson J, et al. Interstitial Irradiation versus Interstitial Thermoradiotherapy for Supratentorial Malignant Gliomas : A Comparative Survival Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30 : 592-600, 1994.
46. Levin VA, Sheline GE, Gutin PH. Neoplasms of the central nervous system. In *Cancer. Principles and Practice of Oncology*, 3rd edition : Eds VT Jr DeVita, S Hellman, SA Rosenberg, Philadelphia, JB Lippincott ; 1557-1579, 1989.
47. Chang CH, Horton J, Shoonfeld D, et al. Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. *Cancer* 52 ; 997-1007, 1983.
48. European Organization on Research And Treatment of Cancer Brain Tumor Group. Effect of CCNU on survival rate of objective remission and duration of free interval

- in patients with malignant brain glioma-final evaluation. *Eur J Cancer* 14 : 851-856, 1978.
49. Green SB, Byar DP, Walker MD, et al. Comparison of Carmustine, Procarbazine, and high-dose methylprednisolone as additions to surgery and radiotherapy for the treatment of malignant glioma. *Cancer Treat Rep* 67 : 121-132, 1983.
 50. Levin VA, Wara WM, Davis RL, et al. NCOG protocol 6G91 : seven-drug chemotherapy and irradiation for patients with glioblastoma multiforme. *Cancer Treat Rep* 70 : 739-744, 1986.
 51. Kernblith PL, Walker M. Chemotherapy for malignant gliomas. *J Neurosurg* 68 : 1-17, 1988.
 52. Levin VA , Silver P, Hannigan J, et al. Superiority of postradiotherapy adjuvant chemotherapy with CCNU, procarbazine, and vincristine (PCV) over BCNU for anaplastic gliomas. NCOG, 6G61 final report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 18 : 321-324, 1990.
 53. Steward D, O'Bryan R, Al-Sarraf M, et al. Phase II study of Cisplatin in recurrent astrocytomas in adults : a Southwest Oncology Group Study. *J Neurooncol* 1 : 145-147, 1983.
 54. Longee D, Friedman H, Albright R, et al. Treatment of patients with recurrent gliomas with cyclophosphamide and vincristine. *J Neurosurg* 72, 583-8, 1990.
 55. Yung WK, Mechter L, Gleason MJ. Intravenous carboplatin for recurrent malignant glioma : a phase II study. *J Clin Oncol* 9 : 860-864, 1991.
 56. Montgomery JA. Chemistry and structure activity studies of the nitrosoureas. *Cancer Treat Rep* 60, 651-664, 1976.
 57. Jacquillat C, Khayat D, Banzet P, et al. Final Report of the French Multicenter Phase II Study of the Nitrosourea Fotemustine in 153 Evaluable Patients with Disseminated Malignant Melanoma Including Patients with Cerebral Metastases. *Cancer* 66 : 1873-1878, 1990.

58. Khayat D, Lokiec F, Bizzari JP, et al. Phase I clinical study of the new amino acid linked nitrosourea, S 10036, administered on a weekly schedule. *Cancer Research* 47, 6782-6785, 1987.
59. Frenay M, Giroux B, Khoury S, et al. Phase II study of Fotemustine in recurrent supratentorial malignant gliomas, *Eur J Cancer* 27, 852 – 856, 1991.
60. Fowler JF, La Ronde. Radiation sciences and medical history. *Radiother Oncol* 1 : 1-22, 1983.
61. Thomas HD, Peters L, Withers HR, Fletcher GH. Accelerated fractionation versus hyperfractionation : rationale for several treatments Per day. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 9 : 127-138, 1983.
62. Dische S & Saunders MI. Continuous hiperfractionated accelerated radiotherapy (CHART). *Br J Cancer* 59, 325-326, 1989.
63. Withers HR, McBride HW. *Biologic Basis of Radiation Therapy, Principles and Practice of Radiation Oncology*, third edition : Eds CA Perez, LWJB Brady. Lippincott Company, Philadelphia ; Chapter 2 : 79-118, 1998.
64. Hall JE, Phil D. *Time, Dose and Fractionation in Radiotherapy, Radiobiology for the Radiologist*, third edition, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, Chapter 12, 239-259, 1987.
65. Withers HR. Biologic Basis for Altered Fractionation Schemes. *Cancer* 55 : 2086-2095, 1985.
66. Ang K, van der Schueren E, Notter G, et al. Split – course multiple daily fractionated radiotherapy schedule combined with misonidazole for the management of grade III and IV gliomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 8 : 1657 – 1664, 1982.
67. Nelson DF , Curran W , Scott C, et al. Hyperfractionated radiation therapy and bis – chlorethyl nitrosourea in the treatment of malignant glioma : possible advantage observed at 72.0 Gy in 1 , 2 Gy b.i.d fractions : report of the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 83 - 02. *Int . J. Radiat . Oncol . Biol . Phys.* 25 : 193 – 207, 1993.

68. Keim H , Potthoff P , Schmidt K, et al. Survival and quality of life after continuous accelerated radiotherapy of glioblastomas . *Radiother . Oncol.* 9 : 21 – 26, 1987 .
69. Stage WS, Stein JJ. Treatment of malignant astrocytomas. *Am. J. Roentgenol*, 120 : 7 – 18 , 1974
70. Gonzales DJ, Morten J, Bosch D, et al. Accelerated radiotherapy in glioblastoma multiforme : a close searching prospective study. *Radiother. Oncol.* 32 : 98 – 105 , 1994.
71. Nelson DF , Urtasun R , Saunders W, et al. Recent and current investigations of radiation therapy of malignant gliomas. *Semin. Oncol.* 13 : 46 – 55 , 1986 .
72. Simpson WJ and Platts ME , Fractionation study in the treatment of glioblastoma multiforme. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Physy.* 1 : 639 – 644 , 1976 .
73. Murray KJ , Nelson DF , Scott C, et al. Quality – adjusted survival analysis of malignant glioma. Patients treated with twice – daily radiation (RT) and carmustine . A report of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 83 – 02 . *Int . J. Radiat. Oncol. Biol . Physy.* 31 : 453 – 459 , 1995 .
74. Curran WJ , Scott CB , Yung WKA , et al . Radiation Therapy Oncology Group , PHILA PA 19107 . No survival benefit of hyperfractionated radiotherapy (RT) to 72 Gy and carmustine versus standard RT and carmustine for malignant glioma patients : preliminary results of RTOG 90 – 06 (abstract) *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 15: 154 , 1996.
75. Horiot J , Van den Bogaert W , Ang K, et al. EORTC trials using radiotherapy with multiple fractions per day. A 1978 – 1987 survey. In *Frontiers of Radiation Therapy and Oncology* 22 :149 – 161 . Eds JM Vaeth, J Meyer, Karger , Basel 1988 .
76. Levin VA , Maer MH , Thall PF, et al. Phase II study of accelerated fractionation radiation therapy with Carboplatin followed by vincristin. *Chemotherapy for the treatment of glioblastoma multiforme.* *Int . J. Radiat. Oncol. Biol. Physy.* 33 : 357 – 364 , 1995.
77. Payne DG , Simpson WJ, et al. Malignant with chemotherapy in a randomized prospective clinical trial. *Cancer* 50 : 2301 – 2306 , 1982.

78. Douglas B and Worth A, Superfractionation in glioblastoma multiforme : Results of a phase II study . *Int. J. Radiat . Oncol. Biol. Phys.* 8 : 1787 – 1794 , 1982 .
79. Curran WJ , Scott CB , Nelson J, et al. A randomized trial of accelerated hyperfractionated radiation therapy and bis – chlorethyl nitrosourea for malignant glioma . *Cancer* 70 : 2909 – 2917 , 1992 .
80. Goffman H , Dachowski L, Bobo H, et al. Long- term follow-up on National Cancer Institute phase I / II study of glioblastoma multiforme treated with idodeoksiuridine and hyperfractionated irradiation. *J.Clin.Oncol* 10: 264 – 268,1992.
81. Shenouda G, Souhami L, Freeman C, et al. Accelerated fractionation for high grade cerebral astrocytomas.*Cancer* 67 : 2247 - 2252, 1991.
82. Fulton S, Urtasun RC, Shin KH, et al. Misonidazole combined with hyperfractionation in the management of malignant glioma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 10 : 1709 – 1712, 1984.
83. Shin K, Urtasun R , Fulton D , et al. Multiple daily fractionated radiation therapy and misonidazole in the managment of malignant astrocytoma. *Cancer* 56 : 758 – 760, 1985.
84. Corn BW , Yousem DM , Scott CB , et al. White matter changes are correlated significantly with radiation dose , observations from a randomized dose escalation trial for malignant glioma (RTOG 83-02) *Cancer* 74 : 2828 - 2835 , 1994.
85. Loeffler JS, Shrieve DC, Coleman N. Chemoirradiation and adjuvan chemotherapy for glioblastoma: Why does so much therapy yield so little improvement in survival? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 33 : 531 - 533, 1995.