

T.C

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**GLİOBLASTOMA' LI HASTALARDA EŞ ZAMANLI VE ADJUVAN
TEMOZOLOMİD TEDAVİSİNİN TEK BAŞINA RADYOTERAPİ İLE RETROS-
PEKTİF KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. EMİNE KEVEN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. HÜSEYİN BORA

ANKARA

HAZİRAN 2010

TEŞEKKÜR

Radyasyon Onkolojisi eğitimim boyunca yetişmemde emeği geçen, başta tez hocam Doç.Dr. Hüseyin BORA olmak üzere, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Müge AKMANSU, Prof. Dr. Yücel PAK, Prof.Dr. Eray KARAHACIOĞLU, Doç.Dr. Diclehan KILIÇ'a, birlikte çalıştığımız Anabilim Dalımızdaki tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, diğer birimlerdeki çalışma arkadaşlarıma ve klinik sorumlu hemşiremiz Yasemin DÖLEK'e teşekkürü borç bilirim. Son olarak eğitim hayatım boyunca ve her zaman yanımda olan , hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan aileme teşekkür ederim.

KISALTMALAR

GB	Glioblastoma
WHO	World Health Organisation
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
FGF	Fibroblast Growth Factor
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
TGF	Transforming Growth Factor
IGF	Insulin Like Growth Factor
IDH	İzositrat Dehidrogenaz
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
MGMT	Metil Guanin – DNA Metil Transferaz
MRG	Magnetik Rezonans Görüntüleme
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
NCIC	National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group
BTSG	Brain Tumor Study Group
IMRT	Intensity Modulated Radiotherapy
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
RPA	Recursive Partitioning Analysis
KPS	Karnofsky Performans Skoru
RT	Radyoterapi
GS	Genel Sağlıkım
PS	Progresyonsuz Sağlıkım

ŞEKİLLER

- Şekil 1.** Temozolomid Molekülü
- Şekil 2.** Temozolomid Etki Mekanizması
- Şekil 3.** Tüm hastaların genel sağkalım eğrileri
- Şekil 4.** Tüm hastaların progresyonsuz sağkalım eğrileri
- Şekil 5.** Temozolomid+Radyoterapi ve tek başına Radyoterapi tedavi gruplarının sağkalım eğrileri.
- Şekil 6.** Temozolomid+Radyoterapi ve tek başına Radyoterapi tedavi gruplarının progresyonsuz sağkalım eğrileri.
- Şekil 7.** Temozolomid+Radyoterapi grubunda yaş gruplarının genel sağkalım eğrisi
- Şekil 8.** Temozolomid+Radyoterapi grubunda cinsiyet ve genel sağkalım eğrisi
- Şekil 9.** Temozolomid+Radyoterapi grubunda uygulanan cerrahi ve sağkalım eğrisi
- Şekil 10.** Temozolomid+Radyoterapi grubunda ECOG ve genel sağkalım
- Şekil 11.** Temozolomid+Radyoterapi grubunda RPA ve genel sağkalım
- Şekil 12.** Radyoterapi grubunda yaş gruplarının genel sağkalım eğrisi
- Şekil 13.** Radyoterapi grubunda cinsiyet ve genel sağkalım eğrisi
- Şekil 14.** Radyoterapi grubunda uygulanan cerrahi ve sağkalım eğrisi
- Şekil 15.** Radyoterapi grubunda ECOG ve genel sağkalım
- Şekil 16.** Radyoterapi grubunda RPA ve genel sağkalım

TABLULAR

- Tablo 1.** WHO'a Göre Histolojik Olarak Primer Beyin Tümörleri
- Tablo 2.** Hastaların zellikleri
- Tablo 3.** Recursive Partitioning Analysis (RPA) prognostik indeksleri
- Tablo 4.** Radyoterapi+Temozolomid ve tek başına Radyoterapi gruplarının genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalımları

İÇİNDEKİLER

Teşekkür

Kısaltmalar

Şekiller

Tablolar

İçindekiler

1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Beyin Anatomisi	3
2.2. Primer Santral Sinir Sistemi Tümörleri	4
2.2.1. Astrositoma	7
2.2.2. Anaplastik Astrositoma	8
2.2.3. Glioblastoma	8
2.2.4. Malign Gliomaların Patogenezi ve Biyolojisi	8
2.3. Moleküler Genetik	9
2.4. Moleküler Biyoloji	11
2.4.1. Moleküler Değişikliklerin Prognoza Etkisi	12
2.4.2. Kemoterapi Cevabı	13
2.5. Primer Beyin Tümörlerinin Klinik Bulguları	13
2.6. Tanısal Cerrahi Girişim	15
2.7. Malign Gliomalı Hastalara Yaklaşım	16

2.8. Malign Gliomalarda Adjuvan Radyoterapi ve Kemoterapi	17
2.8.1. Malign Gliomalarda Radyoterapi	18
2.9. Diğer Teknikler	20
2.10. Malign Gliomalarda Adjuvan Kemoterapi	22
2.10.1. Temozolomid-Farmakodinamik Özellikler ve Etki Mekanizması	22
2.10.2. Temozolomid-Farmakokinetik Özellikler	26
2.10.3 Temozolomid-GB'de Kullanımı	26
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER	28
3.1.ECOG-Performans Status	28
3.2.Recursive Partitioning Analysis (RPA) prognostik indeksleri	29
3.3.Postoperatif Adjuvan Radyoterapi	30
3.4.Postoperatif Adjuvan Radyoterapi ile Eş Zamanlı Adjuvan Temozolomid	31
3.5. Gözlem ve İzlem	31
3.6. İstatistiksel Analiz	32
4. BULGULAR	34
4.1. Sağkalım Sonuçları	38
4.2. Prognozda Etkili Faktörler-Temozolomid+ Radyoterapi Grubu	43
4.2. Prognozda Etkili Faktörler- Tek Başına Radyoterapi Grubu	48
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇLAR	63
7. KAYNAKLAR	65

8. ÖZET	75
9. SUMMARY	77
10. ÖZGEÇMİŞ	79

1. GİRİŞ

Primer beyin tümörleri beyin dokusundan kaynaklanan tümörlerdir. Kökeni beyin dokusu dışında olan ve beyinde gözlenen metastatik tümörler ise sekonder beyin tümörleri olarak adlandırılırlar. World Health Organisation (WHO) sınıflamasına göre primer beyin tümörlerinin büyük kısmı (%95) glioma, meningioma ve embriyonal tümörlerden kaynaklanmaktadır (1). Gliomalar primer beyin tümörlerinin %80 'ini oluştururken glioma terimi glial hücrelerden (astrositler, oligodendrositler) kaynaklanan tümörleri tanımlamaktadır. Glioblastoma (GB) ise derece 4 astrositoma olup, yüksek mitotik aktivite, endotel proliferasyonu ve nekroz ile karakterize bir tümördür.

Son 30 yıldır postoperatif radyoterapi yeni GB tanısı konulmuş hastalar için standart tedavi olarak gözükmemektedir. Yapılmış olan 6 randomize çalışmanın bir arada değerlendirilmesi ile radyoterapi verilen hastalarda verilmeyenlere göre belirgin sağkalım avantajı dikkati çekmektedir (2,3). Ancak bu avantaja rağmen, sağkalım süreleri sınırlı olmakta ve uzun dönemde hemen hemen hiçbir yaşayan hasta gözlenmemektedir (4).

Nitrozüre bazlı kemoterapilerin tedaviye eklenmesi ile sağkalım sürelerinde %6 uzama olabileceği bildirilmekte ve yapılan 12 randomize çalışmanın meta-analizinde yüksek derece gliomalar için 1 yılda %35 oranında sağkalım gözlenmektedir (5).

İkibindört yılında European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC) randomize faz 3 çalışma ile, postoperatif radyoterapi ile eş zamanlı ve adjuvan temozolomidin sadece radyoterapiye göre median ve 2 yıllık sağkalım avantajı ortaya konmuştur (4).

Retrospektif çalışmamızda, Ocak 1998- Mayıs 2009 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda postoperatif radyoterapi uygulanan 140 GB hastayı değerlendirmeye aldık. Hastalar radyoterapi ile eş zamanlı ve adjuvan temozolomid uygulanan ve uygulanmayanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Temozolomid uygulamasının sağkalım üzerine etkisi değerlendirildi. Ek olarak sağkalım üzerine etkili olabilecek diğer faktörler analiz edildi.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Beyin Anatomisi

Beyin, ön-arka çapı 16cm, transvers çapı 14cm civarında olan bir organdır. Beyin hacmi yaklaşık 1300 cm³, yüzey alanı yaklaşık 2000 cm², ağırlığı 1300 gr (800-2000) ve korteks kalınlığı ortalama 2.5cm'dir. Beyin dokusunun % 40'ı gri cevher, % 60'ı beyaz cevherden meydana gelir. 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 (okulamotor, troklear, trigeminal). Pons, iki serebellar hemisfer arasında bilgi bağlantısını sağlar ve mezensefalondan gelen ana uyarıları taşır. Pons ve medulla oblangata sınırları arasından abduzens, fasial ve akustik sinirler geçer. Bu sinirlerin çekirdekleri ise az veya çok, beyin iki parçası arasında paylaştırılmıştır. Medulla oblangata 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 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 beyin 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 ependim 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. 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.

2.2. Primer Santral Sinir Sistemi Tümörleri

Primer beyin tümörleri beyin dokusundan köken alan tümörler olup 2007'de Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization, WHO) tarafından yapılan sınıflama aşağıda verilmektedir (Tablo 1).

Tablo 1. WHO-Histolojik Olarak Primer Beyin Tümörleri (1)

En Yaygın Tümörler	Derece (WHO)
Astrositik Tümörler	
Pilositik	1
Astrositoma (diffüz, infiltratif, fibriler)	2
Anaplastik	3
Glioblastoma	4
Oligodendroglial Tümörler ve Miks Gliomalar	
Oligodendroglioma, iyi diferansiye	2
Anaplastik oligodendroglioma	3
Miks oligodendroglioma/astrositoma	2
Miks anaplastik oligodendroglioma/anaplastik astrositoma	3
Oligodendroglioma içeren glioblastoma	4
Ependimal Tümörler	
Miksopapiller ependimoma	1
Ependimoma	2

Anaplastik	3
------------	---

Koroid pleksus Tümörleri

Koroid pleksus papilloma	1
--------------------------	---

Koroid pleksus karsinoma	3
--------------------------	---

Nöronal ve Miks nöronal-gliyal Tümörler

Ganglioglioma	1-2
---------------	-----

Santral nörositoma	2
--------------------	---

Filum terminale paraganglioma	1
-------------------------------	---

Disembriyoplastik nöroepitelyal tümör	1
---------------------------------------	---

Pineal Parenkimal Tümörler

Pineositoma	2
-------------	---

Pineoblastoma	4
---------------	---

Embriyonal Tümörler

Medulloblastoma	4
-----------------	---

Supratentorial primitif nöroektodermal tümör	4
Atipik teratoid/rabdoid tümör	4

Meningeal Tümörler

Meningioma	1
Atipik, clear cell, koroid	2
Atipik, rabdoid, papiller veya anaplastik (malign)	3

Glioma terimi köken alınan glial hücreleri tanımlarken bunlar astrosit ve oligodendrosit hücrelerden oluşmaktadır. Bu hücrelerden köken alan tümörlerin her biri ise değişik biyolojik seyir gösterebilmektedir.

Son WHO sınıflamasına göre histopatolojik olarak 3 tip astrositik tümör tanımlanmıştır.

2.2.1. Astrositoma

Bunlar düşük derece’li astrositik tümörler veya artmış hücreler ve atipi ile karakterize gliomalardır. Ancak mitoz, endotel proliferasyon ve nekroz bulunmamaktadır.

2.2.2. Anaplastik Astrositoma

Mitoz gözlenirken, andoteliyal proliferasyon ve nekroz gözlenmez. Derece 3 astrositoma olarak sınıflandırılırlar.

2.2.3. Glioblastoma

Derece 4 astrositomadır ve endotelyal proliferasyon veya nekroz içermektedir. GB özellikle yaşlılarda de novo (primer GB) ortaya çıkabilirken, özellikle gençlerde daha düşük dereceli gliomadan (sekonder GB) ortaya çıkabilmektedir.

2.2.4. Malign Gliomaların Patogenezi ve Biyolojisi

2007 yılı WHO sınıflaması göz önüne alındığında malign (yüksek dereceli) gliomalar derece 3 anaplastik astrositoma, anaplastik oligodendroglioma, veya anaplastik oligoastrositoma, veya derece 4 GB olarak belirtilmektedir.

Diffüz glioma terimi serebral parenkimi diffüz olarak infiltre eden tümör anlamında kullanılmakta olup daha çok serebral hemisferlerin beyaz cevherini ilgilendiren tümörlerdir. Ciddi düzeyde infiltratif özellikleri nedeni ile sıklıkla cerrahi rezeksiyonu ve diğer tedavilerin etkisini sınırlamaktadır.

Tümörlerin histolojik dereceleri artarken malignite özellikleri de değişmektedir. Örneğin mitotik aktivite anaplastik derece 3 tümörleri tanımlarken mikrovasküler proliferasyon ve nekroz derece 4 lezyonları tanımlamaktadır. Yüksek derecede malignite özelliğe sahip GB'i de içeren astrositik tümörlerde irregüler, uzamış, hiperkromatik, eozinofilik çekirdek ile glial fibriler asidik prote-

in pozitif sitoplazma yapısına sahip hücreler görünürken, oligodendrogliomalarda perinükleer halooya sahip yuvarlak çekirdekli hücreler gözlenir. Ayrıca oligodendrogliomalarda dokuda kalsifik, dallanmış kan damarları dikkat çekici olabilmektedir.

Son yıllarda malign gliomaların biyolojisinde ciddi bilgilere ulaşılmıştır. Genetik olarak sıçanlarda ortaya çıkarılabilen diffüz malign gliomalar sayesinde bu tümörlerin genetik ve moleküler özellikleri ortaya konulmaya başlamıştır (7). Çalışmalarda malign gliomaların nöral progenitor hücrelerden kaynaklandığı ileri sürülmektedir. Bu multipotent tümör kök hücreleri sayesinde tümörler çoğalmakta ve infiltrasyon göstermektedir. Tümör kök hücrelerini ortadan kaldırmayan bir tedavi modelinin de başarısız olacağı bu nedenle aşikar olmaktadır.

2.3. Moleküler Genetik

Diğer kanser türlerinde olduğu gibi diffüz gliomaların oluşumu ve progresyonu onkogenlerin aktivasyonu, tümör supresor genlerin inaktivasyonu, apoptotik genlerin iptali, ve DNA onarım genlerinin regülasyonunun bozulması gibi faktörlerle gelişmektedir. WHO derece 2 astrositoma oluşumu, en az iki orta derecede yaygın genetik değişiklik ile birlikte dir. Bunlar TP53 tümör supresor genin inaktivasyonu ve kromozom 22q kaybıdır. TP53 geni 17. Kromozomun uzun kolunda bulunmakta ve p53 proteinin kodlamaktadır. Bu protein hücre siklusunda, DNA onarımında ve apoptoziste önemli rollere sahiptir. TP53 gen

inaktivasyonu astrositomaların yarısında, anaplastik astrositoma ve GB'in 1/3'ünde dikkati çekmektedir (8).

Düşük dereceli astrositomadan yüksek dereceye transformasyon kromozom 9p, 13q, 19q da bulunan tümör supresor genlerin kaybı neticesi olabilmektedir. Kromozom 13q retinoblastoma gen bölgesidir ve yaklaşık yüksek dereceli malign astrositik tümörlerin 2/3'ünde bu bölgede tümör supresor gen kaybı dikkati çekmektedir. Malign astrositoma ve GB'lerin 2/3'ünde kromozom 9p bölgesinde homozigot delesyon (CDKN2A ve CDKN2B genlerinde) dikkati çekmiştir (7).

GB'ye malign progresyon kromozom 10'da PTEN tümör supresor genin inaktivasyonu sonucunda gelişebilmektedir. Kromozom 10 kaybı GB'lerde %60-85 gözlenirken %25 PTEN mutasyonuna sahiptir. Bir transmembran reseptör olarak tirozin kinaz EGFR gen amplifikasyonu GB'lerin %40 kadarında dikkati çekmektedir. EGFR gen amplifikasyonu ile birlikte oluşan GB'ler de novo oluştuğu gibi daha önce gelişmiş düşük dereceli bir tümörden de ortaya çıkabilir. Ancak EGFR gen amplifikasyonu, TP53 mutasyonu veya kromozom 17p kaybı de novo oluşan GB'li olgularda asla gözlenmemektedir. Sonuç olarak 1/3 GB'li olgularda EGFR gen amplifikasyonu, 1/3 olguda TP53 inaktivasyonu, 1/3 olguda ise bu iki genetik anormalliğe rastlanmamaktadır (8).

TP53 inaktivasyonu ile birlikte olan GB'lerde daha çok düşük dereceli astrositomadan progresyon (sekonder GB) dikkati çekmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda her ne kadar genetik ve GB gelişimi arasında bir ilişki ortaya konsa

da tümör davranışı ile genetik arasında bu kadar açık bir ilişki ortaya konulamamaktadır.

İzositrat dehidrogenaz spesifik bir tip mutasyon olup düşük dereceli malign gliomalarda ve bazı GB'lerde dikkati çekebilmektedir. İzositrat dehidrogenaz 1 ve 2 (IDH) de 132. aminoasitte mutasyon gelişmekte ve bu mutasyon WHO derece 2 ve 3 astrositoma, oligodendroglioma ve bu tümörlerden gelişen sekonder derece 4 GB'lerde dikkati çekebilmektedir. IDH1 ve IDH2 mutasyonları adult GB'lerde nadirdir (9).

Oligodendroglioma ve oligoastrositoma oluşumunda onkogen amplifikasyonu nadirdir. Kromozom kaybı özellikle kromozom 1p ve 19q %40-80 olguda dikkati çekmektedir (10).

2.4. Moleküler Biyoloji

Yukarıda belirtilen bir çok genetik değişiklik tümörögenezise neden olurken değişik büyüme faktörleri de tümör gelişimine katkı sağlamaktadır. Bu büyüme faktörleri

- Platelet-derived growth factor (PDGF)
- Epidermal growth factor receptor (EGFR)
- Basic fibroblast growth factor (bFGF, FGF-2)
- Transforming growth factor (TGF)-alpha
- Insulin-like growth factor (IGF)-1

olarak belirtilebilir. Bunlar arasında PDGF ve EGFR en sık çalışılan moleküllerdir. Özellikle EGFR, GB'de upregüle olmaktadır (11).

Hücre siklusunda mevcut olan kontrolün ortadan kalkması bununla ilgili regülatör genlerin genetik defekti daha çok malign gliomalarda dikkati çeken bir özelliktir. Yine apoptozisin regülasyonunun bozulması, genomik instabilite, migrasyon ve invazyon kabiliyetini artıran çeşitli ekstrasellüler matriks proteinlerinin ekspresyonu, tümör içinde anjiogenesis GB'de dikkati çeken en önemli özelliklerdendir. GB'ler yüksek vaskülarizasyon gösteren tümörlerdir. Vasküler endotelial growth faktör (VEGF) GB'de yaygın olarak eksprese olmaktadır (11).

2.4.1. Moleküler Değişikliklerin Prognoza Etkisi

Astrositomalarda sağkalım sadece histolojik derece ve klinik parametrelerle açıklanamamakta ve genetik belirteçlerin de önemli bir prognoz göstergeleri olabilecekleri ortaya konulmaktadır. Bir çalışmada EGFR, PTEN, p53 genlerinin değerlendirilmesi ile PTEN mutasyonunun anaplastik astrositomada ciddi olarak daha düşük sağkalım ile birlikte olduğu (4 aya karşılık 34 ay) EGFR gen amplifikasyonunun yaşlı GB'li hastalarda daha uzun sağkalım ile birlikte olduğu gösterilmiştir (12). Yine 3 yıldan uzun süre yaşayan GB'li hastalarla 1.5 yıldan az yaşayan GB'li hastalar karşılaştırıldığında uzun süre yaşayanların daha az MDM2 overekspresyonu yaptığı nükleer p53 birikiminin daha fazla gözlendiği ortaya konmuştur (7). Rb yolağını ilgilendiren anormalliklerin incelendiği bir başka ça-

lişmada ise (CDKN2A, CDKN2B, RB1, CDK4) bu yolakla ilgili her anormalliğın daha düşük sağkalıma yol açtığı ortaya konulmuştur (13).

2.4.2. Kemoterapi Cevabı

Moleküler belirleyiciler ile kemoterapi cevabı arasında ilişkilerin değerlendirilmesinde; oligodendrogliomada kromozom 1p, 19q kaybı ile temozolomid cevabı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (10). Yine GB'de metilguanin-DNA metiltransferaz (MGMT) ile temozolomid cevabı arasında ciddi ilişkinin varlığı ortaya konulmuştur (4).

Halen kemoterapötik ilaçlara cevabın mekanizmasında moleküler genetik belirteçlerin nasıl bir rol oynadığı net olarak ortaya konulamamıştır. Ancak MGMT ile kemoterapi cevabı arasında bir ilişki ortaya konulabilmiştir. MGMT, alkile edici ajanlardan sonra gelişen DNA hasarının onarımından sorumlu bir enzimdir. Bu enzim DNA onarımına yardım etmediğinde açık olarak kemoterapinin etkinliği artacaktır (4).

2.5. Primer Beyin Tümörlerinin Klinik Bulguları

Genellikle jeneralize ve fokal belirti ve bulgularla kendini göstermektedir. Jeneralize bulgular arasında en başta gelen bulgu baş ağrısıdır. Bulantı ve kusma yakınması başağrısına ek olarak gözlenebilmektedir. Başağrısı genellikle intrakranial basınç artışının bir bulgusudur ve bazı olgularda pozisyon değiştir-

mekle artabilmektedir. Genellikle lokalize edilebilir ve bifrontaldır. Geceleri artmakta ve hastayı uyandırabilmektedir. Başağrısına papil ödemi eşlik edebilir. Epileptik nöbetler de sık karşılaşılan yakınmalardan birisidir. Santral sinir sistemi primer tümörlerinde epileptik nöbet sekonderlere göre daha sık gözlenmektedir. GB'li bir hasta grubunda yapılan çalışmada ilk belirti olarak epileptik nöbet %19 hastada saptanırken, tanı konulan olguların %29 kadarında bu belirtinin var olduğu gözlenmiştir (14).

İntrakranial basıncın artışı ile serebral perfüzyonda geçici düşmeler sonucunda senkop atakları olabilmektedir. Bu atakların yanında bir kısım hastada kognitif fonksiyonlarda bozulmalar, karakter değişiklikleri de gözlenebilmektedir.

Fokal nörolojik bulgular da hastalarda gözlenebilmektedir. Kas güçsüzlüğü, duyu bozuklukları, görme kaybı, işitme kaybı, afazi gibi bulgular da fokal nörolojik bulgular olarak karşımıza çıkabilmektedir (14).

2.6. Tanısal Yaklaşım

Nöroradyolojik görüntüleme yöntemleri beyin tümörlerinin ortaya konulmasında en önemli tanısal yaklaşımdır. Bunlardan gadolinium ile güçlendirilmiş magnetik rezonans (MR) görüntüleme yöntemi en iyi tanı aracıdır.

Malign gliomalar T1 fazında hipointens iken kontrast sonrasında heterojen bir görüntü vermektedir. MR görüntüleme sadece tümörün görüntülenmesinde

değil aynı zamanda meninkslerin değerlendirilmesinde, subaraknoid boşluğun değerlendirilmesinde, posterior fossanın görüntülenmesinde vasküler yapıların ortaya konmasında bilgisayarlı tomografiye üstündür. Ek olarak perfüzyon MR tümör kanlanmasının ortaya konulmasında kullanılabilir (15).

Positron emisyon tomografi ile tümör dokusunun flurodeoxyglucose kullanımını özelliğine bakarak düşük derece yüksek derece tahmini yapılabilmekte, tümör dokusunun en yüksek tutulumunun hangi bölgede olduğu ortaya konularak oraya yönelik girişim yapılabilmektedir. Ek olarak radyasyon nekrozunun tümör rekürrensinden ayrılmasında yeri olabilmektedir (15).

2.6.1. Tanısal Cerrahi Girişim

Beyin tümörlerinde kesin tanı histolojik çalışma için yeterli doku örneğinin alınması ile konur. Bu stereotaktik cerrahi veya açık biopsi ile yapılır. Glial tümörlü hastalar için maksimum cerrahi rezeksiyon genellikle önerilir.

Biyopsi örneği alındıktan sonra ise biyopsinin histolojik değerlendirilmesi tanısal açıdan en önemli kısmı oluşturmaktadır. Operasyon odasında frozen kesit alınabilir ve bu örnek incelemesi ile histolojik subtip belirlenebilir ve cerrah daha yaygın cerrahi yapıp yapmamaya karar verebilir. Örnek alındıktan sonra histopatolojik değerlendirmeler ile

- Proliferatif indeks
- Moleküler belirleyiciler (kromozom 1p/19q delesyon, MGMT varlığı)

- İmmünohistokimyasal boyamalar yapılabilir.

2.7. Malign Gliomalı Hastalara Cerrahi Yaklaşım

Malign gliomalar progresif seyreden beyin tümörleridir. Malign gliomalı hastaları değerlendirirken bu progresif seyir nedeni ile prognostik faktörlerin hızla ortaya konulmasında fayda vardır. Tedavi cevabını belirleyen en önemli prognostik faktörler

- Yaş
- Tümör derecesi (anaplastik glioma – GB)
- Karnofsky performans status
- İlk cerrahi rezeksiyonun tipi
- Tümör lokalizasyonu

olarak gözükmektedir (4).

Cerrahi tanısal amaçlı olduğu kadar tedavinin de temelini oluşturmaktadır. Malign glial tümörlü hastalarda ilk tedavi yaklaşımı cerrahidir (4). Nörolojik fonksiyonları koruyarak maksimum cerrahi rezeksiyon en istenen yaklaşımdır. Böylece hem daha iyi fonksiyonel durum, hem de daha iyi sağkalım sağlanabilir. Bu nedenle daha etkin cerrahi rezeksiyon sağlamaya yönelik değişik intraoperatif teknikler geliştirilmektedir. Ancak tam cerrahi rezeksiyona rağmen rekürrensler yine de gözlenmektedir. Bunun nedeni ise tümör sınırlarının net olarak ortaya konulmasında yaşanan zorluklardır.

Genel olarak biyopsi, subtotal rezeksiyon, komplet rezeksiyon uygulamaları malign gliomalarda uygulanan cerrahi yaklaşımlar olsa da, komplet rezeksiyonun sağkalım üzerine olumlu etkisini destekleyen oldukça ciddi sayıda çalışmalar bulunmaktadır. Bununla ilgili en ciddi veri bir Avrupa çalışmasında elde edilmiştir. Bu çalışmada 5-aminolevulonik asitle flörosan kılavuzlu rezeksiyon yapılmış. Komplet rezeksiyon flörosan kılavuzlu 5-ALA ile daha çok olguda yapılabilmiş ve (%65'e karşın %29) komplet rezeksiyon yapılan hastalarda sağkalım diğer gruba göre anlamlı artmıştır (16). Bu nedenle artık biyopsi alınmasında daha çok tümörün mümkün olduğunda yeterli rezeksiyonunu amaçlayan cerrahi girişimler standart tedavi yaklaşımı olarak dikkati çekmektedir. Bu durum da nörolojik ve semptomatik tablonun daha hızlı düzelmesi, hastada daha düşük tümör yükünün kalması, tanıya yönelik daha fazla doku örneğinin alınması prognoz üzerine olumlu etki yapacaktır.

2.8. Malign Gliomalarda Adjuvan Radyoterapi ve Kemoterapi

Malign gliomalar hızlı ve agresif tümörler olduğundan en iyi tedavi yaklaşımı kombine modalitelerdir. Maksimal cerrahi rezeksiyonu takiben adjuvan postoperatif radyoterapi ve adjuvan kemoterapi en uygun yaklaşım olarak dikkati çekmektedir.

Son dönemde 2004 yılında European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC) randomize faz 3 çalışma da postoperatif radyoterapi ile eş

zamanlı ve adjuvan temozolomid ile sadece radyoterapiye göre median ve 2 yıllık sağkalım avantajı ortaya konmuştur (4).

2.8.1. Malign Gliomalarda Radyoterapi

Malign gliomalarda hastalar komplet cerrahi rezeksiyona sahip olsalar da rekürrens oranı yüksektir. Bu nedenle adjuvan radyoterapi lokal kontrol ve sağkalım üzerine olumlu etkisi gösterilmiş standart tedavidir. Sağkalım üzerine olumlu etki ilk çalışmalarda tüm beyin radyoterapi uygulanan hastalarda ortaya konmuştur. Radyoterapi tekniğindeki gelişmeler ve tümörün görüntülenmesinde sağlanan ilerlemeler ile normal beyin dokusuna minimal radyasyon verilmesi sağlanırken lokal eksternal radyoterapi tüm beyin radyoterapisinin yerini almıştır. 1970'li yıllarda en az 3 çalışma ile postoperatif adjuvan tüm beyin radyoterapisi ile sağkalım avantajı ortaya konulmuştur. Brain Tumor Study Group (BTSG) postoperatif adjuvan tüm beyin radyoterapi ile median sağkalımın 14 haftadan 36 haftaya çıktığını rapor etmiştir (17). Yine aynı grup adjuvan RT ile adjuvan kemo-terapiye göre daha iyi sağkalımı da ortaya koymuştur. Ancak yeterli doz radyoterapi maksimum sağkalım avantajı için oldukça önemlidir (18,19). Bir çalışmada stereotaktik biyopsi yapılan GB'li hastalarda cerrahi işlem sonrasında adjuvan radyoterapi uygulandığında, cerrahi rezeksiyonun yaygınlığına bakılmaksızın 50-60 Gy radyoterapi dozu alan hastaların daha düşük doz alan hastalardan daha uzun sağkalıma sahip oldukları gözlenmiştir (19 haftaya karşın 11 hafta). Tüm beyin radyoterapisi uygulananlarda dozun 60 Gy düzeyinin üzerine çıkarılmasının ise

belirgin bir avantaj sağlamadığı da ortaya konulmuştur (60 Gy sonrasında 10 Gy boost).

Tüm beyin radyoterapi sonrasında gözlenen en önemli komplikasyon ilerleyici ve geri dönüşsüz radyasyon nekrozudur. Demyelinizasyon, vasküler oklüzyonlar da gözlenebilmektedir. Sekonder neoplazi gelişimi dahi söz konusu olabilmektedir. Bu tüm beyin radyoterapisinde gözlenen komplikasyonlar fokal uygulamalara ve toksitenin minimizasyonuna yol açmıştır.

Lokal uygulama adjuvan radyoterapide standart tedavi yaklaşımıdır (20). Tüm beyin radyoterapisinden sonra lokal nüksün %80-90 oranında orjinal tümör bölgesinin 2 cm yakınında ortaya çıkması ile radyoterapi alanı sınırlanmış ve lokal radyoterapi pratiğe girmiştir. Radyoterapi dozu 60 Gy olup, tümör ve normal doku içeren marjine uygulama yapılmaktadır. Tümör kontrast güçlendirilmiş görüntü olarak elde edilmiş ise marjin 2.0-3.0 cm olarak ele alınırken, MRI'da T2 de saptanan görüntüler kullanıldığında marjin 1.5-2.0 cm alınmaktadır. Günümüzde tüm beyin radyoterapiden lokal tedavilere değişim ile herhangi bir tedavi yetersizliği de ortaya konulmamıştır.

Son yıllarda 3B konformal radyoterapi ile 3 boyutlu tedavi planları yapılmakta ve normal beyin dokusunun radyasyon maruziyeti azaltılmaktadır. 3B konformal radyoterapi de BT kesitleri üzerinden planlama yapılmakta, dozimetrik bir program kullanılmaktadır. Ancak halen bu yaklaşımların sağkalım üzerine olumlu etkileri net olarak ortaya konulmamıştır (21).

IMRT de standart lineer akseleratör çıkışının modifikasyonu ve bir program yardımı ile her tedavi alanına farklı yoğunlukta radyasyon uygulanması yapılabilmektedir. Bu tedavi yönteminin malign gliomalarda uygulanması halen araştırmaların sürdüğü bir konudur. IMRT ile tümöre daha yüksek dozlar uygulanabilirken 60Gy üzeri dozların bir yararı gösterilememektedir. Bu uygulama belki radyasyona sensitif dokuların korunması için (optik sinir, optik kiazma, göz) anlamlı olabilirken, planlamanın kompleks olması, lineer akseleratörün ayarlanmasında yaşanabilecek zorluklar, ciddi fizikçi desteği, tedavi süresinde uzama gibi zorlukları da beraberinde getirebilecektir (22).

Yaşlı GB'li hastalarda postoperatif adjuvan lokal radyoterapinin uygulanmayanlara göre daha iyi yaşam süresi ve yaşam kalitesine sahip olduğu gösterilmiştir (50 Gy, 1.8 Gy fraksiyonda). Bir diğer çalışmada 40 Gy 15 fraksiyonda uygulama ile 60 Gy 30 fraksiyonda uygulamanın GB'li 60 yaş üzeri olgularda benzer sağkalım gösterdiği ortaya konmuştur (sırası ile 5.6 ve 5.1 ay sağkalım). Bu nedenle daha kısa ve düşük doz rejimler yaşlı GB'lilerde uygulanabilir gibi gözükmektedir (23).

2.9. Diğer Teknikler

Sterotaktik Radyoterapi (SRT) ve radyocerrahi (SRS). Genelde 4 cm den küçük lezyona 3 boyutlu planlama ile yüksek dozda tek (SRS) veya çeşitli fraksiyonlarla iyonize radyasyon verilmesi durumudur (SRT). The Radiation Therapy

Oncology Group (RTOG) bu uygulama ile faz 3 çalışmada belirgin bir cevap ortaya koyamamıştır (24).

İnterstisyel Brakiterapi. İntraoperatif radyoizotop çekirdeğini (iyot-125) tümör veya rezeksiyon kavitesinin içine yerleştirilerek tümör volümüne süregelen bir doz uygulaması yapılmış olmaktadır. Daha yüksek dozlar tümör yatağına uygulanabilmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda standart tedaviye anlamlı bir üstünlüğü ortaya konmamıştır (25).

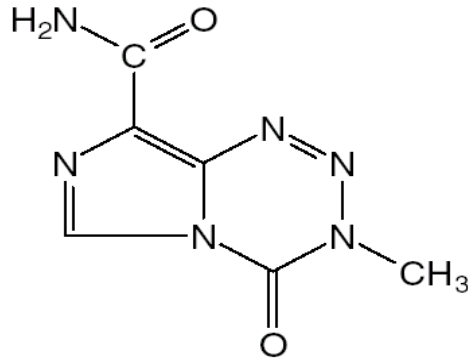
Ağır Partikül Radyoterapi. Yüklü ağır partiküller (helyum ve neon iyonları gibi), proton, ve nötronlar tek başına veya konvansiyonel foton eksternal beam radyoterapiye boost şeklinde uygulanabilmekte. Teorik olarak çıkış noktası ise malign gliomaların hipoksik ortamında ağır partiküller daha iyi etkiye sahip olabileceği ve ağır partiküllerin daha fazla ve multipl DNA hasarı oluşturabilmesidir. Ancak GB'li hastalarda yapılan çalışmalarda bu tedavi ile farklı sonuçlar elde edilmediği saptanmıştır (26).

Radyasyon Duyarlaştırıcılar. Radyoterapi ile birlikte verildiğinde radyoterapinin etkinliğini artıran bileşiklerdir. Nitroimidazol, fluosol, halojene primidinler, kemoterapotik ajanlar (5-FU, Cisplatin, Paclitaxel), poliamin sentez inhibitörleri bu grup moleküllerdendir. Ancak yapılan çalışmalarda GB'de bu ajanlarla olumlu bir sonuç elde edilememiştir (27).

2.10. Malign Gliomalarda Adjuvan Kemoterapi

Nitrozüre içeren (carmustine) kemoterapötiklerle GB'de kombinasyon tedavilerde sağkalım avantajı önceki çalışmalarda ortaya konurken standart tedavinin bir parçası olarak kabul edilmişlerdir. Daha sonraki çalışmalarda temozolomid ile olumlu sonuçların saptanması üzerine bu ilaç günümüzde en etkin kemoterapötik olarak dikkati çekmekte ve postoperatif radyoterapi ile eş zamanlı uygulanmaktadır.

2.10.1. Temozolomid-Farmakodinamik Özellikler ve Etki Mekanizması

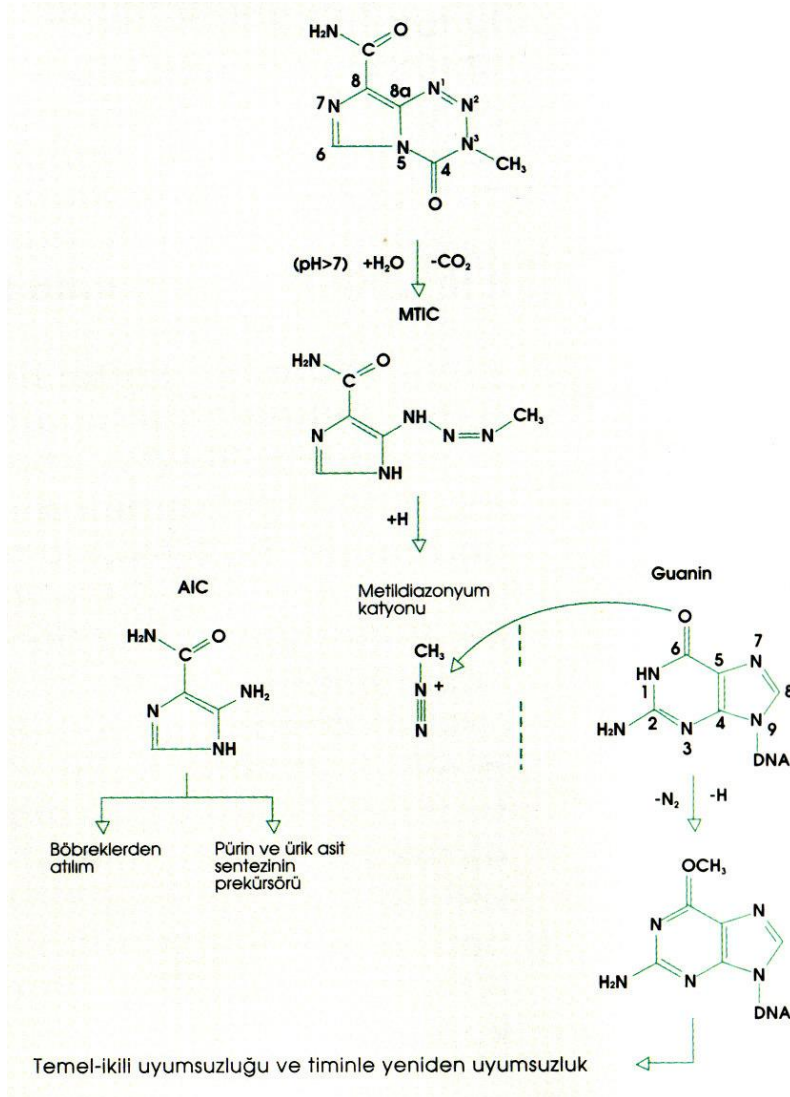


Şekil 1. Temozolomid Molekülü

Temozolomid bir imidazotetrazinon bileşiği olup ilk kez 1984'te sentezlendi. Oral uygulanan bir ikinci kuşak alkilleyici ajandır ve geniş bir antitümör aktivite spektrumu vardır. Göreceli olarak daha az toksisiteye sahiptir. Bir ön-ilaçtır (pro-drug) ve vücuda girdiğinde etkisizdir. Etkisini gösterebilmek için aktif metabolitine dönüşmesi gerekir. Etkisini sitotoksik bir metilleyici ajan olan

MTIC'ye (monometil triazano imidazol karboksamid) dönüşükten sonra gösterir. Karaciğerde metabolize edilmesi gerekmez, kanda ya da dokularda pH 7'da (fizyolojik pH) spontan olarak MTIC'ye hidrolize olur. Kan-beyin bariyerini kolayca geçerek, plazma konsantrasyonunun %30'u düzeyinde MSS konsantrasyonuna ulaşır (28-31).

Temozolomid DNA'ya (Guanin) metil grubu ekleyerek etki yapmaktadır. Temozolomid tarafından metillenmiş O6-Metil Guanin, normalde Sitozin ile eşleşmesi gerekirken, defektif olduğu için Timin ile ölümcül bir çapraz bağ oluşturur. Hücrede MMR proteinleri (DNA onarım enzimleri) yeterli düzeydeyse, bu yanlış eşleşme fark edilir ve DNA çift sarmalı bir çok noktasından kopmaya başlar. Hasarlanan DNA, hücre büyümesini ve replikasyonu destekleyemez. Sonuçta hücre ölümü meydana gelir (32-34).



Şekil 2. Temozolomid Etki Mekanizması

Temozolomid'e karşı gelişen dirençten, 3 temel DNA onarım mekanizması sorumludur; intraselüler O6-alkilguanin-DNA alkiltransferaz (AGT) düzeyinde artış; yanlış-eşleşme onarım (MMR) süreçlerinin yoksunluğu ve poli (ADP)-riboz polimeraz yolunun aktivasyonudur. AGT enzim aktivitesi, hücre savunmasının en

önemli mekanizmasını temsil eder. AGT'in içyapısındaki bir sistin kalıntısı, O6-guanin'in metil lezyonuyla (metildiazonyum katyonu tarafından oluşturulan) geridönüşümsüz bir kovalent bağ yapar; bu reaksiyon, enzim inaktivasyonu pahasına, lezyona neden olan bir karbonlu birimi DNA bazından uzaklaştıran bir reaksiyondur. Temozolomid'in sitotoksitesisi, O6-metilguanin oluşum hızı ile onarım hızı arasındaki dengeye bağlıdır. Denge noktasını, hücre içi temozolomid konsantrasyonları ve AGT düzeyleri belirler. Böylelikle, düşük AGT düzeylerine sahip hücrelerin çoğu temozolomide karşı duyarlı, yüksek AGT düzeylerinin bulunduğu hücreler ise tedaviye sıklıkla refrakterdir (35,36).

İkinci direnç mekanizması MMR proteinlerini ilgilendirmektedir. Defektif bir MMR'nin, temozolomid ile indüklenen apoptoza karşı direnç sağladığı gösterilmiştir. Üçüncü direnç mekanizmasında, nükleotid eksizyonu ile onarım yolu yer alır (37,38). 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. Temozolomid'in PADPRP (40) yolunu aktive ettiği gösterilmiştir ve ADPRP inhibitörleri de temozolomid sitotoksitesisini potansiyalize eder (40,41). Bununla birlikte N7-metilguanin ve O3-metiladenin lezyonlarının sitotoksitesileri bilinmemekte ve eksizyonla onarım yolunun, AGT ve MMR yollarından daha az önem taşıdığı kabul edilmektedir (37). Özet olarak, temozolomide karşı primer direnç, yüksek AGT düzeyleri ile doğrudan bağıntılıdır; ama AGT 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 (41-44).

2.10.2. Temozolomid-Farmakokinetik Özellikler

Erişkin hastalarda oral uygulamayı takiben 0.5-1.5 saat içinde maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır (tmax: 0.5-1.5 saat). Plazma yarılanma ömrü yaklaşık 1.8 saattir (t1/2: 1.8 saat). Plazma yoğunluğu doza-bağımlı şekilde artar. Plazma klirensi, dağılım hacmi ve plazma yarı ömrü dozdan bağımsızdır. Oral alımdan sonra oldukça yüksek oranda emilir. Temozolomid'in biyoyararlanımı % 100'e yakındır ve kan beyin bariyerini kolayca geçerek, plazmada gözlenenin yaklaşık % 30'ı düzeylerinde santral sinir sistemi konsantrasyonuna ulaşır (42). Bu durum esas olarak ajanın asitler karşısında stabil olması ve lipofilik özelliğine bağlıdır. 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.

2.10.3 Temozolomid-GB'de Kullanımı

Temozolomid bir alkile edici ajandır ve ilk defa olumlu etkisi 573 hastalık GB olgularında postoperatif RT ile kombine uygulama ile temozolomid içermeyen gruba göre anlamlı sağkalım avantajı gösterilmiştir (45). RT her iki gruba da

60Gy 30 fraksiyonda verilmiş aynı anda temozolomid grubu ise 75 mg/m² 49 gün bu ilacı almış, daha sonra 150-200 mg/m² her 28 günde bir 5 gün, 6 kez temozolomide devam edilmiş. Median 5 yıllık izlemde temozolomid+RT grubunda sadece RT grubuna göre 1 yılda %27'e karşın %11 yaşam, 5 yılda ise %10'a karşın %2 sağkalım saptanmıştır. MGMT'nin de major prognostik faktörlerden birisi olduğu ve temozolomid cevabında önemli bir gösterge olduğu bu çalışmada ortaya konulmuştur. Sağkalım avantajı, yaşlılarda, ve tüm gruplarda gözlenirken ciddi bir yan etki gözlenmemiştir. Benzer sonuçlar daha küçük gruplu çalışmalarda da ortaya konulmuştur.

Bir başka faz 1-2 çalışmada da daha düşük doz temozolomid (50 mg/m²) ile benzer sonuçlar alındığı gözlenmiştir. Yaşlılarda yapılan çalışmalarda temozolomid ile etkin sonuçlar gözlenmiştir (46).

Nitrozürelere her ne kadar ilk dönemde yaygın olarak kullanılsa da günümüzde standart tedavi içinde yer bulamamaktadırlar. Carmustine tek ajan olarak eskiden beri uygulanmakta iken değişik nitrozüre kombinasyon rejimleri de klinikte kullanılmış ancak PCV (procarbazine, lomustine, vincristine) kombinasyonu tek carmustine tedavisine belirgin bir üstünlük sağlamasa da sıklıkla uygulanmıştır. Ancak temozolomid uygulanmaya girdiğinden beri bu kombinasyonlar ve carmustine yerini temozolomid tedavisine bırakmıştır (4,45).

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

Retrospektif çalışmamızda, Ocak 1998- Mayıs 2009 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda postoperatif radyoterapi uygulanan 140 GB tanılı hasta değerlendirmeye alınmıştır. Hastalar radyoterapi ile eş zamanlı ve adjuvan temozolomid uygulanan ve uygulanmayanlar olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Postoperatif adjuvan radyoterapi ile eş zamanlı temozolomid uygulaması 2004 yılı öncesi olgulara yapılamamıştır. Uygunluk gereklilikleri arasında hastaların 18-70 yaş arası ve Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırmasına göre histolojik olarak doğrulanmış GB tanısı almış olmaları yer alıyordu. Diğer uygunluk kriterleri Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≤ 2 , yeterli kemik iligi rezervinin bulunması (hemoglobin ≥ 10 g/dL, mutlak nötrofil sayısı $\geq 1.500/\mu\text{L}$ ve trombosit sayısı $\geq 100.000/\mu\text{L}$), böbrek fonksiyonunun normal olması (serum kreatinin düzeyi $< 1,5$ mg/dL) ve karaciger fonksiyonunun normal olması (bilirubin laboratuvar normalinin üst limitinin $< 1,5$ katı, AST laboratuvar normalinin üst limitinin $< 2,5$ katı ve alkalin fosfataz laboratuvar normalinin üst limitinin < 2 katı) idi. Hastaların performans statusu ECOG ile değerlendirilmiştir.

3.1.ECOG-Performans Status

0. Normal.
1. Semptom var, ama ayakta.
2. Zamanının yarısından azını yatakta geçiriyor.

3. Zamanının yarısından fazlasını yatakta geçiriyor.

4. Yatağa bağımlı.

Yüksek dereceli beyin tümörlü olgulardaki yetersiz tedavi sonuçlarına rağmen iyi prognostik faktörlere sahip az sayıdaki hastanın tanımlanmasının tedavi kararının belirlenmesinde yarar sağlayacağı düşünülmektedir. Bu konuyla ilgili yapılan çalışmalar doğrultusunda prognoz tayini yapılabilmesi için “Medical Research Council” (MRC) (47), “Recursive Partitioning Analysis” (RPA) prognostik indeksleri geliştirilmiştir.

3.2. Recursive Partitioning Analysis (RPA) prognostik indeksleri

Sınıf 1. Yaş<50, anaplastik astrositoma, normal mental durum

Sınıf 2. Yaş>50, Karnofsky Performans Skoru (KPS) 70-100, anaplastik astrositoma, semptom süresi >3 ay

Sınıf 3. Yaş<50, anaplastik astrositoma ve anormal mental durum

Yaş<50, Glioblastoma ve KPS 90-100

Sınıf 4. Yaş<50, Glioblastoma, KPS<90

Yaş≥50, KPS 70-100, anaplastik astrositoma, semptom süresi < 3 ay

Yaş>50, Glioblastoma, cerrahi rezeksiyon, ve iyi nörolojik fonksiyon

Sınıf 5. Yaş \geq 50, KPS 70-100, Glioblastoma, cerrahi rezeksiyon ve işi engelleyen nörolojik fonksiyon, veya biyopsi ve takiben en az 54.4 Gy radyoterapi

Sınıf 6. Yaş \geq 50, KPS<70, anormal mental durum

Yaş \geq 50, KPS 70-100, Glioblastoma, sadece biyopsi, <54.4 Gy radyoterapi

3.3.Postoperatif Adjuvan Radyoterapi

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

3.4. Postoperatif Adjuvan Radyoterapi ile Eş Zamanlı Adjuvan Temozolomid

Kombinasyon tedavisi grubunda olan hastalar, radyoterapi ile birlikte radyoterapi uygulamasından 1 saat önce ve radyoterapi yapılmayan günlerde sabahları temozolomid (haftada 7 gün 75 mg/m^2 , maximum 49 gün) almıştır. Radyoterapiden dört hafta sonra, hastalara 6 siklus adjuvan temozolomid verilmiştir (her 28 günlük siklusta 5 günlük $150\text{-}200 \text{ mg/m}^2$ temozolomid). Profilaktik antiemetikler rutin olarak kullanılmıştır. Tedavi başlangıcından itibaren başlanan anti-ödem tedavi, radyoterapi sonrasında 1-2 ay içinde doz azaltılarak kesilmiştir. Antiepileptik tedaviye kesintisiz devam edilmiştir. Gerektiğinde kortikosteroid tedavisi kullanılmıştır.

3.5. Gözlem ve İzlem

Hastalar radyoterapi sırasında toksisite açısından haftada bir değerlendirilmiştir. Hemogram, tedavi sırasında haftalık olarak ve kan biyokimyası aylık bazda yapılmıştır. Adjuvan temozolomid siklusları sırasında, nörolojik muayene, hemogram, kan biyokimyası ve toksisite değerlendirmeleri her temozolomid siklusunda ve tek basına radyoterapi grubunda her takip vizitinde (her 3 ayda bir) yapılmıştır. İlk adjuvan tedavi siklusundan önce ve daha sonra 3 ayda bir kontrastlı veya kontrastsız BT veya MR taramaları yapılmıştır. Hastalık progresyonu, radyolojik, nörolojik ya da klinik olarak tanımlanmıştır. Daha sonra yanıtlar dört kategoride toplanmıştır.

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

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

Toksik etkiler, Ulusal Kanser Enstitüsü Genel Toksikite Kriterleri 2. versiyonuna göre derecelendirilmiştir. 1. derece, hafif advers etkileri belirtirken, 2. derece orta advers etkileri, 3.derece ciddi advers etkileri ve 4.derece ise hayatı tehdit eden advers etkileri belirtir.

3.6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS 16.0 programı kullanılmıştır. Progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım analizleri Kaplan-Meier analizi ile yapılmıştır. Genel sağkalım, hastaların tanı tarihinden ölüm ya da son ziyaret tarihine kadar geçen süre olarak hesaplanmıştır. Progresyonsuz sağkalım tanı tarihinden

den tümör progresyonuna ya da herhangi başka bir nedenle çalışmadan ayrılma tarihi arasındaki süredir. Grup içinde genel sağkalımlar ve progresyona kadar geçen süreler log-rank testi ile karşılaştırılmıştır. Hasta özelliklerini karşılaştırırken ki-kare test (cinsiyet, yaş, cerrahi tipi) ve student t test kullanılmıştır. Cox regresyon analizi ise genel ve progresyonsuz sağkalımlar için bağımsız değişkenlerin belirlenmesi için yapılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Genel Bulgular

Toplam 140 hastanın 80'ine (%57.1) temozolomid uygulanmışken, 60 hastaya (%42.9) bu tedavi uygulanmamıştır. Hastaların 84'ü erkek (%60) ve 56'ı kadındı (%40) ve 58 (%42) olgu 50 yaş altında iken 82 hasta (%58) 50 yaş üzeri idi. GB, 49 (%35) olguda frontal, 45 (%32) olguda temporal, 36 (%25.7) olguda parietal, 10 (%7.1) olguda oksipital bölgede yerleşmiştir. Tüm olgular ele alındığında 79 (%56.4) olguya total ekzisyon, 55 (%39.3) olguya subtotal ekzisyon, 6 hastaya (%4.3) biyopsi yapılmıştır. Adjuvan radyoterapi cerrahi sonrasında tüm olgulara uygulanmış olup, radyoterapi esnasında 122 (%87) hastaya kortikosteroid verilirken 18 (%13) hastaya bu uygulama yapılmamıştır.

Hastalar postoperatif adjuvan radyoterapi eş zamanlı temozolomid alanlar ve almayanlar olarak iki gruba ayrıldığında her iki grubun da başlangıç özellikleri arasında anlamlı farklılık yoktur (Tablo 2). Temozolomid grubunda 53 (%66.3) erkek ve 27 (%33.8) kadın varken temozolomid almayan grupta 31 (%51.7) erkek ve 29 (%48.3) kadın mevcuttu ($p>0.05$). Ortalama yaşlar temozolomid grubunda 50.1 ± 11.6 iken temozolomid almayan grupta 52.7 ± 11.7 olarak bulunmuştur. Hastalar 50 yaş altı ve üstü olarak değerlendirildiğinde ise temozolomid grubunda 80 hastanın 33'ü (%41.2) 50 yaş altında iken, 47 hasta (%58.8) 50 yaş üstünde saptanmıştır. Temozolomid almayan grupta ise 60 hastanın 25'i (%41.7) 50 yaş

altında iken, 50 yaş üstünde 35 (%58.3) hasta vardır. Bu oranlar istatistiksel olarak benzerdir.

Cinsiyet dağılımı temozolomid grubunda 53 (%66) erkek ve 27 (%34) kadın olurken, temozolomid almayan grupta 31 erkek (%52) ve 29 (%48) kadın olarak oluşmuştur.

Tümör yerleşimi değerlendirildiğinde, temozolomid grubunda GB; olguların 28'inde (%35) frontalde, 27 (%33.8) temporalde, 18 (%22.5) parietal, 7 (%8.8) hastada ise oksipitalde yerleşirken, temozolomid almayan grupta; 21 (%35) frontalde, 18 (%30) temporalde, 18 (%30) parietalde, 3 (%5) oksipitalde GB saptanmıştır ($p>0.05$).

Temozolomid uygulanan hastalarda cerrahi girişimin tipine bakıldığında 51 (%63.8) total eksizyon, 26 (%32.5) subtotal eksizyon, 3 (%3.8) biyopsi olarak saptanırken, temozolomid uygulanmayanlarda 30 (%50) total, 27 (%45) subtotal ve 3 (%5) olguda biyopsi uygulandığı gözlenmiştir ($p>0.05$).

Operasyon tarihinden sonra radyoterapi tedavisinin başlaması arasında geçen süre temozolomid grubunda 36.0 ± 8.5 gün olurken, temozolomid uygulanmayanlarda bu süre 35.6 ± 11.6 gün olarak saptanmıştır ($p>0.05$).

Radyoterapi toplam doz temozolomid uygulananlarda 60 ± 1.92 Gy olurken temozolomid uygulanmayanlarda bu doz 60.2 ± 1.79 Gy olarak saptanmıştır ($p>0.05$). Fraksiyon sayıları da her iki grupta median 30 fraksiyondur.

Toplam her iki grupta radyoterapi esnasında kortikosteroid kullanmayan hasta sayısı, temozolomid grubunda 10 (%12.8) hasta, temozolomid kullanamayan grupta 8 (%13.8) hastadır.

Temozolomid uygulanan hastalardan 49 (%35) olguya 4 kür ve üzeri radyoterapi sonrasında adjuvan temozolomid uygulanırken, 20 hastaya (%14) 4 kür altında, ve 11 (%7.9) hastaya ise radyoterapi sonrasında temozolomid uygulanamamıştır. Radyoterapi sonrasında temozolomid uygulanamayan hastaların tümü tedaviye devam etmeyen hastalardan oluşmaktadır.

	Radyoterapi	RT+Temozolomid	p
Yaş (yıl)	52.7 ± 11.7	50.1 ± 11.6	A.D.
Cinsiyet (E/K)	31/29	53/27	A.D.
Cerrahi			
Total	30 (%50)	51 (%63.8)	A.D.
Subtotal	27 (%45)	26 (%32.5)	A.D.
Biyopsi	3 (%5)	3 (%3.8)	A.D.
Yaş >50	35 (%58.3)	47 hasta (%58.8)	A.D.
Radyoterapi Doz	60.2 ± 1.79 Gy	60 ± 1.92 Gy	A.D.
ECOG			

0	17 (%28.3)	28 (%35)	A.D.
1	28 (%46.7)	34 (%42.5)	A.D.
2	15 (%25)	18 (%22.5)	A.D.

Tablo 2. Hastaların Özellikleri

RT:Radyoterapi, E/K: erkek/kadın, ECOG:Eastern Cooperative Oncology Group

A.D:Anlamli Değil

Tablo 2’de verildiği gibi başlangıç değerlendirmede her iki grup arasında ECOG durumu arasında anlamlı farklılık yoktur.

RPA	Radyoterapi	RT+Temozolomid	p
3	9 (%15)	20 (%25)	>0.05
4	48 (%80)	58 (%72)	>0.05
5	3 (%5)	2 (%3)	>0.05

Tablo 3. Recursive Partioning Analysis prognostik indeksleri RT:Radyoterapi

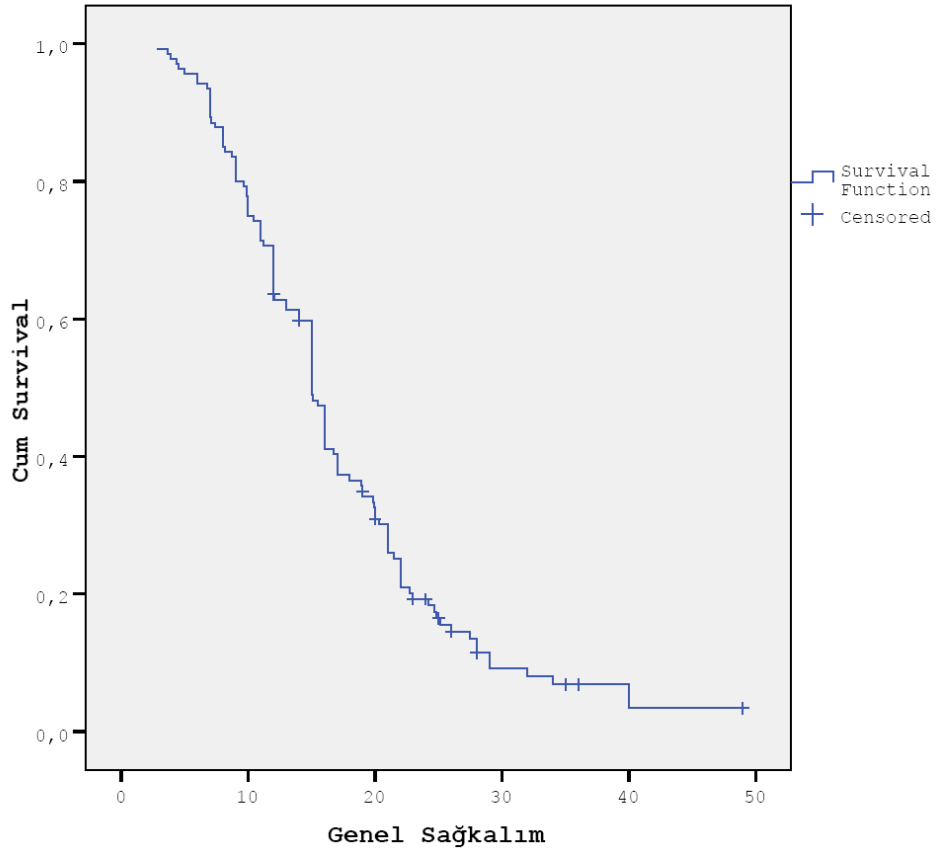
Hastaların beyin tümörleri için geliştirilmiş olan Recursive Partioning Analysis (RPA) prognostik indeksine bakıldığında ise her iki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Tablo 3).

Temozolomid grubunda; 2 hastada derece 2 lökopeni ve 2 hastada derece 1 lökopeni gözlenirken (toplam 4 hasta, %5), 1 hastada derece 2, 1 hastada derece 3 trombositopeni gelişmiştir. Toplam 2 (%2.5) hastada ise derece 1 anemi oluşmuştur. Karaciğer fonksiyon testlerinden transaminaz değerlerine bakıldığında ise

(AST/ALT) 9 hastada derece 1, 2 hastada derece 2 ve 1 hastada derece 3 enzim artışı saptanmıştır (toplam 12 hasta, %15). Yine temozolomid grubunda toplam 16 (%20) hastada derece 1 bulantı/kusma gözlenirken radyoterapiye bağlı cilt reaksiyonu 6 (%7.5) hastada derece 1 olarak gözlenmiştir.

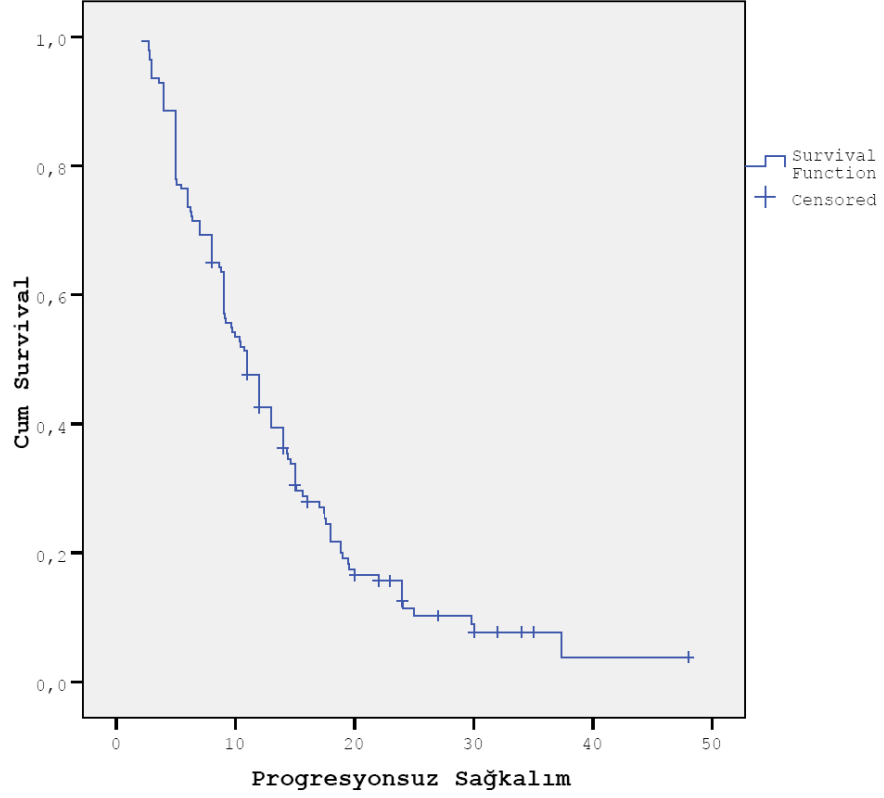
4.2. Sağkalım Sonuçları

Tüm hastalar değerlendirildiğinde median takip süresi 15 ay olarak saptanmıştır. Tüm hastaların genel sağkalım eğrisi Şekil 3'de görülmektedir.



Şekil 3. Tüm hastaların genel sağkalım eğrileri

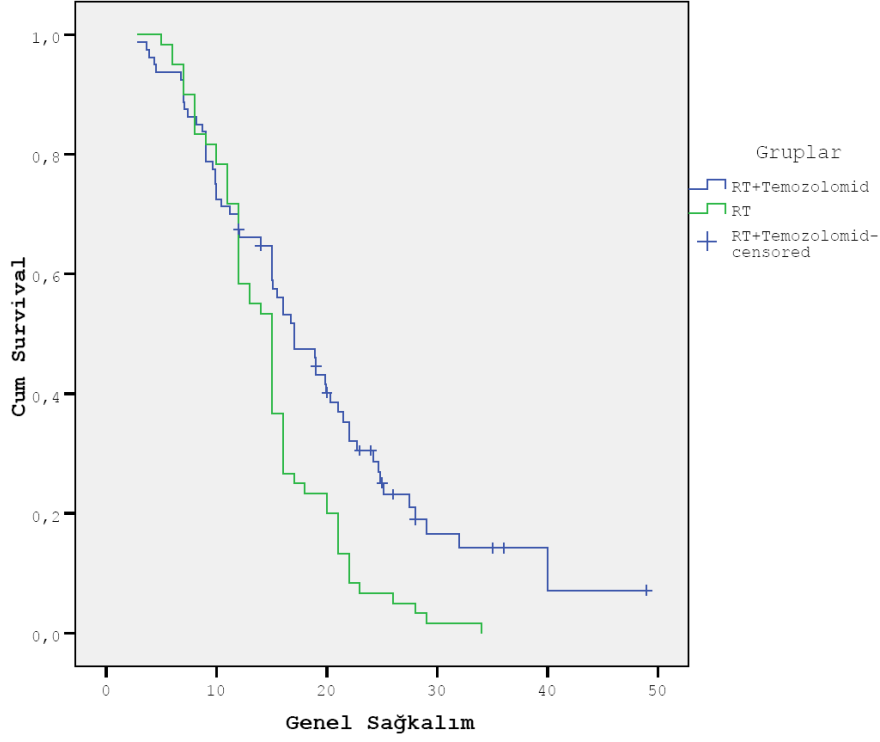
Tüm hastaların progresyonsuz sağkalım eğrisi ise Şekil 4’de verilmektedir.



Şekil 4. Tüm hastaların progresyonsuz sağkalım eğrileri

Her iki grup değerlendirilmeye alındığında tek başına radyoterapi grubunda 40 ayın sonunda sağkalan hasta bulunmazken, temozolomid grubunda 20 (%25) hastada sağkalım mevcuttur. Hastaların median yaşam süresine bakıldığında tüm grupta 16 ay; temodal grubunda bu süre 17 ay iken, temozolomid almayan grupta ise 15 ay olarak dikkati çekmektedir ($p=0.002$). Sonuçlar ortalama ve standart sapma ile verildiğinde ise temozolomid grubunda ortalama sağkalım 19.9

± 1.5 ay bulunurken, temozolomid içermeyen grupta 14.8 ± 0.7 ay olarak saptanmıştır ($p=0.002$).



Şekil 5. Temozolomid+Radyoterapi ve tek başına Radyoterapi tedavi gruplarının sağkalım eğrileri ($p=0.002$)

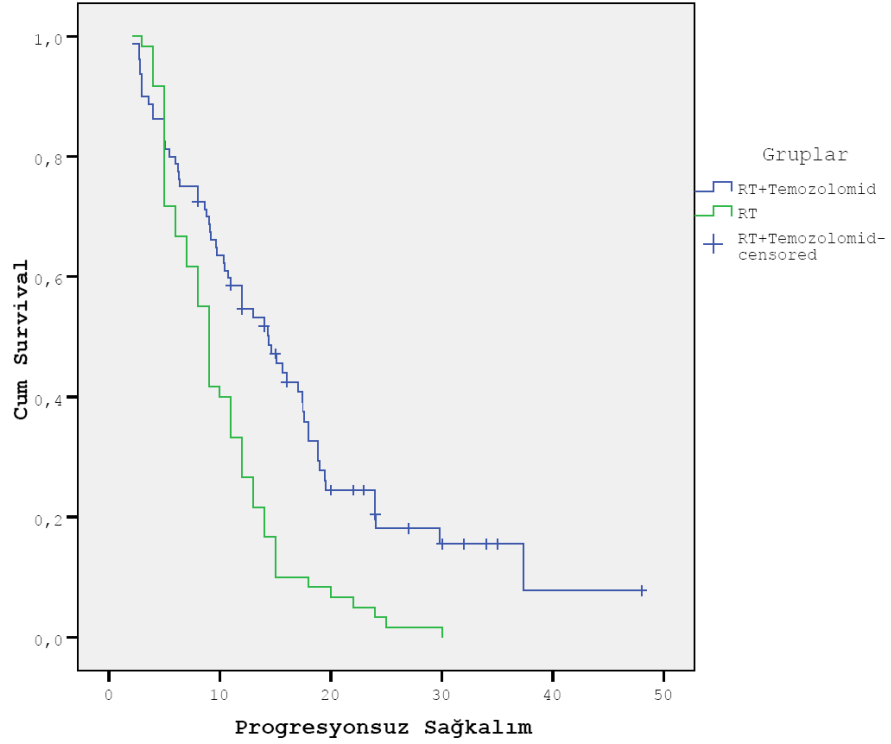
Her iki gruba ait genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım oranları Tablo 4'de verilmektedir.

Gruplar	Genel Sağkalım		Progresyonsuz Sağkalım	
	Sağkalım	Kümülatif Olay	Sağkalım	Kümülatif olay
3 ay				
RT	%98	1	%92	5
RT+TMZ	%98	1	%90	8

6 ay				
RT	%90	6	%67	20
RT+TMZ	%94	5	%79	17
9 ay				
RT	%78	13	%42	35
RT+TMZ	%83	13	%69	25
12 ay				
RT	%58	25	%27	44
RT+TMZ	%67	26	%55	36
15 ay				
RT	%37	38	%10	54
RT+TMZ	%59	32	%47	41
18 ay				
RT	%23	46	%8	55
RT+TMZ	%47	40	%33	50
21 ay				
RT	%13	52	7	56
RT+TMZ	%37	47	%25	55
24 ay				
RT	%7	56	%3	58
RT+TMZ	%30	51	%20	57
27 ay				
RT	%5	57	%2	59
RT+TMZ	%23	55	%18	58
30 ay				
RT	%1.7	59	0	60
RT+TMZ	%17	58	%16	59
33 ay				
RT	0	60	0	60
RT+TMZ	%14	59	%8	60

40 ay				
RT	0	60	0	60
RT+TMZ	%7	60	%8	60

Tablo 4. Radyoterapi+Temozolomid ve tek başına Radyoterapi gruplarının genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalımları



Şekil 6. Temozolomid+Radyoterapi ve tek başına Radyoterapi tedavi gruplarının progresyonsuz sağkalım eğrileri ($p<0.0001$).

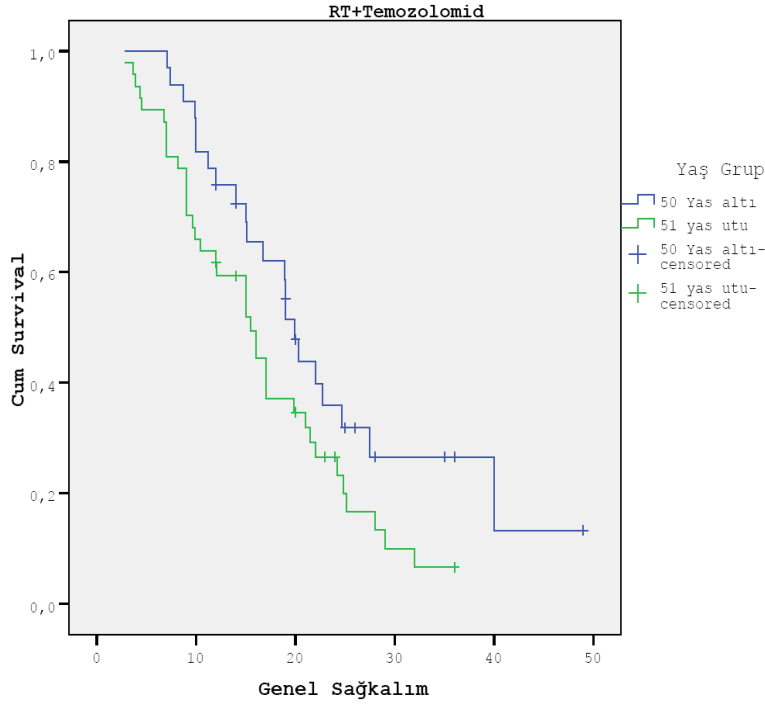
Progresyonsuz sağkalım analiz edildiğinde temozolomid grubunda median 14.4 ay diğer grupta ise 9 ay median progresyonsuz sağkalım gözlenmiştir ($p<0.0001$). Sonuçlar ortalama ve standart sapma ile verildiğinde ise temozolomid

grubunda progresyonsuz sağkalım 17.0 ± 1.7 ay bulunurken temozolomid kullanmayan grupta 10.0 ± 0.7 ay olarak saptanmıştır ($p<0.0001$).

4.2. Prognozda Etkili Faktörler-Temozolomid+Radyoterapi Grubu

Yaş

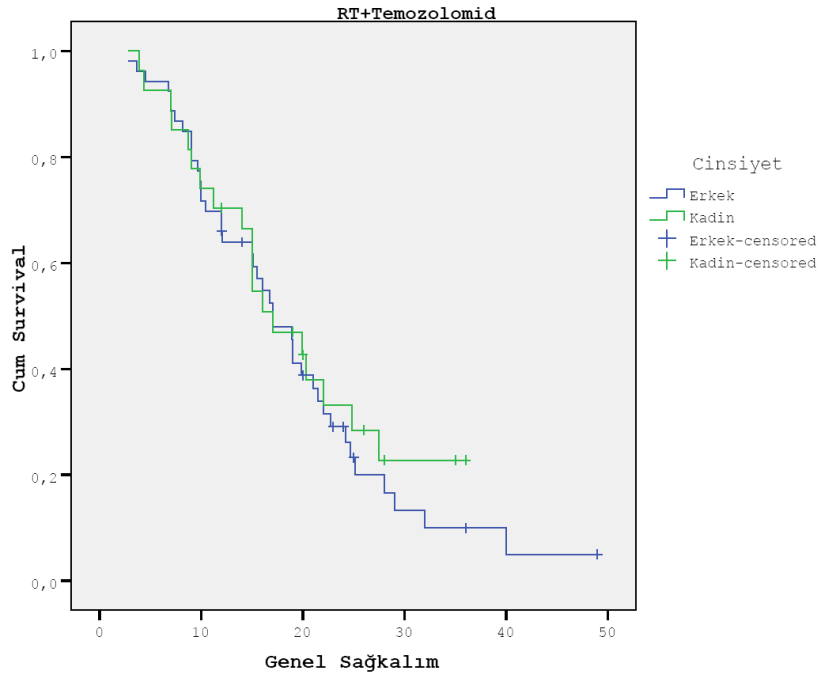
Toplam 80 hastadan oluşan temozolomid grubunda yaş 50 üzeri ve 50 altı olarak değerlendirildiğinde 50 yaş altı grupta ortalama sağkalım süresi 24.0 ± 2.6 ay olurken, 50 yaş üstü hastalarda bu süre 16.7 ± 1.4 ay olarak saptanmıştır ($p=0.054$). Progresyonsuz sağkalım süreleri incelendiğinde 50 yaş altı hastalarda bu süre 19.4 ± 2.4 ay olurken, 50 yaş üzeri hastalarda 13.5 ± 1.3 ay olarak saptanmıştır ($p=0.07$).



Şekil 7. Temozolomid+Radyoterapi grubunda yaş gruplarının genel sağkalım eğrisi (p=0.07).

Cinsiyet

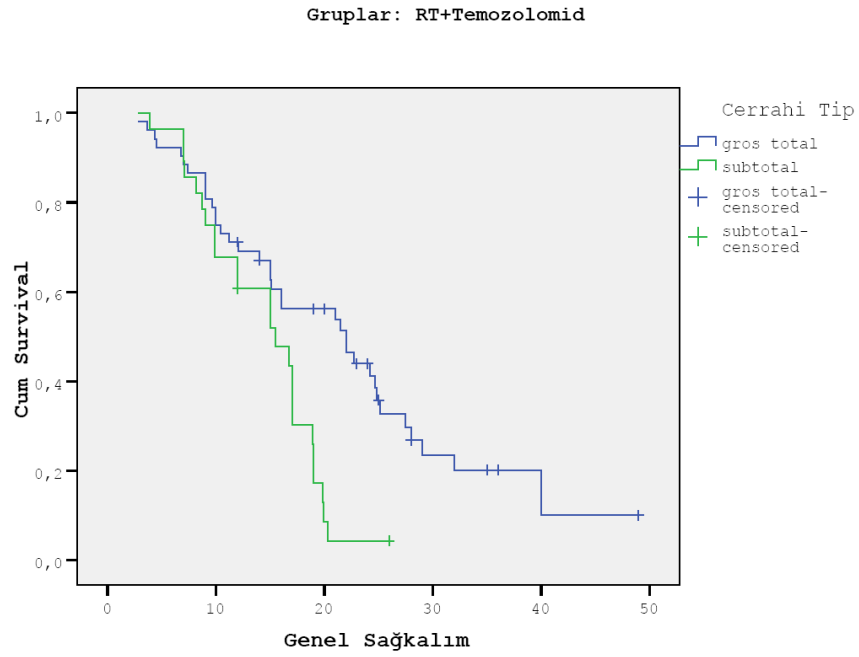
Cinsiyet değerlendirildiğinde erkek ve kadın cinsiyet arasında ortalama sağkalım süreleri arasında fark yoktur. Erkek cinsiyette (53 hasta) 19.1 ± 1.7 ay sağkalım saptanırken, kadın cinsiyette (27 hasta) bu süre 19.6 ± 2.1 ay olarak saptanmıştır. Progresyonsuz sağkalım üzerine de cinsiyetin herhangi bir etkisi saptanmamıştır (erkek 15.7 ± 1.7 ay, kadın 16.6 ± 2.1 ay, $p>0.05$).



Şekil 8. Temozolomid+Radyoterapi grubunda cinsiyet ve genel sağkalım eğrisi (p>0.05)

Cerrahi

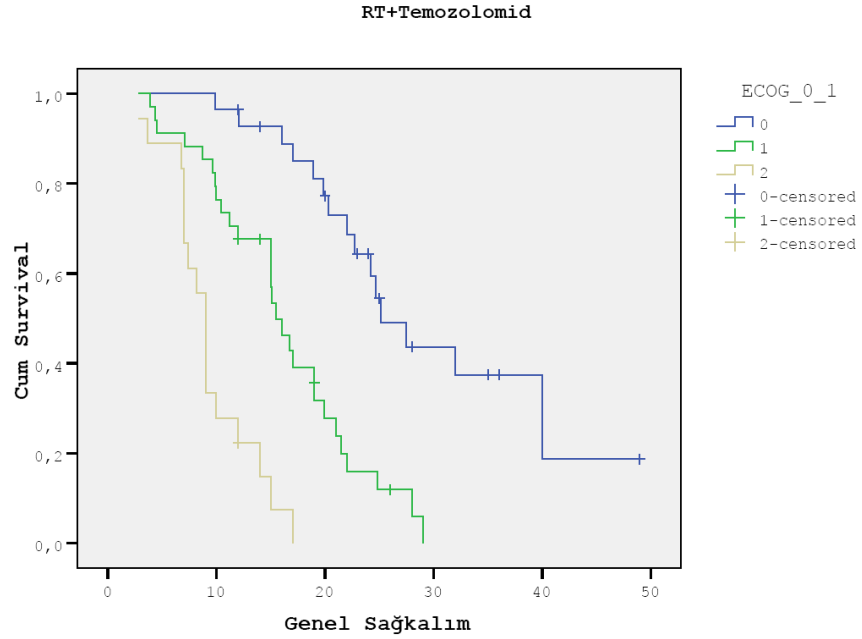
Hastaların cerrahi operasyonlarının özellikleri değerlendirilmeye alındığında (hastalar subtotal ve total eksizyon olarak 2 gruba ayrıldığında) ortalama sağkalım total eksizyon yapılanlarda (51 hasta) 22.5 ± 2.0 ay olurken, subtotal eksizyon yapılanlarda (29 hasta) bu süre 14.4 ± 1.0 ay olarak dikkati çekmiştir ($p=0.002$). Progresyonsuz sağkalım sürelerine bakıldığında ise total eksizyon yapılanlarda bu süre 18.2 ± 2.0 ay olurken, yapılmayanlarda 12.1 ± 0.9 ay olarak saptanmıştır ($p=0.013$).



Şekil 9. Temozolomid+Radyoterapi grubunda uygulanan cerrahi ve sağkalım eğrisi ($p=0.013$).

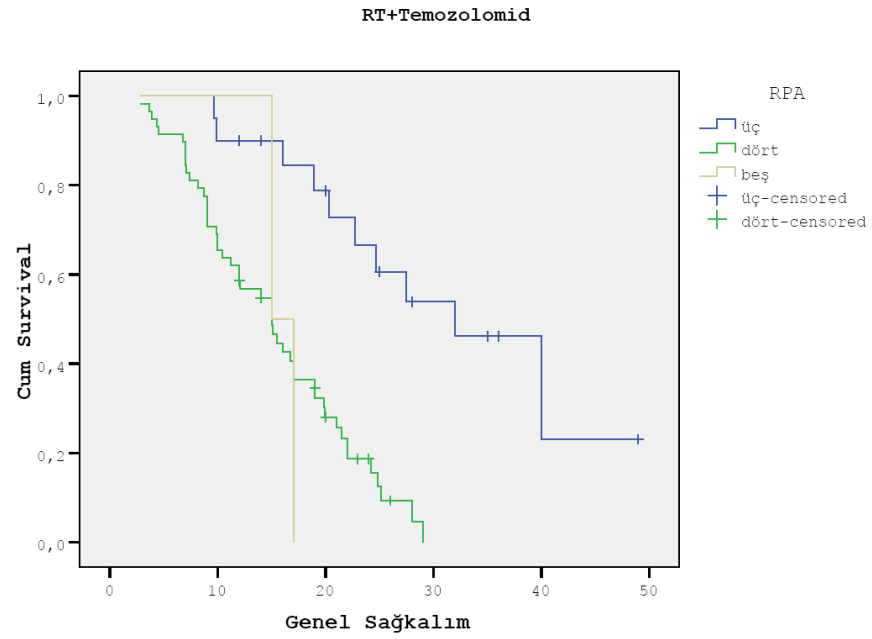
Performans

Hastaların performans durumu değerlendirildiğinde ECOG durumları ile sağkalım arasında anlamlı ilişki ortaya konmuştur. ECOG 0 (28 hasta) olan hastalarda 30.2 ± 2.7 ay sağkalım gözlenirken, ECOG 1 (34 hasta) olgularda 16.2 ± 1.2 ay, ECOG 2 (18 hasta) olgularda 9.3 ± 0.9 ay sağkalım ortaya konmuştur ($p<0.0001$). Aynı hastalarda progresyonsuz sağkalım değerlendirmeye alındığında ECOG 0, 1 ve 2 olgular için sırası ile 25.6 ± 2.7 , 13.6 ± 1.0 , 5.8 ± 0.8 ay ortalama sağkalımlar saptanmıştır ($p<0.0001$).



Şekil 10. Temozolomid+Radyoterapi grubunda ECOG ve genel sağkalım ($p<0.0001$).

Beyin tümörleri için oluşturulan pognostik indeks RPA değerlendirildiğinde; olguların sağkalımları RPA 3 (20 hasta) için 31.8 ± 3.4 ay, RPA 4 (58 hasta) için 15.3 ± 1.0 ay ve RPA 5 (2 hasta) için 16.0 ± 1.0 ay bulunmuştur ($p < 0.0001$). Progresyonsuz sağkalımları RPA 3 için 27.9 ± 3.3 ay, RPA 4 olgular için bu süre 11.9 ± 0.9 ay, RPA 5 için 11.5 ± 0.5 ay olarak gözlenmiştir ($p < 0.0001$).



Şekil 11. Temozolomid+Radyoterapi grubunda RPA ve genel sağkalım ($p < 0.0001$).

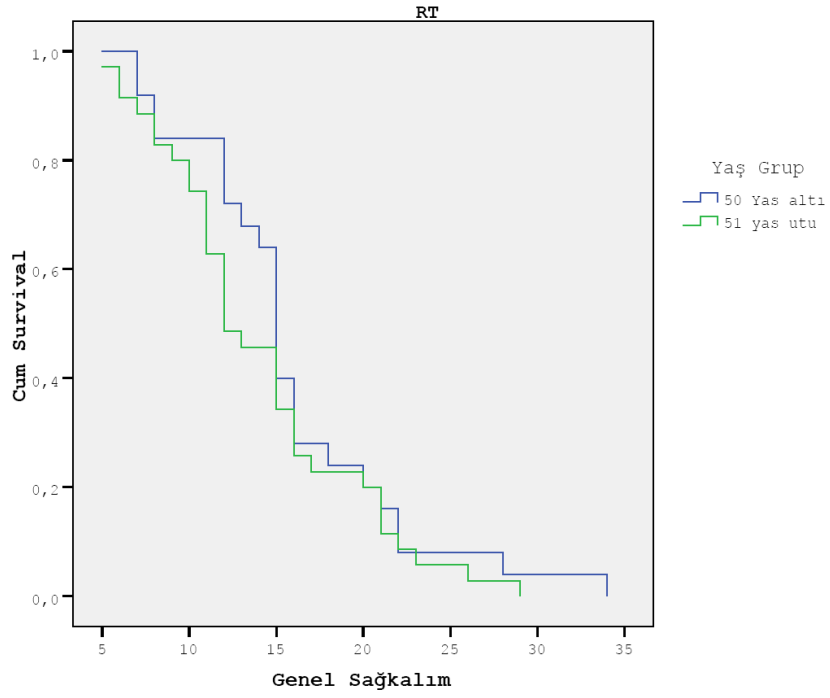
Temozolomid grubunda sağkalım üzerine etkili olan tüm faktörlerin analizi çok değişkenli analiz ile yapıldığında ise (analize yaş, cinsiyet, cerrahi eksizyon

türü, RPA ve ECOG durumları alındı) sadece ECOG ile sağkalım arasında bağımsız bir ilişki gözlenmiştir [$p < 0.0001$, Exp (B) 3.8, %95 CI 2.7-6.4]. Progresyonsuz sağkalım üzerine etkili faktör de yine aynı değişkenler ile analiz yapıldığında ECOG durumu olarak gözlenmiştir [$p < 0.0001$, Exp (B) 4.5, 2.8-6.9].

4.2. Prognozda Etkili Faktörler-Tek Başına Radyoterapi Grubu

Yaş

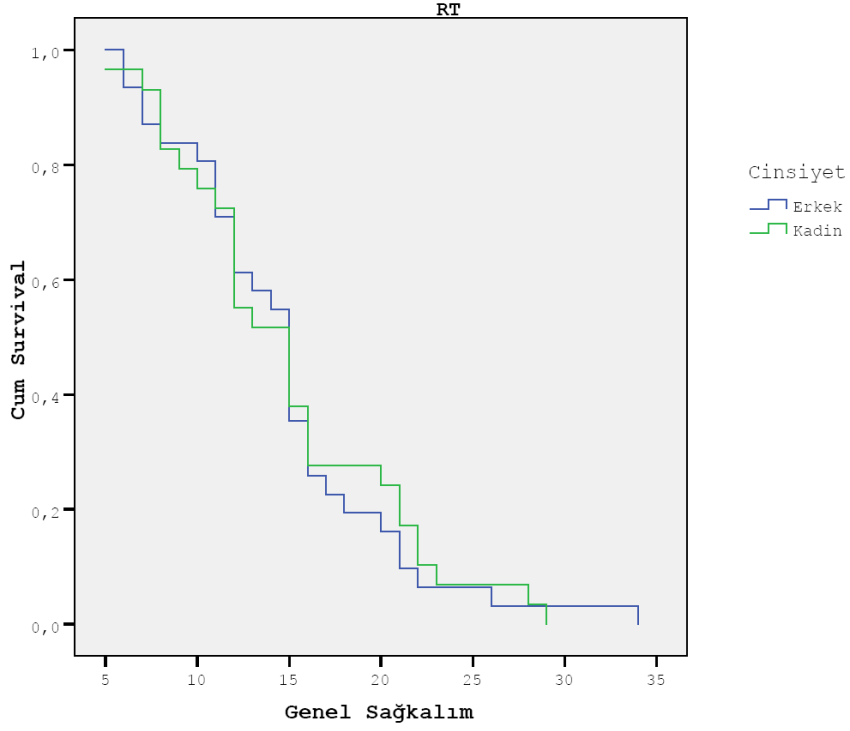
Toplam 60 hastadan oluşan temozolomid almayan grupta yaş 50 üzeri ve 50 altı olarak değerlendirildiğinde 50 yaş altı grupta (25 hasta) ortalama sağkalım süresi 15.8 ± 1.2 ay olurken, 50 yaş üstü hastalarda bu süre 14.1 ± 0.9 ay olarak saptanmıştır ($p > 0.05$). Progresyonsuz sağkalım süreleri incelendiğinde 50 yaş altı hastalarda bu süre 11.0 ± 1.2 ay olurken, 50 yaş üzeri hastalarda 9.3 ± 0.8 ay olarak saptanmıştır ($p > 0.05$).



Şekil 12. Radyoterapi grubunda yaş gruplarının genel sağkalım eğrisi ($p>0.05$).

Cinsiyet

Cinsiyet değerlendirildiğinde erkek ve kadın cinsiyet arasında ortalama sağkalım süreleri arasında fark yoktur. Erkek cinsiyette (31 hasta) 14.7 ± 1.0 ay sağkalım saptanırken, kadın cinsiyette (29 hasta) bu süre 14.9 ± 1.1 ay olarak saptanmıştır. Progresyonsuz sağkalım üzerine de cinsiyetin herhangi bir etkisi saptanmamıştır (erkek 10.7 ± 0.9 ay, kadın 9.9 ± 1.1 ay, $p>0.05$).

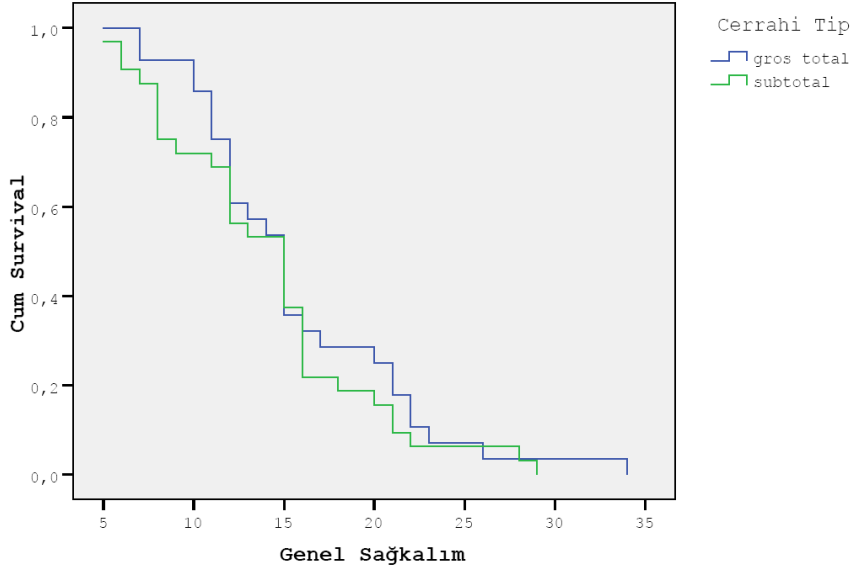


Şekil 13. Radyoterapi grubunda cinsiyet ve genel sağkalım eğrisi ($p>0.05$)

Cerrahi

Hastaların cerrahi operasyonlarının özellikleri değerlendirilmeye alındığında [hastalar subtotal (30 hasta) ve total eksizyon (30 hasta) olarak 2 gruba ayrıldığında] ortalama sağkalım total eksizyon yapılanlarda 15.6 ± 1.1 ay olurken, subtotal eksizyon yapılanlarda bu süre 14.0 ± 1.0 ay olarak dikkati çekmiştir ($p>0.05$). Progresyonsuz sağkalım sürelerine bakıldığında ise total eksizyon yapılanlarda bu süre 10.3 ± 1.1 ay olurken, yapılmayanlarda 9.8 ± 0.9 ay olarak saptanmıştır ($p>0.05$).

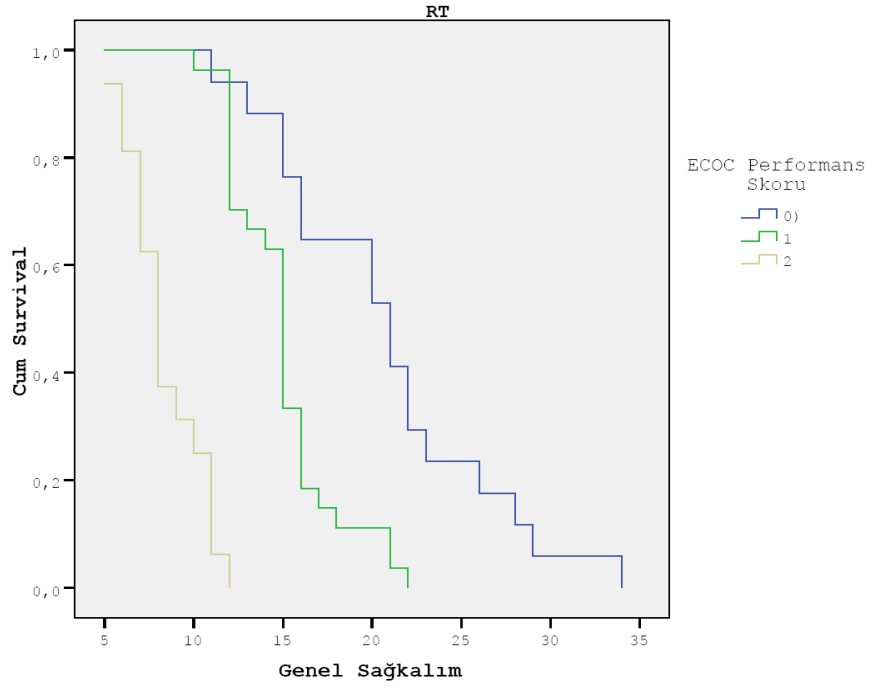
Gruplar: RT



Şekil 14. Radyoterapi grubunda uygulanan cerrahi ve sağkalım eğrisi ($p > 0.05$)

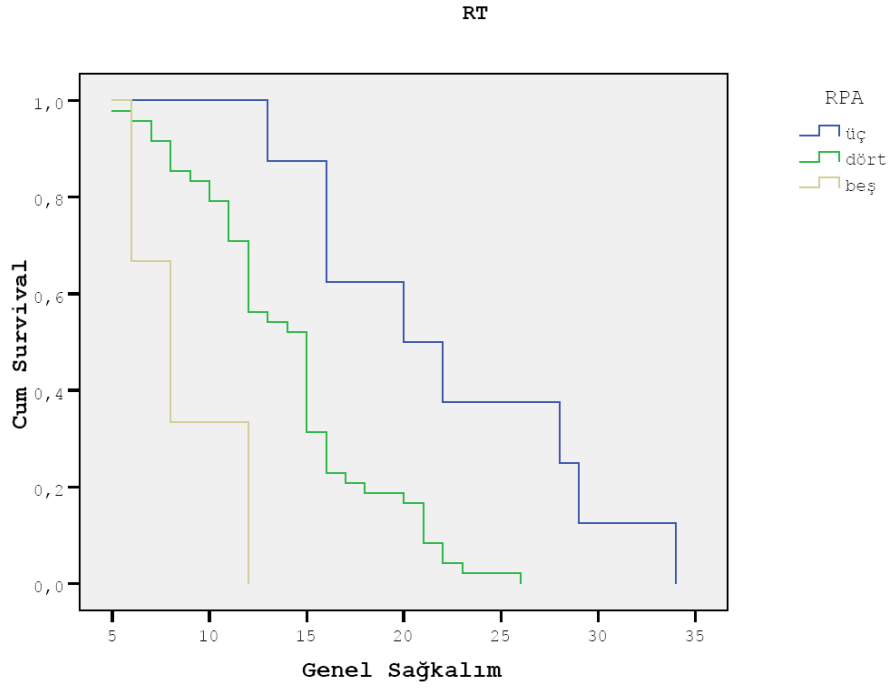
Performans

Hastaların performans durumu değerlendirildiğinde ECOG durumları ile sağkalım arasında anlamlı ilişki ortaya konmuştur. ECOG 0 (17 hasta) olan hastalarda 20.7 ± 1.4 ay sağkalım gözlenirken, ECOG 1 (28 hasta) olgularda 14.6 ± 0.6 ay, ECOG 2 (15 hasta) olgularda 8.4 ± 0.5 ay sağkalım ortaya konmuştur ($p < 0.0001$). Aynı hastalarda progresyonsuz sağkalım değerlendirmeye alındığında ECOG 0, 1 ve 2 olgular için sırası ile 14.9 ± 1.6 , 9.8 ± 0.6 , 4.9 ± 0.3 ay ortalama sağkalımlar saptanmıştır ($p < 0.0001$).



Şekil 15. Radyoterapi grubunda ECOG ve genel sağkalım ($p<0.0001$).

Beyin tümörleri için oluşturulan prognostik indeks RPA değerlendirildiğinde; olguların sağkalımları RPA 3 (8 hasta) için 22.2 ± 2.6 ay, RPA 4 (49 hasta) için 14.1 ± 0.7 ay ve RPA 5 (3 hasta) için 8.6 ± 1.7 ay bulunmuştur ($p<0.0001$). Progresyonsuz sağkalımları RPA 3 için 16.6 ± 3.2 ay, RPA 4 olgular için bu süre 9.4 ± 0.6 ay, RPA 5 için 4.6 ± 0.3 ay olarak gözlenmiştir ($p<0.0001$).



Şekil 16. Radyoterapi grubunda RPA ve genel sağkalım ($p < 0.0001$).

Temozolomid uygulanmamış olan hastaların sağkalım üzerine etkili olan tüm faktörlerin değerlendirilmesi çok değişkenli analiz ile yapıldığında ise (analize yaş, cinsiyet, cerrahi eksizyon türü, RPA ve ECOG durumları alındı) sadece ECOG ile sağkalım arasında bağımsız bir ilişki gözlenmiştir [$p < 0.0001$, Exp (B) 5.6, %95 CI: 3.2-10.0]. Progresyonsuz sağkalım üzerine etkili faktörde yine aynı değişkenler ile analiz yapıldığında ECOG durumu olarak gözlenmiştir [$p < 0.0001$, Exp (B) 4.0, %95 CI: 2.4-6.9].

5. TARTIŞMA

Radyoterapi, halen yüksek evreli gliomanın cerrahi rezeksiyondan sonraki standart tedavisidir. Bunun sebebi tek başına cerrahi uygulandığında, total eksizyona rağmen nüksün yüksek oranda görülmesidir. Normal beyin yapılarına yaygın tümör infiltrasyonu, hastada primer tümörün tamamıyla rezeksiyonunu imkansız kılmaktadır. Yapılan çalışmalar özellikle 1970'lerin sonunda postoperatif radyoterapinin sağkalımı anlamlı ölçüde iyileştirdiğini göstermiştir (2,3). Her ne kadar bu iyileşme anlamlı bulunsa da GB'lerde prognoz halen oldukça kötü ve istenen yaşam süreleri sağlanamamaktadır (4). Nörolojik görüntüleme ile nöroşirürjide ve radyoterapi tekniklerinde kaydedilen ilerlemeler sağkalıma ciddi bir katkı yapamamaktadır. Bu durum ise daha etkili kemoterapötik ajanlar için olan arayışı artırmaktadır.

Retrospektif bu çalışmamızda yeni tanı almış olan GB hastalarımızda tek başına radyoterapi ile radyoterapi ile eşzamanlı ve adjuvan temozolomid uygulamasını karşılaştırdık ve temozolomid ile median ve ortalama yaşam sürelerinde anlamlı uzama saptadık (ortalama 5 ay ve median 2 ay). Çalışmamızda radyoterapi dozu daha önceki EORTC çalışmasında uygulanan ve önerilen şekilde (günde 2 Gy'lik fraksiyonlar halinde 30 günde 60 Gy) uygulanmıştır. Temozolomid grubunda ise yine artık standart olarak önerilen dozlar (temozolomid haftada 7 gün 75 mg/m², maximum 49 gün ve radyoterapiden dört hafta sonra, hastalara 6

siklus adjuvan temozolomid her 28 günlük siklusta 5 günlük 200 mg/m² uygulama) verilmiştir.

Her iki grubun başlangıç demografik özellikleri ve cerrahi özellikleri benzerken, temozolomid grubunda ECOG, RPA ve cerrahi rezeksiyon tipi hem progresyonsuz sağkalım hem de genel sağkalım ile anlamlı ilişkiye sahiptir. Temozolomid uygulanmayan grupta ise sadece ECOG ve RPA skoru progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım ile ilişkili idi. Ancak her iki grupta da progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım için bağımsız değişkenler analiz edildiğinde sadece ECOG skorunun bağımsız belirleyici olduğunu saptadık. Bu durum mevcut hastalığa bağlı ciddi nörolojik bulguları olan hastalarda adjuvan tedavilerin etkinliğinin azaldığını ortaya koymaktadır. Performans durumunun genel sağkalıma etki eden önemli bağımsız değişken olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (48,49). Özellikle son yıllarda Glioblastoma'lı hastaların RPA durumu ile prognoz arasında (median genel sağkalım) anlamlı ilişki saptanırken bu ilişkinin aslında diğer çalışmalarda olduğu gibi: yaş, performans durumu ve cerrahi rezeksiyon tarafından bağımsız olarak etkilendiği ortaya konulmuştur (48).

Yaş özellikle prognoz için önemli belirleyici bir faktördür. Her ne kadar 50 yaş altındaki hastalarda prognozun daha iyi olduğu belirtilse de 40 yaş altındaki olgularda prognozun en iyi olduğunu gösteren çalışmalarda bulunmaktadır (48). RPA sınıflamasında ise 50 yaş altı ve üstü olarak yaşa ait risk sınıflaması tanımlanmıştır. Çalışmamızda 50 yaş altı olgularda temozolomid+radyoterapi grubunda

daha iyi genel sağkalım gözlenirken bu durum progresyonsuz sağkalım için de geçerlidir .

Cerrahi rezeksiyon tipi prognoz açısından oldukça önemli gözükmektedir. Simpson ve arkadaşlarının 645 GB olgusunu içeren çalışmasında %17 olguya yalnızca biyopsi, %64 olguya parsiyel rezeksiyon, %19 olguya ise total rezeksiyon sonrası radyoterapi uygulanmış, medyan sağkalım total rezeksiyonda 11,3 ay, subtotal rezeksiyonda 10,4 ay, yalnızca biyopsi yapılan olgularda 6,6 ay olarak bildirilmiştir. Cox çok değişkenli modelinde yaş, KPS, cerrahi rezeksiyon genişliği, tümör lokalizasyonu ile sağkalım arasında anlamlı ilişki bildirilmiştir. Bu çalışmaya göre en iyi sağkalım oranlarının 40'dan genç yaşta ve yüksek KPS'ye sahip, total rezeksiyon uygulanmış olgularda olduğu gözlenmiştir (50). Bizim çalışmamızda da total rezeksiyon yapılan olgularda (temozolomid+radyoterapi grubunda) anlamlı genel sağkalım üstünlüğü dikkati çekmektedir.

Düşük dereceli tümörlerde sağkalım üzerinde önemli etkisi olan diğer faktör ise, hastanın cinsiyetidir. Literatürde, cinsiyetin de prognostik bir faktör olduğu, kadın hastaların erkek hastalara kıyasla daha iyi prognozlu oldukları bildirilmekle birlikte, çocukluk çağı grubunda erkek hastaların daha iyi prognozlu olduğunu veya cinsiyetler arasında fark olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (51). Malign gliomalarda ise cinsiyetin önemli bir prognostik önemi olmadığı anlaşılmıştır (4). Çalışmamızda yer alan olguların cinsiyetlerine göre, sağkalım oranları açısından, anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Temozolomid malign gliomaların tedavisinde etkili bir ajandır ve nitrozürelere kıyasla daha olumlu bir güvenlik profiline sahiptir (4,5). Birkaç çalışmada temozolomid'in in vitro ve in vivo radyosensitizan özellikleri olduğu gösterilmiştir (52). Athanassiou ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada, adjuvan temozolomid için doz intensifikasyonu uygulanması dikkati çekmektedir (temozolomid dozu radyoterapi sırasında 75 mg/m²/gün ve adjuvan uygulamada 150 mg/m²/ 1-5. ve 15-19.günler 28 günde bir 6 kür). Bu çalışma, yeni tanı almış GB hastalarında radyoterapi ve temozolamid kombinasyonunun (eş zamanlı ve ardışık) etkinliğini ve güvenilirliğini ve bu kombine rejimin tek başına radyoterapiye olan üstünlüğünü doğrulamakta, ayrıca Stupp ve ark.'nın verilerini desteklemektedir (53,4). Çalışmanın birincil sonlanım noktaları olan progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım, tek başına radyoterapiye kıyasla radyoterapi ile temozolomid alan grupta (median progresyonsuz sağkalım 5,2'ye karşı 10,8 ay; median sağkalım 7,7'ye karşı 13,4 ay) anlamlı ölçüde daha uzundu. Ancak bu hastaların önemli bir bölümünde (%60) KPS ≤ 80 olmasına rağmen kombine tedavi ile umut vaat eden progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım oranları elde edilmiştir. Buna karşılık, Stupp ve ark.'nın çalışmasında (4) GB hastalarının yalnızca %36'sında KPS ≤ 80 idi, bu çalışmada bildirilen median sağkalım süresi 15,8 ay idi. Bu durum; Stupp ve ark.'nın çalışmasına (4) kıyasla bu kontrol grubunda sonuçların daha kötü olmasını açıklayabilir.

EORTC faz III çalışmasında yeni tanı almış 573 GB hastası standart radyoterapi (günde 2 Gy'lik fraksiyonlar halinde 30 günde 60 Gy) ve eş zamanlı ve

ardışık radyoterapi ve temozolomid tedavisini almak üzere randomize edilmiştir (5). Çalışma, GB hastalarında tek basına radyoterapiye kıyasla kombinasyon tedavisinin, progresyonsuz sağkalım (sırasıyla 5'e karşı 7,2 ay; $P < 0.0001$) ve genel sağkalım (sırasıyla 12'ye karşı 15 ay; $P < 0.0001$; 2 yıllık sağkalım sırasıyla %8'e karşı %26; $P < 0.0001$) oranlarını anlamlı ölçüde düzelttiğini göstermiştir. Athanassiou ve ark.'nın randomize faz 2 çalışmasında radyoterapi ile temozolomid alan grupta tek basına radyoterapi grubuna kıyasla elde edilen progresyonsuz sağkalım avantajı (sırasıyla 10,8 ve 5,2 ay) EORTC çalışmasında gösterilen faydadan üstündür (progresyonsuz sağkalım, 7,2'ye karşılık 5 ay). Bunun iki olası açıklaması, hasta popülasyonlarının farklı olması ve EORTC çalışmasında radyolojik progresyonun daha hassas tespit edilmiş olmasıdır.

Athanassiou ve ark.'nın randomize faz 2 çalışmasında tüm hastalarda prognostik faktörlerin çok değişkenli analizi, temozolomid uygulamasının progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım açısından en önemli prognostik faktör olduğunu göstermiştir. Yaş ve KPS önemli bulunmuştur, öte yandan cerrahi türü (biyopsi ve parsiyel veya gros total rezeksiyon) ile ilgili olarak istatistiksel açıdan anlamlı fark göstermemiştir. Stupp ve ark. (4) biyopsiye kıyasla sitoredüktif cerrahi ile median sağkalımın uzadığını göstermiştir. Bu çalışmada anlamlı bir fark olmaması, tüm hastalarda postoperatif dönemde hemen (48 – 72 saat içinde) BT veya MR uygulanmaması ve dolayısıyla cerrahi kapsamının iyi tahmin edilmemiş olabileceği gerçeği ile açıklanabilir. Düşük KPS (KPS 70- 80) saptanan hastalarla yapılan ayrı bir analiz, temozolomid uygulamasının bu hasta grubunda anlamlı bir

progresyonsuz sağkalım avantajı sağlamadığını, öte yandan genel sağkalımda uzamanın anlamlılık seviyesine yakın olduğunu ($p = 0.065$) göstermiştir.

Temozolomid'in tedavi şemasına bağımlı antitümör aktivitesi preklinik çalışmalarda gösterilmiştir (54). Uzatılmış bir tedavi şeması, zaman itibariyle daha yüksek dozda temozolomid uygulanmasını sağlar. Her ne kadar GB tedavisinde temozolomid dozu belirlenmiş bir standart tedavi olsa da, daha sık temozolomid uygulamasının toksisiteyi artırmaksızın tedavi sonucunu olumlu yönde etkileyip etkilemeyeceğini belirlemek üzere birtakım farklı doz semaları araştırılmaktadır (55,56). Erpolat ve ark.'nın yaptığı çalışmada, yeni tanı almış olan GB hastalara eş zamanlı ve adjuvan temozolomid uygulaması ile daha iyi hasta sağkalımı ortaya konulurken en az 4 siklus temozolomid uygulamasının önemi vurgulanmıştır (57).

Athanassiou ve ark.'nın randomize faz 2 çalışmasında radyoterapi ile temozolomid alan grupta hem eş zamanlı hem de adjuvan fazda görülen başlıca yan etki reversibl ve nonkümülatif miyelosüpresyon idi ve neredeyse sürekli tedavi sağlanmıştı. Eş zamanlı radyoterapi ile temozolomid uygulaması iyi tolere edilmiş, düşük oranda derece 3 ve 4 lökopeni (%3,5) ve trombositopeni (%5,2) görülmüştür. Ancak bu grupta bir hasta sepsis sonucunda kaybedilmiştir. Adjuvan fazda genel tedavi uyumu tatmin edicidir; 57 hastanın 46'sı (%80) en az bir siklus tedavi almış ve 57 hastanın 35'i (%61,4) altı siklus adjuvan temozolamid tedavisini tamamlamıştır. Adjuvan fazda uygulanan uzatılmış şema olumlu toksisite

göstermiştir, zira derece 3 ve 4 lökopeni siklusların yalnızca %2'sinde ve derece 3 ve 4 trombositopeni siklusların yalnızca %5'inde gözlenmiştir. Daha önceki eş-zamanlı radyoterapi ile temozolomid tedavisi, adjuvan fazda toksisiteyi artırmamıştır. Nonhematolojik yan etkiler seyrek olmuştur. Derece 3 ve 4 bulantı ve kusma, standart antiemetikler ile hemen hemen elimine edilmiştir. Bizim çalışmamızda da, radyoterapi ile temozolomidin kombine olarak uygulandığı hasta grubunda, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım için tek başına radyoterapi uygulamasından istatistiki anlamlılık taşıyan yarar gösterilmiştir. Median progresyonsuz sağkalım süresi kombine tedavi grubunda 14.4 ay, tek başına radyoterapi tedavi grubunda ise 9 aydır ($p<0.0001$). Median genel sağkalım süresi kombine tedavi grubunda 17 ay, tek başına radyoterapi grubunda ise median genel sağkalım 15 aydır ($p=0.002$). Çalışmamızda, prognostik faktörlere göre alt grup analiz değerlendirmelerimiz yaş, cinsiyet ve cerrahi rezeksiyon için yapılmıştır. Sonuçlarımızda, yaş (<50 yaş) ve rezeksiyon (total) için temozolomid grubunda hem progresyonsuz sağkalım, hem de genel sağkalım bakımından anlamlı avantaj gösterilmiştir. Toksikite ile ilgili sonuçlarımız ise hem hematolojik, hem hepatolojik hem de gastrointestinal yönden ciddi yan etkilerin gözlenmediğidir.

GB'li hastaların değerlendirilmesinde bir diğer nokta, hastalarda radyoterapi sonrasında erken dönemde gözlenebilen psödo-progresyondur. Bu durum radyoterapi sonrasında özellikle 4 hafta olmak üzere ilk 3 ay içinde hastalık progresyonundan ayırt edilemeyen nöroradyolojik görüntüler veren geçici bir kan beyin bariyer bozukluğu olarak tanımlanmaktadır (58). Chamberlain ve ark. yap-

tıkları çalışmada radyoterapi ile eş zamanlı tedavi edilen 65 GB hastasında nüks kuşkusu nedeni ile tekrar cerrahi uygulanan 15 hastanın 7'sinde (%46) radyasyonun neden olduğu nekroz ile uyumlu histolojik olarak doğrulanmış psödo-progresyon ortaya konmuştur (58). Yine Brandes ve ark. 103 GB hastasında erken dönemde 50 hastada progresyon saptanırken, bunların 32'sinde psödoprogresyon olduğu saptanmıştır (58). Bizim çalışmamızda retrospektif araştırma olduğundan hastalarımızda psödo-progresyon değerlendirilmesi yapılmamıştır. Ancak bu yeni kavram nedeni ile bundan sonraki çalışmalarda psödo-progresyon göz önüne alınmalı ve gerçek hastalık progresyonundan ayırıcı tanısal yöntemler oluşturulmalıdır.

GB'li hastalarda MGMT gen promotorunda metilasyon durumunun tedavi için belirleyici bir faktör olduğu ortaya konmuştur. Özellikle temozolomid ile tedavi edilen olgularda gelişen DNA hasarının onarımı (guanin bazının metilasyonu) MGMT tarafından olmaktadır. Bu gen promoter bölgesinin metile olması ise temozolomid tedavisinden maksimum yararın alınabileceğini gösterebilmektedir (41). Bu durum, özellikle EORTC-NCIC tarafından yapılan faz 3 çalışma ile gösterilmiştir (4). Ancak halen rutin olarak klinikte MGMT durumuna bakarak bu prognostik faktöre sahip hastalara temozolomid verilmesi, diğerlerine verilmemesi gibi bir yaklaşım bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda MGMT durumu ele alınmamıştır.

Sonuç olarak, bu çalışma, yeni tanı almış GB hastalarında eş zamanlı radyoterapi ile temozolomid uygulamasını takip eden adjuvan temozolomid tedavisinin, tek başına radyoterapiye kıyasla üstün olduğunu göstermiştir. Bu rejim hastalarda progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım oranlarını iyileştirmektedir. Buna ek olarak, temozolomid güvenli bir ilaç olup, iyi tolere edilmiş, hastalar tedaviyi kabul edilebilir yan etkilerle sürdürebilmişlerdir.

6. SONUÇLAR

- Bu çalışmada yeni GB tanısı alan ve postoperatif tek başına radyoterapi ile radyoterapi ile eşzamanlı ve adjuvan temozolomid tedavisi uygulanan hastalar retrospektif olarak karşılaştırılmıştır.
- Toplam 140 hastanın 80'i temozolomid grubunda iken 60 hasta tek başına radyoterapi grubunda yer almıştır.
- Her iki grup yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, prognostik indeksler olan RPA ve ECOG açısından birbirine benzerdir (yaş tek başına radyoterapi grubunda 52.7 ± 11.7 , temozolomid grubunda 50.1 ± 11.6)
- Ayrıca her iki grup arasında uygulanan cerrahi açısından belirgin bir farklılık yoktur. Radyoterapi grubunda 30 (%50) total eksizyon, radyoterapi + temozolomid grubunda 51 (%63.8) hastada total eksizyon yapılmıştır.
- Her iki grup değerlendirilmeye alındığında 40 ayın sonunda tek başına radyoterapi grubunda sağkalan hasta bulunmazken, temozolomid grubunda 20 (%25) hastada sağkalım mevcuttur.
- Hastaların median yaşam süresine bakıldığında temozolomid grubunda bu süre 17 ay iken, temozolomid almayan grupta 15 ay olarak dikkati çekmektedir ($p=0.002$).

- Sonuçlar ortalama ve standart sapma ile verildiğinde ise temozolomid grubunda ortalama sağkalım 19.9 ± 1.5 ay bulunurken, temozolomid içermeyen grupta 14.8 ± 0.7 ay olarak saptanmıştır ($p=0.002$).
- Progresyonsuz sağkalım analiz edildiğinde temozolomid grubunda median 14.4 ay, diğer grupta ise 9 ay median progresyonsuz sağkalım gözlenmiştir ($p<0.0001$).
- Sonuçlar ortalama ve standart sapma ile verildiğinde ise temozolomid grubunda progresyonsuz sağkalım 17.0 ± 1.7 ay bulunurken temozolomid kullanmayan grupta 10.0 ± 0.7 ay olarak saptanmıştır ($p<0.0001$).
- Radyoterapi + temozolomid uygulanan grupta yaş (sınırdan anlamlı), cerrahi tip, RPA ve ECOG skorları ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ilişkisi ortaya çıkarken
- Tek başına radyoterapi grubunda ECOG ve RPA ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ilişkisi vardır.
- Her iki grupta da çok değişkenli analiz yapıldığında ECOG skoru genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalımla ilişkili tek değişkendir.
- GB hastalarında temozolomid sağkalım ve progresyonsuz sağkalım üzerine olumlu anlamlı etkiye sahiptir.
- Ancak halen tedavi ve prognozun değerlendirilmesinde yeni arayışlara ihtiyaç bulunmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Louis, DN, Ohgaki, H, Wiestler, OD, Cavenee, WK. WHO Classification of Tumours of the Nervous System. IARC Press, Lyon 2007
2. Walker MD, Green SB, Byar DP, Alexander E Jr, Batzdorf U, Brooks WH, et al. Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med* 1980; 303: 1323-1329
3. Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Radiother Oncol* 2002; 64: 259-273
4. Stupp R, Hegi EM, Mason WP, van den Bent JM, Taphoorn MJB, Janzer CR, 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. *Lancet Oncol* 2009; 10: 459-466
5. Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomized trials. *Lancet* 2002; 359: 1011-1018
6. Stemmer-Rachamimov AO, Louis DN, Nielsen GP, Antonescu CR, Borowsky AD. Comparative pathology of nerve sheath tumors in mouse models and humans. *Cancer Res* 2004; 10:3718-3724.

7. Ueki K, Ono Y, Henson JW, Efird JT, von Deimling A, Louis DN. DKN2/p16 or RB alterations occur in the majority of glioblastomas and are inversely correlated. *Cancer Res* 1996; 1: 150-153.
8. Watanabe K, Tachibana O, Sata K, Yonekawa Y, Kleihues P, Ohgaki H. Overexpression of the EGF receptor and p53 mutations are mutually exclusive in the evolution of primary and secondary glioblastomas. *Brain Pathol* 1996; 3: 217-223.
9. Kang MR, Kim MS, Oh JE, Kim YR, Song SY, Seo SI, et al. Mutational analysis of IDH1 codon 132 in glioblastomas and other common cancers. *Int J Cancer* 2009; 23: 233-238.
10. Jenkins RB, Blair H, Ballman KV, Giannini C, Arusell RM, Law M, et al. A t(1;19)(q10;p10) mediates the combined deletions of 1p and 19q and predicts a better prognosis of patients with oligodendroglioma. *Cancer Res* 2006; 20: 9852-9861.
11. Pathology and genetics of tumours of the nervous system. In: World Health Organization Classification of Tumours of the Nervous System, Editorial and Consensus Conference Working Group. Louis, DN, Ohgaki, H, Wiestler, OD, Cavenee, WK (Eds), IARC Press, Lyon, France 2007.
12. Ono Y, Tamiya T, Ichikawa T. Malignant astrocytomas with homozygous CDKN2/p16 gene deletions have higher Ki-67 proliferation indices. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996; 55: 1026-1031.

13. Batchelor TT, Betensky RA, Esposito JM, Pham LD, Dorfman MV, Piscatelli N, et al. Age-dependent prognostic effects of genetic alterations in glioblastoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 228-33.
14. Chang SM, Parney IF, Huang W, Anderson FA Jr, Asher AL, Bernstein M, et al. Patterns of care for adults with newly diagnosed malignant glioma. *JAMA* 2005; 5: 557-564.
15. Pirotte B, Goldman S, Dewitte O, Massager N, Wikler D, Lefranc F, et al. Integrated positron emission tomography and magnetic resonance imaging-guided resection of brain tumors: a report of 103 consecutive procedures. *J Neurosurg* 2006; 2: 238-253.
16. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 2006; 5: 392-401.
17. Walker MD, Alexander E Jr, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS Jr, Mealey J Jr, et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg* 1978; 3: 333-343.
18. Coffey RJ, Lunsford LD, Taylor FH. Survival after stereotactic biopsy of malignant gliomas. *Neurosurgery* 1988; 3: 465-473.

19. Chang CH, Horton J, Schoenfeld D, Salazer O, Perez-Tamayo R, Kramer S, et al. Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. A joint Radiation Therapy Oncology Group and Eastern Cooperative Oncology Group study. *Cancer* 1983; 6: 997-1007.
20. Hochberg FH, Pruitt A. Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma. *Neurology* 1980; 9: 907-911.
21. Gross MW, Weber WA, Feldmann HJ, Bartenstein P, Schwaiger M, Molls M. The value of F-18-fluorodeoxyglucose PET for the 3-D radiation treatment planning of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;5: 989-995.
22. Narayana A, Yamada J, Berry S, Shah P, Hunt M, Gutin PH, et al. Intensity-modulated radiotherapy in high-grade gliomas: clinical and dosimetric results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 3: 892-897.
23. Roa W, Brasher PM, Bauman G, Anthes M, Bruera E, Chan A, et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with Glioblastoma: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2004; 9: 1583-1588.
24. Souhami L, Seiferheld W, Brachman D, Podgorsak EB, Werner-Wasik M, Lustig R, et al. Randomized comparison of stereotactic radiosurgery

followed by conventional radiotherapy with carmustine to conventional radiotherapy with carmustine for patients with Glioblastoma: report of Radiation Therapy Oncology Group 93-05 protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 3: 853-860.

25. Sneed PK, Lamborn KR, Larson DA, Prados MD, Malec MK, McDermott MW, et al. Demonstration of brachytherapy boost dose-response relationships in Glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996; 1: 37-44.
26. Castro JR, Phillips TL, Prados M, Gutin P, Larson DA, Petti PL, et al. Neon heavy charged particle radiotherapy of glioblastoma of the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 2: 257-261.
27. Huncharek M. Meta-analytic re-evaluation of misonidazole in the treatment of high grade astrocytoma. *Anticancer Res* 1998; 18: 1935-1939.
28. Stevens MFG, Hickman JA, Stone R. 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.
29. Denny BJ, Wheelhouse RT, Stevens MFG. NMR and molecular modeling investigation of the mechanism of activation of the antitumor drug

- temozolomide and its interaction with DNA. *Biochemistry* 1994; 33: 9045-51.
30. Lowe PR, Sansom CE, Schwalbe CH. Antitumor imidazotetrazines. 25. Crystal structure of 8-carbamoyl-3-methylimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazin-4(3H)-one (temozolomide) and structural comparisons with related drugs mitozolomide and DTIC. *J Med Chem* 1992; 35: 3377-82.
31. Clark AS, Deans B, Stevens MFG. Antitumor imidazotetrazines. 32. Synthesis of novel imidazotetrazines and related bicyclic heterocycles to probe the mode of action of the antitumor drug temozolomide. *J Med Chem* 1995; 38: 1493-504
32. Newlands ES, Stevens MFG, Wedge SR. Temozolomide: a review of its discovery, chemical properties, pre-clinical development and clinical trials. *Cancer Treat Rev* 1997; 23: 35-61.
33. Baer JC, Freeman AA, Newlands ES. 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.
34. Tisdale MJ. Antitumor imidazotetrazines-XV. Role of guanine O6 alkylation in the mechanism of cytotoxicity of imidazotetrazinones. *Biochem Pharmacol* 1987; 36 (4): 457-62.
35. Tentori L, Orlando L, Lacal PM. 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.
36. D'Atri S, Tentori L, Lacal PM. Involvement of the mismatch repair system in temozolomide-induced apoptosis. *Mol Pharmacol* 1998; 54: 334-41.
37. Hirose Y, Berger MS, Pieper RO. Abrogation of the Chk1-mediated G2 checkpoint pathway potentiates temozolomide-induced toxicity in a p53-independent manner in human glioblastoma cells. *Cancer Res* 2001; 61: 5843-9.
38. Durkacz BW, Omidiji O, Gray DA. (ADP-ribose) n participates in DNA excision repair. *Nature* 1980; 283: 593-6.
39. Tisdale MJ. Antitumor imidazotetrazines-XI: Effect of 8-carbamoyl-3-methylimidazo[5, 1-d]-1,2,3,5-tetrazin-4 (3H)-one [CCRG 81045; M and B 39831 NSC 362856] on poly (ADPribose) metabolism. *Br J Cancer* 1985; 52: 789-92
40. Liu L, Taverna P, Whitacre CM. 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.
41. Boulton S, Pemberton LC, Porteous JK. Potentiation of temozolomide induced cytotoxicity: a comparative study of the biological effects of poly (ADPribose) polymerase inhibitors. *Br J Cancer* 1995; 72: 849-56.

42. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 997-1003.
43. Ostermann S, Csajka C, Buclin T. Plasma and cerebrospinal fluid population pharmacokinetics of temozolomide in malignant glioma patients. *Clin Cancer Res* 2004; 10:3728-36.
44. Wedge SR, Porteous JK, Glaser MG. In vitro evaluation of temozolomide combined with x-irradiation. *Anticancer Drugs* 1997; 8: 92-97.
45. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 10: 987-996.
46. Combs SE, Gutwein S, Schulz-Ertner D, van Kampen M, Thilmann C, Edler L, et al. Temozolomide combined with irradiation as postoperative treatment of primary Glioblastoma. Phase I/II study. *Strahlenther Onkol* 2005; 6: 372-377.
47. Medical Research Council Brain Tumor Working Party. Prognostic factors for high-derece malignant glioma: development of a prognostic index. A report of the Medical Research Council Brain Tumor Working Party. *J Neurooncol* 1990 ; 9: 47-55.
48. Lamborn KR, Chang SM, Prados MD. Prognostic factors for survival of patients with glioblastoma:recursive partitioning analysis. *Neuro-oncology* 2004; 6: 227-235.

49. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 2001; 95: 190-198.
50. Simpson JR, Horton J, Scott C, Curran WJ, Rubin P, Fischbach J, 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* 1993;26(2):239-44.
51. North C A, North R B, Epstein J A, Piantadosi S, Wharam M D. Low-Derece Cerebral Astrocytomas. *Cancer*, 1990; 66: 6-14.
52. Van Rijn J, Heimans JJ, van den Berg J. Survival of human glioma cells treated with various combination of temozolomide and x-rays. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 779-784.
53. Athanassiou H, Synodinou M, Maragoudakis E, Paraskevaïdis M, Verigos C, Misailidou D, et al. Randomized phase II study of temozolomide and radiotherapy compared with radiotherapy alone in newly diagnosed Glioblastoma. *J Clin Oncol* 2005; 10: 2372-2379.
54. Stevens MF, Hickman JA, Langdon SP. Antitumor activity and pharmacokinetics in mice of 8-carbamoyl-3-methyl-imidazo (5.1-d)-1.2.3.5-tetrazin-4 (3 H)-one (CCRG 81045: M &B 39831), a novel drug with potential as an alternative to dacarbazine. *Cancer Res* 1987; 47: 5846-5852.

55. Wurm R, Roeschel L, Scheffler D. Phase I-II study with continuous dose-escalated 21-day schedule temozolomide in recurrent high-grade glioma. Proc Am Soc Clin Oncol 2000; 19: 164-168.
56. Raymond E, Vera K, Djafari L. Safety profile and activity of high-dose temozolomide given daily x 3 every 2 weeks in patients with primary tumors. Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21: 78-82.
- Chamberlain MC. Pseudoprogression in glioblastoma. J Clin Oncol 2008; 26: 4359-4365.
57. Erpolat OP, Akmansu M, Goksel F, Bora H, Yaman E, Buyukberber S. Tumori 2009; 95: 191-197.
58. Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, Blatt V, Pession A, Tallini G, et al. MGMT promoter methylation status can predict the incidence and outcome of pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy in newly diagnosed glioblastoma patients. J Clin Oncol 2008; 13: 2192-2197.

8. ÖZET

GB halen oldukça düşük sağkalım oranına sahip progresif seyirli bir beyin tümörüdür. Cerrahi tedavi ve sonrasında radyoterapi ile daha iyi sağkalım oranları sağlansa da yeni tedavi arayışları devam etmektedir. Bu yaklaşımların başlıcası kemoterapi alanında olmakta ve başlangıçta nitrozürelere kullanılırken bugün bu ilaçların yerini temozolomid denilen 2. jenerasyon alkile edici bir ajan almıştır.

Bu retrospektif çalışmada Ocak 1998- Mayıs 2009 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda yeni tanı almış GB hastalarında cerrahi sonrasında radyoterapi ile eş zamanlı ve adjuvan temozolomid ile tek başına radyoterapi uygulanan hastaları karşılaştırdık. Toplam 140 hasta çalışmaya alındı ve bunların 80'i temozolomid grubunda iken 60 hasta tek başına radyoterapi grubunda idi. Her iki grubun demografik özellikleri (yaş ve cinsiyet) ve prognostik indeksleri (ECOG, RPA) benzerken uygulanan cerrahi işlem özellikleri de benzerdir. Radyoterapi her iki grupta 2 Gy/gün 30 fraksiyon olarak uygulanırken, temozolomid tedavisi 75 mg/m²/gün ve adjuvan uygulamada 200 mg/m²/ 1-5 günler, 28 günde bir 6 kür olarak planlanmıştır.

Hastaların median yaşam süresine bakıldığında temozolomid grubunda bu süre 17 ay iken, temozolomid almayan grupta 15 ay olarak dikkati çekmektedir (p=0.002). Sonuçlar ortalama ve standart sapma ile verildiğinde ise

temozolomid grubunda ortalama sağkalım 19.9 ± 1.5 ay bulunurken, temozolomid içermeyen grupta 14.8 ± 0.7 ay olarak saptanmıştır (p=0.002). Progresyonsuz sağkalım analiz edildiğinde, temozolomid grubunda median 14.4 ay diğer grupta ise 9 ay median progresyonsuz sağkalım gözlenmiştir (p<0.0001). Sonuçlar ortalama ve standart sapma ile verildiğinde ise temozolomid grubunda progresyonsuz sağkalım 17.0 ± 1.7 ay bulunurken temozolomid kullanmayan grupta 10.0 ± 0.7 ay olarak saptanmıştır (p<0.0001). Prognostik faktörler değerlendirildiğinde ise her iki grupta da ECOG skoru genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım üzerine etkili bağımsız değerşken olarak ortaya konmuştur.

Çalışmamızda GB tanılı hastalarda cerrahi sonrası radyoterapi ile eş zamanlı ve adjuvan temozolomid uygulamasının sağkalım ve progresyonsuz sağkalım üzerine anlamlı olumlu etkisinin olduğu saptanırken, bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Glioblastoma, temozolomid

9. SUMMARY

Glioblastoma remains one of the greatest challenges in oncology today. Although radiotherapy improves the outcomes after surgery, overall survival is poor and it needs new treatment approaches to provide better long term survival. In this regard, several drugs have been studied including nitroureas based chemotherapy, however, temozolomid as an alkylating agent is an promising agent for GB patients.

In this study, we retrospectively investigated our GB patients and we compared the effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival. A total of 140 patients was recruited and 80 were on temozolomide and 60 were on radiotherapy alone groups. Both groups were same for demographic features (age, gender) and prognostic indexes including ECOG and RPA. Also, the type of surgery was similar in both groups.

In survival analyses, it was shown that median overall survival was 17 months in temozolomide group while it is 15 months in radiotherapy alone group ($p < 0.002$). The average time of overall survival was also significantly better in temozolomide group (19.9 ± 1.5 vs 14.8 ± 0.7 months). Moreover, progression free survival was 14.4 months in temozolomide group and it was 9 months in radiotherapy alone group ($p < 0.0001$). The average time of progression free survival was 17.0 ± 1.7 months in temozolomide group and it was 10.0 ± 0.7

months in radiotherapy alone group. When prognostic factors were evaluated, only ECOG score was independent variable predicting overall and progression free survival in multivariate analysis.

In our study, we found that concomitant and adjuvant temozolomide provide better overall survival and progression free survival in GB patients. Further studies are needed to find prognostic factors.

Keywords: Glioblastoma, temozolomide

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Emine

Soyadı: Keven

Doğum Yeri ve Tarihi: Mut-Mersin, 15.01.1973

Eğitimi

2006-2010 GÜTF Radyasyon Onkolojisi Araş.Gör.Dr.

1991-1998 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

1988-1991 Mersin Tevfik Sırrı Gür Lisesi

1985-1988 Mersin Tevfik Sırrı Gür Lisesi – Ortaokul Kısmı

1980-1985 Mersin Necatibey İlkokulu

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar: **Radyasyon Onkolojisi Derneği**