

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

ERİŞKİN GLİOBLASTOMA MULTİFORME TANILI HASTALARDA  
RADYOTERAPİ VE EŞZAMANLI TEMOZOLOMİDE SONUÇLARI VE  
PROGNOSTİK KRİTERLER

Dr. Ertuğrul TEKÇE

Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2012



T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

ERİŞKİN GLİOBLASTOMA MULTİFORME TANILI HASTALARDA  
RADYOTERAPİ VE EŞZAMANLI TEMOZOLOMİDE SONUÇLARI VE  
PROGNOSTİK KRİTERLER

Dr. Ertuğrul TEKÇE

Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI

Yrd. Doç. Dr. Evrim BAYMAN

ESKİŞEHİR

2012

## TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Ertuğrul TEKÇE'ye ait "Erişkin Glioblastoma Multiforme tanılı hastalarda radyoterapi ve eşzamanlı temozolomide sonuçları ve prognostik kriterler" adlı çalışma jürimiz tarafından Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı Doç. Dr. Durmuş ETİZ  
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. T. Erhan COŞAN  
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı

Üye Yrd. Doç. Dr. Evrim BAYMAN  
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun  
ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Tarih

Prof. Dr. Bekir YAŞAR  
Dekan

## TEŞEKKÜR

Radyasyon Onkolojisi uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Doç. Dr. Durmuş ETİZ'e, tez danışmanım ve hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Evrim BAYMAN'a, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı öğretim üyesi hocam Sayın Prof. Dr. T. Erhan COŞAN'a, istatistiksel değerlendirmelerdeki yardımlarından dolayı Sayın Yrd. Doç. Dr. Ertuğrul ÇOLAK'a teşekkür ederim.

## ÖZET

**Tekçe, E. Erişkin Glioblastoma Multiforme Tanılı Hastalarda Radyoterapi ve Eşzamanlı Temozolomide Sonuçları ve Prognostik Kriterler. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2012.** Haziran 2006-Kasım 2011 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda radyoterapi uygulanan toplam 80 glioblastoma multiforme tanılı hasta retrospektif değerlendirildi. Hastaların medyan yaşı 57(29-83) olup 62'si(%77.5) 50 yaş ve üzerinde, 18'i(%22.5) 50 yaş altında tanı almıştı. Erkek:Kadın oranı 1.96:1 idi. Karnofsky performans skoru 70 ve üzerinde olan hasta 41(%51.3), 70 altında olan 39(%48.7) kişiydi. Biyopsi yapılan 10(%12.5), subtotal eksizyon yapılan 47(%58.8), gross total eksizyon yapılan 23(%28.8) hasta mevcuttu. Radyoterapi dozu 60 Gy olan 58(%72.5), 30 Gy uygulanan 22(%27.5) hastaydı. Radyoterapi ile eşzamanlı Temozolomide alanların almayanlara oranı 52(%65)/28(%35) idi. RPA gruplarına göre incelendiğinde 3. grupta 4(%5), 4. grupta 28(%35), 5. grupta 30(%37.5) ve 6. grupta 18(%22.5) hasta mevcuttu. Karnofsky performans skoru 70 ve üzerinde olan hastaların medyan genel sağkalımı 20.9 ay, 70 altında olanların ise 8.9 aydı(p=0.000). Uygulanan radyoterapi dozu 60 Gy olan hastalarda sağkalım 17.5 ay, 30 Gy uygulananlarda 6.8 aydı(p=0.000). Radyoterapi sonrası stabil yanıt veya progresyonu olan hastalarda medyan genel sağkalım 14.4 ay, parsiyel yanıt görülenlerde 21.7 ay bulundu(p=0.018). Radyoterapi sonrası adjuvan en az 1 kür Temozolomide uygulanan hastalarda medyan genel sağkalım 20.3 ay, hiç uygulanmayanlarda 9.4 ay bulundu(p=0.000). Mevcut literatür ile uyumlu olarak Karnofsky performans skoru, adjuvan Temozolomide uygulaması sağkalıma etkili faktörler olup, RPA gruplarına göre sağkalım 3. grupta 31.5 ay, 4. grupta 21 ay, 5. grupta 11.3 ay ve 6. grupta 7.8 aydır(p=0.000).

Anahtar Kelimeler: Glioblastoma multiforme, Temozolomide, radyoterapi

## ABSTRACT

**Tekçe, E. Results of Radiotherapy and Concurrent Temozolomide in Adult Glioblastoma Multiforme and Prognostic Criteria. Eskisehir Osmangazi University School of Medicine, Department of Radiation Oncology Thesis in Medicine, Eskisehir, 2012.** A total of 80 histopathologically glioblastoma multiforme diagnosed patients who attended and received radiotherapy in Eskisehir Osmangazi University School of Medicine, Department of Radiation Oncology between June 2006 and November 2011 have been evaluated retrospectively. Median age was 57(29-83) and 62(%77.5) of patients were of age 50 and over and 18(%22.5) were under the age of 50. Ratio of male:female was 1.96:1. Number of patients with Karnofsky performance status 70 and over were 41(%51.3) and 39(%48.7) were under 70. There were 10(%12.5) patients who underwent biopsy-only, 47(%58.8) who were subtotally excised and 23(%28.8) gross totally excised. Patients receiving 60 Gy were 58(%72.5) and 30 Gy were 22(%27.5). Ratio of number of patients who were administered concurrent Temozolomide and who weren't was 52(%65)/28(%35). As to RPA group standardization 4(%5) patients were in 3rd, 28(%35) of in 4th, 30(%37.5) of in 5th and 18(%22.5) of in 6th group. Median overall survival of patients with Karnofsky performans status 70 and over was 20.9, and under 70 was 8.9 months( $p=0.000$ ). Overall survival rates were 17.5 months and 6.8 months in whom were administered 60 and 30 Gy respectively( $p=0.000$ ). 14.4 and 21.7 months were found as median survival in who had stable or progressive disease after radiotherapy and with partial response( $p=0.018$ ). Patients who were administered minimum 1 cycle of adjuvant Temozolomide after radiotherapy had a survival of 20.3 months, while others had 9.4 months( $p=0.000$ ). In correspondence with the current literature, overall survival was correlated with Karnofsky performance status and adjuvant Temozolomide administiration and median survival of RPA group 3, 4, 5, 6 was 31.5, 21, 11.3, 7.8 months, respectively( $p=0.000$ ).

**Key Words:** Glioblastoma multiforme, Temozolomide, radiotherapy

**İÇİNDEKİLER**

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Beyin Anatomisi	2
2.2. Beyin Tümörlerinde Semptomlar ve Tanı	3
2.3. GBM Etiyopatogenez	6
2.4. Beyin Tümörlerinin Evreleme ve Derecelendirmesi	9
2.5. Prognostik Faktörler	9
2.6. Tedavi	11
3. BİREYLER VE YÖNTEM	20
3.1. Hasta Kabul Kriterleri	20
3.2. Uygulanan Tedavi	20
3.3. Gözlem ve İzlem	21
3.4. İstatistiksel Değerlendirme	22
4. BULGULAR	23
4.1. Tedavi Toksisitesi	30
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	35
KAYNAKLAR	36



## SİMGELER VE KISALTMALAR

AA	Anaplastik Astrositom
AGT	O6-alkilguanin DNA alkiltransferaz
AJCC	American Joint Committee on Cancer
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
Cho	Kolin
Co60	Cobalt 60
CTV	Klinik Hedef Volüm
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ESOGÜTF	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
fMR	Fonksiyonel Manyetik Rezonans
GBM	Glioblastoma Multiforme
GTE	Gross Total Eksizyon
GTV	Gross Tümör Volüm
ICRU 62	International Commission on Radiation Units Report 62
KPS	Karnofsky Performans Skoru
KRT	Kemoradyoterapi
KT	Kemoterapi
LINAK	Lineer Akseleratör
MGMT	O6-metilguanin DNA metiltransferaz
MMR	Mismatch Repair
MR	Manyetik Rezonans
MRS	Manyetik Rezonans Spektroskopisi
NAA	N-asetilaspartat
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PADPRP	Poliadenozindifosfat riboz polimeraz
PCV	Prokarbazin-Lomustin-Vinkristin
PTV	Planlanan Hedef Volüm
RPA	Recursive Partitioning Analysis
RT	Radyoterapi
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group

SRS	Stereotaktik Radyocerrahi
SRT	Stereotaktik Radyoterapi
STE	Subtotal Eksizyon
TMZ	Temozolomide
YART	Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi

## ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Primer ve sekonder GBM oluşumundaki genetik etkenler	6
2.2. Sağ hemisferdeki glioblastom. Nekroz ve hemoraji odaklarının oluşturduğu “multiforme” görünümü	7
2.3. Yüksek derecede hücresel dansite ve pleomorfizm gösteren glioblastoma. Bazı hücrelerde multinükleer form(dev hücre) görülmektedir	8
2.4. Serpentin tümör nekrozu odakları içeren glioblastoma, coğrafi nekroz veya nekrotik psödopalizat görünümü	8
2.5. TMZ ve diğer imidazotetrazinlerin moleküler yapısı	16
4.1. Genel sağkalım – KPS durumu ilişkisini gösteren grafik	25
4.2. Genel sağkalım – Planlanan RT dozu ilişkisi	25
4.3. Genel sağkalım – Uygulanan RT dozu ilişkisi	26
4.4. Genel sağkalım – RT sonrası yanıt durumu ilişkisi	27
4.5. Genel sağkalım – RT uygulanan aygıt ilişkisi	27
4.6. Genel sağkalım – Adjuvan TMZ durumu ilişkisi	28
4.7. Genel sağkalım – RPA gruplarının ilişkisi	29

**TABLÖLAR**

	Sayfa
2.1. Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ) 2007 sınıflamasına göre Merkezi Sinir Sistemi Tümörleri	5
2.2. Malign gliomlarda RPA Kriterleri	10
2.3. Karnofsky Performans Skorlaması	11
4.1. Hasta özellikleri	24
5.1. Li ve arkadaşlarının çalışmasına göre RPA grup özellikleri ve sağkalım ilişkisi	32

## 1. GİRİŞ

Merkezi sinir sistemi tümörleri yüz binde 4-5 oranında görülür ve tüm kanserlerin %2'sini oluşturur. Erkeklerde daha sıktır ve dağılım olarak 15-34 yaş ve 75-85 yaşlarında pik yapar(1). Glioblastoma multiforme(GBM) erişkinde en sık görülen primer beyin tümörü olup tüm gliomların %54'ünü oluşturur(2). GBM en ölümcül beyin tümörüdür. Hastaların %30'u 1 yıl, %5'i 5 yıldan fazla sağkalıma sahiptir. En önemli prognostik faktörler histolojik tanı, yaş, performans durumu ve cerrahi tipidir(3).

GBM'de standart tedavi mümkün olan en geniş güvenli rezeksiyon sonrası radyoterapidir(RT). Sağkalım süresini uzatmak için farklı tedaviler geliştirilmiştir. Yüksek doz RT, adjuvan kemoterapi(KT), alternatif fraksiyon rejimleri, ağır partikül tedavi, RT ile radyoduyarlaştırıcıların kullanımı, interstisyel brakiterapi, stereotaktik radyocerrahi(SRS), stereotaktik fraksiyone RT(SRT), yoğunluk ayarlı RT(YART) tedavi şekilleridir(4, 5).

GBM tedavisinde tek başına antitümör aktivitesi gösterilmiş, oral alkilizan bir ajan olan Temozolomide(TMZ)' in RT ile eşzamanlı günlük  $75 \text{ mg/m}^2$  ve RT sonrası 28 günde bir 5 gün boyunca  $150\text{-}200 \text{ mg/m}^2$  6 kür uygulanmasının sağkalım katkısı bildirilmiştir(6, 7).

Bu çalışmada GBM tanısı ile Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi(ESOGÜTF) Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı' nda Haziran 2006 ile Kasım 2011 arasında RT uygulanan 80 hastada eşzamanlı TMZ kullanımı ve prognostik faktörlerin sağkalıma etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Beyin Anatomisi

Sinir sistemi fertilizasyon sonrası 3. haftadan sonra embriyoyu oluşturan 3 dokudan biri olan ektoderm hücrelerinin çoğalması sonucu gelişen nöral plaktan oluşur. Nöral plak ortasında gelişen çöküntüden sulkus nöralis ve buradan da nöral tüp gelişir. Gelişme sürecinde nöral tüp yüzeyel vücut ektoderminden ayrılarak kapanır. Kapanan nöral tüp tek katlı silindirik epitelden oluşur. Bu epitelin proliferasyonu ile birkaç tabaka gösteren psödostratifiye bir nöroepitel gelişir. Bu nöral epitelden nöronlar ve glial dokular (ependimal hücre, oligodendrogliosit, astrosit) gelişir(8).

Beyin dokusu glial hücreler ve mikroglia denilen destek doku içinde bulunan nöronlardan oluşur. Astrositler gri cevherde bulunan protoplazmik (gemistositik) ve beyaz cevherde bulunan fibröz astrositler olarak ikiye ayrılır. Oligodendrositler gri ve beyaz cevherde, ependimal hücreler ise ventriküllerin döşenmesinde görev alır(8).

Beyin dokusu tentoryum serebelli ile supratentoryal ve infratentoryal kompartmanlara ayrılmıştır. Supratentoryal kompartmanda serebral hemisferler, sellar, pineal ve diensefalon bölgeleri bulunurken, infratentoryal kompartmanı mezensefalon, pons, medulla ve serebellum oluşturur. Serebral hemisferler korpus kallozum ile bağlanır ve frontal, parietal, oksipital ve temporal loblara bölünür(9).

Frontal lob davranış özellikleri, planlama, iletişim ve konuşmada görevliken, parietal lob motor, duysal ve kompleks entelektüel fonksiyonların yapılması ile ilişkilidir. Oksipital lob görme ve temporal davranış, hafıza, konuşma, duygu ve işitsel görsel yollar ile ilgilidir. Çoğu malign gliom serebral hemisfer kaynaklıdır ve lobar yayılım bu bölümlerde bulunan beyaz cevher miktarı ile direkt olarak ilişkilidir(9).

Beyin kemik kalvaryum yapı ile çevrili olup frontal, etmoid, parietal, sfenoid, temporal, oksipital kemiklerden oluşur. Sfenoid kemiklerin alt kanatlarının posterior sınırı lateral serebral fissürün ön yüzünü oluşturur ve bu bölüm frontal lob ile temporal lobların kesişim yeridir. Kafa tabanı orbitomeatal veya Reid çizgisi ile belirlenebilir ve infraorbital halkadan eksternal oditoryal meatusa uzanır(9).

## 2.2. Beyin Tümörlerinde Semptomlar ve Tanı

Beyin tümörleri diffüz olarak çevre dokulara yayılır ve sıklıkla orta hattı geçerek kontralateral beyin dokusuna nüfuz eder. Beyin omurilik sıvısı(BOS) yollarında obstrüksiyon veya intrakranyal basınç artışına neden olarak nörolojik bozukluklara yol açar. Kafa içi basınç artışına bağlı beyin tümörlerinin erken döneminde baş ağrısı, bulantı ve kusma, nöbet ve fokal nörolojik bulgular saptanır. Bunun yanında pupil ödemi, denge ve koordinasyon bozuklukları gibi serebellar veya parezi-pleji gibi motor defektler, hafıza ve kişilik bozuklukları, görme veya diğer kranyal sinirlerle ilişkili disfonksiyon sorunları ve diğer nörolojik, psikiyatrik sorunlar görülebilir. Bulgular tümörün büyüklüğü, yerleşimi ve peritümöral ödem ile ilişkilidir. Radyolojik değerlendirmede genellikle hemoraji ve kalsifikasyon nadir olup, görüntüleme tetkiklerinde özellikle kontrast sonrası belirgin ödem ve kitle etkisi saptanır. Peritümöral ödem içerisinde tümör hücrelerinin bulunması nedeniyle RT alanının planlanmasında da bu hacimden faydalanılır (10, 11).

Tanısal çalışmalar açısından en önemli tetkik manyetik rezonans(MR) görüntülemidir. Preoperatif tanı, tümörün yaygınlığının değerlendirilmesi, tedavinin planlanmasında ideal görüntüleme yöntemidir. Tümör T1 ağırlıklı kontrastlı sekanslarda düzensiz, nekroz alanını çevreleyen ring konfigürasyonunda görülür. T2 ağırlıklı görüntülerde ödem kontrast tutulumunun ötesine uzanarak mikroskopik yayılımı gösterir(12).

Görüntüleme tetkikleri rezidü tümör varlığının gösterilmesi ve tedavi öncesi durumun belirlenmesi için cerrahi sonrası 48 saat içinde uygulanır. Tam rezeksiyon sonrasında bile cerrahinin etkisiyle oluşan yoğunluk artımlarının rezidü tümörden ayrımı zordur. Cerrahi sonrası yoğunluk artımı postoperatif beşinci günde oluşur, iki hafta içinde pik yapar ve bir ay süreyle devam edebilir(13).

MR perfüzyon, MR difüzyon, MR spektroskopi(MRS) ve fonksiyonel MR(fMR) gibi yeni MR teknikleri hemodinami, sellülarite ve metabolizmaya bağlı tümörün fizyolojik karakterinin ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabilir(14).

MRS, N-asetilspartat(NAA), kolin(Cho) bileşiklerinin, total kreatinin ve laktat seviyesi veya Cho/NAA ve Cho/Kreatinin metabolik oranına bağlı olarak gliomların malignite olasılığını değerlendirmek için kullanılan noninvaziv bir

yöntemdir. Spektroskopi RT planlama, tedaviye yanıtın ve tümör rekürrensini değerlendirilmesi için umut vericidir(15).

MRS dışında fMR motor korteks, Broca alanı, Wernicke alanı, görsel korteks gibi MR ile görüntülenmesi zor olan bölgelerin değerlendirilmesinde etkindir. RT planlamasında fMR kullanımı, gliom tedavisinde komşu fonksiyonel kortikal alanların koruyarak uygun ve yeterli doz uygulanmasına katkı sağlar(16).

Bilgisayarlı tomografide(BT) GBM çevresinde geniş ödem zonu bulunan hipodens lezyon şeklinde görülür. Kan beyin bariyerinin bozulması nedeniyle kontrast madde halka biçiminde ve düzensiz olarak tutulur ve çevresinde ödem ve kitle içinde nekrotik alanlar bulunur. Dıştaki hipodens alan ödem, ortadaki hiperdens alan tümör ve iç kısımdaki hipodens alan nekroz bölgesini gösterir(17).

Kesin tanı biyopsi veya eksizyon materyalinin histopatolojik incelenmesiyle konur.

Gliyal tümörlerin erken tanısı için geçerli bir yöntem henüz bulunmamıştır ve erken tanının yüksek dereceli gliyal tümörlerde artmış sağkalım veya hastalığın agresif seyrini önleme gibi bir etkisinin bulunmadığı görülmüştür (18).

DSÖ 2007 sınıflamasına göre GBM Grade IV nöroepitelyal doku kökenli astrositik beyin tümörleri grubunda yer almaktadır (19).

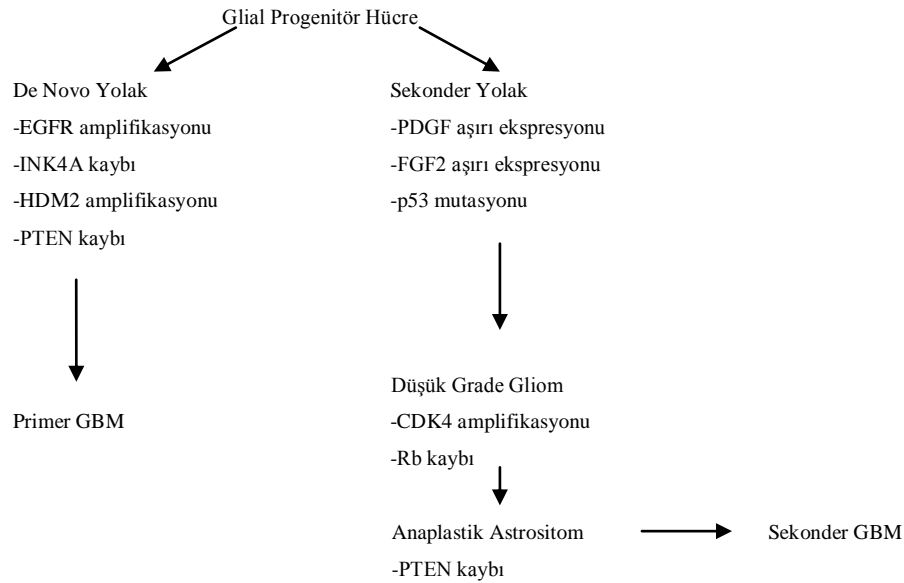


Tablo 2.1. Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ) 2007 sınıflamasına göre Merkezi Sinir Sistemi Tümörleri(19).

<p><b>Nöroepitelyal dokudan köken alan</b></p> <p><b>beyin tümörleri</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Astrositik Tümörler</li> <li>- Ependimal Tümörler</li> <li>- Koroid Pleksus Tümörleri</li> <li>- Oligodendroglial Tümörler</li> <li>- Oligoastroitik Tümörler</li> <li>- Pineal Bölge Tümörleri</li> <li>- Nöronal ve Mikst Nöronal</li> </ul> <p>Glial Tümörler</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Embriyonel Tümörler</li> </ul>	<p><b>Meninks Tümörleri</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Meningotelyal Hücre Tümörleri</li> <li>- Mezenkimal Tümörler</li> <li>- Primer Melanositik Lezyonlar</li> <li>- Meningeal Tümörler</li> </ul>
<p><b>Germ Hücreli Tümörler</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Germinom</li> <li>- Embriyonel Karsinom</li> <li>- Yolk Sac Tümör</li> <li>- Koryokarsinom</li> <li>- Teratom</li> <li>- Mikst Germ Hücreli Tümör</li> </ul>	<p><b>Kranial ve Paraspinal Tümörler</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schwannom</li> <li>- Nörofibrom</li> <li>- Perinörinom</li> </ul> <p><b>Sellar Bölge Tümörleri</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kraniofarinjiom</li> <li>- Diğer Nöroepitelyal Tümörler</li> </ul> <p><b>Metastatik Tümörler</b></p> <p><b>Lenfoma ve Hematopoietik Tümörler</b></p>

### 2.3. GBM Etiyopatogenez

GBM oluşumunda de-novo(primer) yolak ve progresyon(sekonder) yolağı rol oynar(Şekil.2.1) Primer ve sekonder GBM'lerin histolojik olarak ayrımı yapılamaz, ancak primer GBM oluşumuna birçok farklı moleküler yolun sapması etki eder(20).



Şekil 2.1. Primer ve sekonder GBM oluşumundaki genetik etkenler(20).

De-novo GBM yaşlı hastalarda daha siktir ve çoğunlukla EGFR ve MDM2 aşırı ekspresyonu veya PTEN, RB1, CDKN2A kaybı gösterirler. CDKN2A kaybı EGFR amplifikasyonu olan tümörlerde görülmüştür ve sıklıkla yüksek proliferasyon oranları ile ilişkilidir(20).

Sekonder GBM genç hastalarda daha sık görülmekte olup, p53 mutasyonu ve PDGFR aşırı ekspresyonu asıl anahtar basamaklarda rol oynamaktadır(20).

Astrositik tümörler astrositlerden kaynaklanır ve astrositlerden çıkan sitoplazmik uzantılar olan karakteristik filamentöz protein, glial fibriller asidik protein(GFAP) bu tümörler için immünohistokimyasal belirteç görevi görür. DSÖ'nün tanımlamasına göre sitolojik atipili olan diffüz infiltratif astrositik tümörler derece II(diffüz astrositom), ayrıca anaplazi ve mitotik aktivite gösterenler derece III(anaplastik astrositom(AA)), bunlara ek olarak mikrovasküler proliferasyon veya nekroz görünümü olan tümörler derece IV(GBM) olarak değerlendirilmiştir(20).

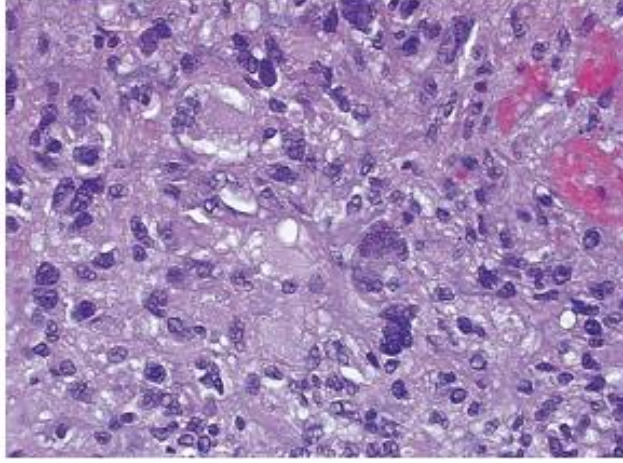
Makroskopik kesitlerde tümör değişken bir görünüme sahiptir. Canlı tümör dokusu gri-beyaz iken, ölü nekrotik bölgeler sarımsak görünümdedir. Yeni ve eski hemorajiye bağlı kırmızı-kahverengi renk değişikliği odakları da mevcuttur ve bu durum tümörün gross görünümündeki “multiforme” terimini açıklar(21) (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Sağ hemisferdeki glioblastom. Nekroz ve hemoraji odaklarının oluşturduğu “multiforme” görünümü(21).

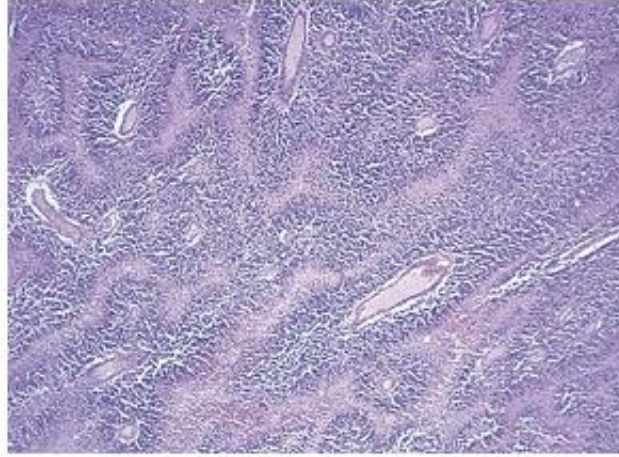
GBM pleomorfik astrositik elemanlardan oluşan yoğun biçimde sellülariteye sahip ve kötü differansiye bir neoplazmdır. Hücrelerin her biri monomorf veya şekil büyüklük açısından birbirinden çok farklı olabilir ve hiperkromatik bir çekirdek taşıyabilir. Multinükleer formda(dev hücre) hücreler sıktır(21) (Şekil 2.3).

Tümör periferindeki infiltratif hücrelerin beyaz maddeye geçişi normal beyin parankim dokusunun görünümünde olabilir ve bu durum normal beyin dokusu ile tümör arasında keskin bir sınır olmamasına neden olarak tam cerrahi rezeksiyonu zorlaştırır(21).



Şekil 2.3. Yüksek derecede hücresel dansite ve pleomorfizm gösteren glioblastoma. Bazı hücrelerde multinükleer form(dev hücre) görülmektedir(21)

GBM her zaman artmış hücresel polimorfizm ve artmış mitotik aktivite ile birlikte ancak tümör hücre nekrozlarının varlığı tanıda önem taşır(21) (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Serpentin tümör nekrozu odakları içeren glioblastoma, coğrafi nekroz veya nekrotik psödopalizat görünümü(21).

GBM olgularının %5'inden azı herediter sendromlarla ilişkilidir. En çok ilişkili olan genetik sendrom Nörofibromatozis Tip I' dir (18, 20).

#### **2.4. Beyin Tümörlerinin Evreleme ve Derecelendirmesi**

Merkezi sinir sistemi tümörleri için Amerikan Birleşik Kanseri Komitesi(AJCC)'nin 1992'de yayınladığı evreleme rehberinde tümör büyüklüğü ve yerleşim yerine göre bir evreleme sistemi yayınlamıştır, ancak pratikte kullanımı yoktur(22). Ayrıca merkezi sinir sistemi tümörlerinin lenf nodu yayılımı yapmaması nedeniyle nodal evrelemesi de yapılmamaktadır.

Kernohan derecelendirme sistemine göre Grade I ve II sinir sistemi tümörleri düşük dereceli, Grade III ve IV tümörler ise yüksek dereceli tümörler olarak kabul edilmiştir. GBM yüksek dereceli bir tümördür(20).

#### **2.5. Prognostik Faktörler**

1993 yılında Curran ve ark.'m(3) 1974 ile 1989 yılları arasındaki 3 RTOG çalışmasındaki 1578 yüksek dereceli gliyal tümörlü hastayı değerlendirdiği çalışmada prognostik olarak *Recursive Partitioning Analysis*(RPA) kriterleri belirlenmiştir(Tablo 2.2). Buna göre hastalar beş farklı gruba ayrılmış, hasta yaşı, Karnofsky performans skoru(Tablo 2.3), histolojik tip, mental durum, tanıya kadar geçen süre, rezeksiyon genişliği, nörolojik fonksiyon ve RT dozuna göre sınıflanmıştır.

Tablo 2.2. Malign gliomlarda RPA Kriterleri(3)

Grup	RPA grup tanımı
I.	50 yaş altı, normal mental durum, AA
II.	50 yaş ve üzeri, KPS:70-100, AA, ilk semptomdan ilk tedaviye kadar geçen sürenin 3 aydan fazla olması
III.	50 yaş altı, anormal mental durum, AA
	50 yaş altı, KPS:90-100, GBM
IV.	50 yaş ve üzeri, KPS:70-100, AA, ilk semptomdan ilk tedaviye kadar geçen sürenin 3 aydan az olması
	50 yaş altı, KPS<90, GBM
	50 yaş ve üzeri, GBM, cerrahi rezeksiyon, iyi nörolojik durum
V.	50 yaş ve üzeri, KPS:70-100, GBM, çalışmayı kısıtlayıcı cerrahi eksizyon veya nörolojik durum ya da biyopsi sonrası 54.4 Gray(Gy) RT alanlar
	50 yaş ve üzeri, KPS<70, normal mental durum
VI.	50 yaş ve üzeri, KPS<70, anormal mental durum
	50 yaş ve üzeri, KPS:70-100, GBM, yalnızca biopsi yapılanlar, 54.4 Gy den daha az RT alanlar

I-II.grupta 40-60 ay, III-IV.grupta 11-18 ay, V-VI. Grupta 5-9 ay sağkalım oranları beklenmektedir(3). Bir başka çalışmada V. ve VI. grupta sağkalım 7.5 ay olup, iki grup arasında anlamlı fark görülmemiştir(23).

Tablo 2.3. Karnofsky Performans Skorlaması(24)

Skor	Performans Durumu
100	Normal, şikayet yok, hastalık belirtisi yok.
90	Normal, çok hafif hastalık belirti ve bulguları var.
80	Eforla işlerini yapabilir, bazı hastalık belirti ve bulguları var.
70	Kendine bakabilir, aktif çalışamaz.
60	İhtiyaçlarının çoğunu yerine getirebilir, bazen yardım gerekebilir.
50	Yardıma ve sıklıkla tıbbi bakıma ihtiyaç var.
40	Düşkün, özel yardım ve bakıma ihtiyaç var.
30	Genel durum çok kötü, hastane bakımı gerekir.
20	Aktif destek tedavi gerekir.
10	Koma
0	Eksitus

## 2.6. Tedavi

### 2.6.1. Cerrahi

Tanı koymak, semptomları geriletmek, sağkalımı arttırmak ve steroid gereksinimini azaltmak üzere kullanılır. Laws ve ark.'ın 565 hastada yaptığı prospektif çalışmada agresif cerrahinin yalnızca biopsi yapılanlara göre sağkalıma belirgin prognostik katkısı olduğu gösterilmiştir(25). Retrospektif analizlerde de tam rezeksiyon [gross total eksizyon(GTE)] ile sağkalımın arttığı ve özellikle iyi performans skoru olan hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir(26-28). Cerrahinin bu önemli yerine karşın, yüksek dereceli tümörlerin infiltratif yapısı gereği GTE zor olabilmektedir. Tanısal ultrason, lazer, ultrasonik doku aspiratörleri, kortikal haritalama, fonksiyonel görüntüleme, bilgisayar eşliğinde stereotaktik lazer teknikleri gibi gelişmeler intrakranyal tümörlerin geniş rezeksiyonu için cerrahi olanaklarını arttırmaktadır(29).

GTE sonrasında bile GBM nüks oranları çok yüksektir. Tekrarlanan cerrahi girişimler sınırlı hasta grubunda yarar sağlayabilir. Park ve ark.(30) çalışmasına göre,

spesifik kritik beyin bölgelerinin tümör ile tutulumu, düşük KPS ve büyük tümör hacmi cerrahinin başarısını düşürmektedir.

### 2.6.2. Radyoterapi

Yüksek dereceli beyin tümörlerinin tedavisinde fraksiyone eksternal radyoterapi (RT) cerrahi sonrası standart tedavidir. RT kullanımı 1970' llerde yapılan ve sağkalım katkısı gösterilen iki randomize çalışma sonrası artmıştır(31, 32). Walker ve ark.(31), 303 hastada cerrahi sonrası destek tedavi ile BCNU(karmustin)/ RT/RT+BCNU kollarını karşılaştırmış, medyan sağkalım sırasıyla 14, 18.5, 35, 34.5 hafta olarak bulunmuştur. Kristiansen ve ark.(32)'in 118 hastada yaptığı başka bir çalışmada da adjuvan RT uygulananlarda, yalnız cerrahi yapılanlara göre medyan sağkalımın 5.2 aydan 10.8 aya çıktığı görülmüştür. RT toplam dozu genellikle (1.8 veya 2 Gy/ fraksiyon ile) 60 Gy olup, yaşlı hastalarda kısa RT şemalarıyla 40-50 Gy uygulanmasının da etkili olduğu gösterilmiştir(33, 34). Tüm beyin 60 Gy RT sonrasında 10 Gy *boost* uygulamasının medyan sağkalım üzerine etkisi gösterilememiştir(35).

Yüksek dereceli beyin tümörlerinde önceleri iki lateral alandan tüm beyine yönelik RT uygulanmaktayken 1989'da Shapiro ve ark.(36) tarafından yayınlanan BTCTG 80-01 çalışmasında tüm beyin RT ile parsiyel beyin RT arasında sağkalım ve nüks paternleri açısından fark olmadığı gösterilmiştir.

Yapılan çoğu çalışmada GBM rekürrenslerinin yaklaşık %80-90'ının primer tümör sahasının 2 cm çevresinde gerçekleştiği görülmüştür(37, 38).

BTCTG 66-01, 69-01 ve 72-01 çalışmalarının analizine göre 50 Gy üzeri dozlar önerilmiş ve 45-60 Gy arası dozlarda artmış sağkalım oranları bildirilmiştir(39). 70 Gy ile 60 Gy dozu karşılaştırılmasında sağkalım ve lokal kontrol açısından fark saptanmamıştır(40). Bu sonuçlar ile tedavi doz standardı 60 Gy olarak belirlenmiştir.

Doz artırma lokal progresyon ve rekürrens oranlarının hâlen güncelliğini koruması nedeniyle önemli bir araştırma konusu olmuştur. Üç boyutlu konformal RT, SRS, SRT ve brakiterapi gibi görece yeni teknikler ile doz artırılabilir, ancak bunlarla da hastalık kontrolünde ve sağkalımda belirgin artış gösterilememiştir. Gelecekte radyoprotektif veya antianjiojenik ilaçlar ile RT dozunun artırılması veya radyoterapinin yararlı bir strateji olabileceği düşünülmektedir(41).



### **Radyasyon Duyarlaştırıcılar**

Birçok randomize çalışmada tek RT ile RT'ye mizonidazol veya diğer ajanların eklenmesinin sağkalım avantajı gösterilememiştir(42). Bir başka çalışmada poliamin sentezi inhibitörü olan diflorometilornitinin yararı olmazken(43), yapılan bir faz II çalışmada hemoglobinin(Hb) sentetik allosterik belirteci olan Efaproxiral(RSR13) maddesinin 60 Gy RT ile birlikte kullanımı sonrası 12.3 aylık medyan sağkalım bildirilmiştir(44).

### **Artmış Fraksiyonasyon**

Günde iki kez 1.2 Gy fraksiyon şeması kullanılarak yapılan 64.8 Gy, 72 Gy, 76.8 Gy ve 81.6 Gy dozları ile yüksek dereceli gliomlarda sağkalımı karşılaştıran RTOG 83-02 çalışmasının faz II sonuçlarına göre 72 Gy' in üstünlüğü bildirilmiş(45), ancak sonrasında yapılan bir faz III çalışmada farkın anlamlı olduğu gösterilememiştir(46).

### **Stereotaktik Radyoterapi**

RTOG 93-05 çalışmasında 4 cm ve daha küçük tümörlerde BCNU kemoterapisi ve konvansiyonel RT ile 60 Gy sonrasında radyocerrahi boost ile 15-24 Gy uygulanması randomize edilmiş, SRS ile boost'un sağkalım ve lokal kontrole katkısı gösterilememiştir(47). Loeffler ve ark.(48) 37 hastada 59.4 Gy fraksiyone RT sonrası medyan 12 Gy doz ile radyocerrahi *boost* uygulamış 19 aylık medyan takip süresi sonrası %76 sağkalım oranı bildirmiştir. Sarkaria ve ark.(49)'ın 115 yüksek dereceli gliom hastasında konformal RT ve sonrasında stereotaktik *boost* uygulama sonrası medyan 96 haftalık sağkalım oranı bildirmiştir.

### **Brakiterapi**

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nden(FDA) 2001 yılında onay alan GliaSite® tümör çıkarılması işlemi sırasında tümör bölgesine implante edilmekte, iyot-125(I-125) solüsyonu da bu sırada kapalı bir kateter balon sistemi içerisine enjekte edilmektedir. Tek başına 50 Gy RT ile geçici I-125 implantı *boost* ile 60 Gy uygulanması arasında sağkalım farkı gösterilememiştir(50).

### 2.6.3. Kemoterapi

Kan beyin bariyeri, beyin tümörlerinin kemoterapisinde kullanılan ilaçların merkezi sinir sisteminde etkin konsantrasyona ulaşmasını engellemesi nedeniyle önemli bir sorundur.

Literatürde nitrozüre bazlı kemoterapi(KT) rejimleri kullanılmıştır. Medikal Araştırmalar Konseyi(MRC) en geniş çalışmalardaki sonuçları derleyip 674 yüksek dereceli glial tümörlü hastada RT ile RT+Prokarbazin-Lomustin-Vinkristin(PCV) kombinasyon KT'sini karşılaştırmış, PCV eklenmesinin sağkalım katkısı bulunmamıştır(51). Buna karşın GBM ile yapılan iki randomize çalışmanın metaanalizinde, cerrahi sonrası RT ve KT'nin katkı sağladığı gösterilmiştir(52, 53). Glioma Metaanaliz Çalışma Grubu 12 çalışmadaki yaklaşık 3000 hastayı değerlendirmiş, KT eklenmesinin 1 yıllık sağkalımda %40'tan %46'ya ve medyan sağkalımda 2 aylık bir artış yaptığı kaydedilmiştir(52). Fine ve ark.(53) tarafından 16 randomize çalışmanın analizinde KT eklenmesiyle 1 yıllık ve 2 yıllık sağkalımda sırasıyla %10 ve %9 artış gösterilmiştir.

Karmustin polimerleri intraoperatif olarak cerrahi kavite içerisine lokal uygulanmış, nüks GBM'de 23 haftadan 31 haftaya istatistiksel olarak anlamlı sağkalım artışı gösterilmiştir(54). Yapılan Faz III plasebo kontrollü başka bir çalışmada 32 hastaya ilk olarak BCNU polimer süngerler uygulanıp sonrasında RT verilmesi ile istatistiksel olarak anlamlı sağkalım artışı gösterilmiştir(55). Başka bir faz III çalışmada 240 yeni tanılı malign gliomlu hasta değerlendirilmiş medyan sağkalım plasebo grubunda 11.6 ay, BCNU polimer uygulanan grupta ise 13.9 ay bulunmuştur(56). Bu yarar implantasyondan 2 veya 3 yıl sonra da sürmüştür(57). Ancak karmustinin diğer ajanlarla etkileşerek artmış toksisite nedeni olabileceği konusu kullanımı kısıtlamıştır.

#### **Temozolomide**

GBM KT'sinde daha yeni bir ajan olan TMZ, alkilizan bir ajandır. Genç ve performansı iyi olan GBM hastalarında karmustin implantasyonu uygulanmadan yapılan cerrahi sonrası RT' ye standart eklenen bir tedavi haline gelmiştir. İlk kez 1984'te Stevens ve ark.(58) tarafından modifiye imidazotetrazinon serileri içinde sentezlenmiştir. Bir öncül ilaç olan TMZ yan yana bağlı 3 nitrojen atomu içeren bir tetrazinon halka sistemiyle birleşen bir imidazol halkasıdır. Kimyasal olarak

Dakarbazin ile bağlantılı olup, ikinci jenerasyon alkilleyici bir ajandır. Toksik yapıdaki Mitozolomid'in 3-metil türevidir (Şekil2.5). Fizyolojik pH'da TMZ böbreklerden ekskrate edilen(%5-10'u idrarla değişmeden atılır) ve kandan hızlıca yok edilen aktif metaboliti olan 5-(3-metiltriazen-1-yl)imidazol-4-karboksamid(MTIC)'e dönüşerek atılır(59, 60).

TMZ midedeki asit ortamda da stabil kalması nedeniyle oral kapsül formunda uygulanabilmekte, yüksek plazma konsantrasyonlarına 0.5 saat içerisinde ulaşabilmekte ve oral biyoyararlanım %100'e kadar ulaşabilmektedir. TMZ dokuda iyi bir dağılıma sahiptir ve kan beyin bariyerini de rahatça geçerek merkezi sinir sisteminde yüksek konsantrasyonlara ulaşabilir. Bu durum lipofilik özellikte olması ile ilişkilidir. Antitümör etkinliği doza bağımlıdır. Primer hedef dokular öncelikle kemik iliği, lenfoid sistem, testis ve gastrointestinal yolak gibi hızlı bölünen hücrelerdir ve toksisitesi diğer alkilizan kemoterapi ilaçlarından farklı değildir(61, 62).

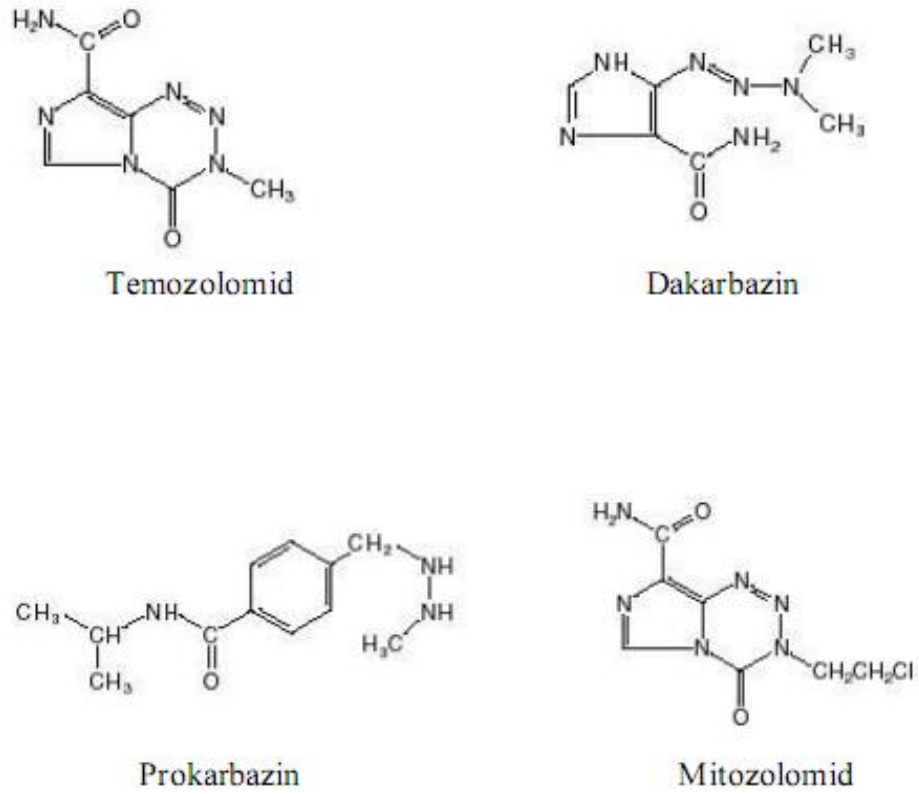
TMZ' in sitotoksik etkisi DNA üzerindeki O6 pozisyonundaki guaninlerin metilasyonuna bağlıdır. Bu nedenle DNA tamir enzimi olan O6-alkilguanin DNA alkiltransferazı(AGT) yüksek düzeyde ekspresse eden hücre dizilerinde TMZ direnci gözlenmiştir.

TMZ direncinden 3 temel DNA onarım mekanizması sorumlu tutulmaktadır:

I. AGT enzim aktivitesi: Bu enzim guaninin O6 pozisyonundaki metil grubunun kendi iç yapısındaki sisteine tranferinde etkilidir. TMZ aktivitesi O6-alkilguanin oluşumu ile onarımı arasındaki dengeye bağlıdır. Hücre içi AGT düzeyleri düşük olduğunda hücreler TMZ 'e karşı duyarlı hale gelir(63).

II. Yanlış eşleşme onarım[*mismatch repair*(MMR)] proteinleri: DNA MMR proteinlerinde gelişen mutasyonlar hücrelerin TMZ ile indüklenen DNA metilasyonuna bağlı sitotoksik etkilerine karşı toleransı artırabilir(64).

III. Nükleotid eksizyonu ile onarım: TMZ PoliADP riboz polimeraz (PADPRP) enzim yolunun aktive olmasını sağlar. TMZ indüksiyonu ile oluşan N7-metil guanin ve O3-metilguanin ürünleri PADPRP yokluğunda DNA zincir oluşumunun sonlanmasına neden olur(65).



Şekil 2.5. TMZ ve diğer imidazotetrazinlerin moleküler yapısı

Stupp ve ark.(7) tarafından 70 yaş ve altında, performans statüsü 2 ve altında olan 573 GBM hastasında faz III randomize bir çalışma yapılmıştır. Buna göre; bir gruba cerrahi sonrası RT ile eşzamanlı günlük TMZ sonrasında 6 kür TMZ uygulanmış, diğer gruba da yalnızca RT verilmiştir. Kemoradyoterapi(KRT) kolunda medyan sağkalımın 12.1 aydan 14.6 aya, 2 yıllık sağkalımın %10.4'ten %26.5'e çıktığı görülmüş ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu çalışmada RT ile günlük eşzamanlı 75 mg/m<sup>2</sup> ve RT sonrası her 28 günde bir 5 günlük kürler şeklinde 150-200 mg/m<sup>2</sup> TMZ uygulanmıştır. Doz yoğunluklu 28 günde bir 21 gün boyunca veya günlük 50 mg/m<sup>2</sup> sürekli tedavi rejimleri bir faz II çalışmada incelenmiştir(66). RTOG 0525 çalışmasında 21/28 ile standart 5/28 tedavi şemalarının karşılaştırılması tamamlanmış olup, henüz sonuçları bildirilmemiştir.

TMZ'e bağlı en sık yan etkiler gastrointestinal bozukluklar olup özel olarak bulantı (% 43) ve kusmadır (%36). Bu etkiler genellikle evre 1 veya 2 düzeyinde hafif veya orta şiddette olup (24 saatte 0-5 kusma epizodu) ya kendini sınırlayan ya da standart antiemetik tedavi ile kolayca denetlenebilen etkilerdir. Şiddetli bulantı ve

kusma insidansı %4'tür. Sık bildirilen diğer yan etkiler halsizlik (%22), konstipasyon (%17) ve başağrısıdır (%14). Anoreksi (%11), diyare (%8), döküntü, ateş ve somnolans da (her biri %6) bildirilmiştir. Daha az sıklıkta görülen (%2 ile %5 arasında) yan etkiler azalan sıklık sırasına göre asteni, abdominal ağrı, ağrı, başdönmesi, kilo verme, dispne, dispepsi, alopesi, rigor, pruritus, bitkinlik, tad bozuklukları ve parestezi ve peteşidir(67).

Karmustin implantı olan veya 70 yaş üstü, performansı iyi olan hastalarda adjuvan TMZ kullanımı konusu tartışmalıdır (kategori 2B). 70 yaş üstü ve performansı iyi hastalarda adjuvan RT'ye TMZ eklenmesinin yararlı olduğunu gösteren çalışmalar vardır (68, 69). Başka bir yaklaşım da tek başına TMZ uygulamasıdır. 70 yaş ve üzeri, KPS 70 olan hastalarda yapılan retrospektif bir çalışmada sadece RT ile sadece aylık TMZ uygulananlar arasında sağkalım farkı görülmemiştir (70).

MGMT(O6-metilguanin-DNA metiltransferaz) DNA'yı alkilize eden ilaçlara karşı dirence neden olan bir DNA tamir enzimidir. Oligodendrogliomların yüksek kemosensitivitesi sıklıkla MGMT hipermetilasyonu ve düşük ekspresyon düzeyinin varlığı ile açıklanabilir(71). Çalışmalara göre MGMT durumu adjuvan TMZ tedavisinden görülen yararı belirleyebilir (72).

### **İkinci Basamak Kemoterapötikler**

2. basamak ve kurtarıcı(*salvage*) kemoterapide ayrıca PCV(73), siklofosfamid(74) ve platin bazlı rejimler(75) kullanılmaktadır. Bevacizumab antianjiyogenik bir ajan olup 2009'da yayınlanan iki adet faz II çalışma ile nüks GBM'de kullanımı artmaktadır(76, 77). AVF 3708g çalışmasında 167 hasta irinotekan ile birlikte veya yalnızca Bevacizumab gruplarına randomize edilmiş, MR ile tespit edilen yanıt sırasıyla %28 ve %38 olarak bulunmuştur(76). Medyan sağkalım yaklaşık 9 ay olup, daha önce yapılmış bir faz II çalışma ile benzerdir(77). Başka bir çalışmada, yoğun tedavi verilmiş 48 hastada, 31 haftalık medyan sağkalım bildirilmiştir(78). Bevacizumab'ın tek başına veya kemoterapilerle kombinasyonunun anaplastik gliomlarda aktivitesi gösterilmiştir(79, 80). Bevacizumab'ın hipertansiyon, gecikmiş yara iyileşmesi, kolon perforasyonu ve tromboemboli gibi yan etkileri bildirilmiştir.

#### **2.6.4. National Comprehensive Cancer Network(NCCN) Tedavi Önerileri**

NCCN her yıl Amerika Birleşik Devletleri'ndeki 21 farklı büyük kanser merkezinde tedavi edilen yılda yaklaşık 160000 yeni kanser hastasının görüntüleme, tanı, tedavi ve takip sürecinden elde edilen gelişme ve bilgilerle ilgili önerileri içeren kılavuz kitapçığı yayınlamaktadır. Önerilen tedaviler yüksek düzey kanıta dayalı ise kategori 1, düşük düzeyde kanıta dayalı ancak hakkında fikir birliği sağlanan durum ise kategori 2A, düşük düzeyde kanıta dayalı ve hakkında tam fikir birliği olmayan durum ise kategori 2B, herhangi bir düzeyde kanıta dayanan ancak belirgin görüş ayrılıkları olan durumlar için kategori 3 olarak sınıflanmıştır. Bu bilgilere göre GBM tedavisinde güncel öneriler aşağıda belirtilmektedir(11).

##### **Primer Tedavi**

GBM tanısını destekleyen klinik ve radyolojik görünümü olan hastada tam tümör rezeksiyonunun cerrahi yaklaşımla elde edilmesi gereklidir. Eğer *frozen* biopsi ile GBM tanısı konulursa peroperatuvar BCNU implantı bir tedavi seçeneği olabilir (kategori 2B)(55-57). Tümör eksizyon durumu cerrahiden 72 saat sonrasına kadar yapılacak kontrastlı/kontrastsız MR ile belirlenmelidir. Tümörün çıkarılması çok riskli olan durumlarda stereotaktik/açık biopsi veya subotal eksizyon yapılarak tanı konulmalı, patolojisi belirlendiğinde multidisipliner yaklaşım uygulanmalıdır.

##### **Adjuvan Tedavi**

Adjuvan tedavi tümör patolojisi ve hastanın performansına bağlıdır. KPS 70 ve üzerinde olan hastalarda fraksiyone RT, KT veya KRT, KPS 70 altında olan hastalarda RT, KT veya destek tedavi uygulanabilir.

GBM tanılı düşük KPS'li hastada tedavi seçenekleri RT, KT, destek tedavi ve KRT (eğer Karmustin implant uygulanmamışsa) olabilir. Karmustin uygulanmamış KPS orta olan hastada cerrahi sonrası RT uygulanmalıdır (kategori 1), eşzamanlı ve adjuvan TMZ 70 yaş altı hastalar için kategori 1, daha yaşlı hastalarda kategori 2B düzeyinde öneridir. Karmustin uygulanan KPS iyi olan hastalarda TMZ eklenebilir (kategori 2B)(82).

##### **İzlem ve Nükse Yaklaşım**

Hastalar RT sonrası 2.-6. hafta ve sonrasında 2-3 yıl boyunca her 2-4 ayda MR ile yakın takip edilmelidir. RT kan beyin bariyeri disfonksiyonunu arttırdığı için steroid gereksinimi genellikle artar, bu nedenle RT sonrası ilk 3 ayda MR

görüntülerinde progresyona benzer görünüm olabilir. Erken dönemde MR kitle etkisi ve ödeme göre uygun dozda steroid ayarlanmasına izin vermektedir, sonraki dönemde çekilen MR ise tümör rekürrensini belirlemede önem taşır. Rekürrensin erken dönemde tanısı lokal veya sistemik tedavi seçenekleri mevcut olması nedeniyle önem taşır. Ancak MRS, MR perfüzyon veya PET ile RT'ye bağlı nekroz veya "psödoprogresyon" belirlenebilir(82).

Nüks tümör tedavisi hastalığın yaygınlığı ve hastanın nörolojik performans durumuna göre belirlenir. Lokal nüks için sünger implantasyonu ile birlikte veya tek başına cerrahi uygulanabilir. Lokal nüksün anrezektabil olması durumunda düşük KPS'li hastalarda destek tedavi, KPS yüksek olan hastalarda sistemik KT uygulanabilir, eğer önceki RT'den iyi veya stabil yanıt elde edildiyse reirradiasyon önerilebilir (kategori 2B). Diffüz veya multipl nüks lezyonda tedavi seçenekleri destek tedavi, sistemik kemoterapi ve cerrahidir. Tüm hastalara destek tedavi uygulanmalıdır.

### 3. BİREYLER VE YÖNTEM

Bu çalışmada Haziran 2006-Kasım 2011 tarihleri arasında ESOGÜTF Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda adjuvan RT uygulanan GBM tanılı 80 hastanın hastalık ve tedavi bilgileri retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma için ESOGÜTF 22.11.2011 tarihli ve 275 sayılı karar ile etik kurul onayı alındı.

Hasta özellikleri olarak yaş, cinsiyet, KPS, tümör yerleşimi, tümör boyutu ve tedavi özellikleri olarak cerrahi tipi, RT doz, şeması, TMZ tedavi özellikleri, RT sonrası yanıt durumlarını da içeren prognostik faktörlerin sağkalımla ilişkisi retrospektif olarak incelendi.

#### 3.1. Hasta Kabul Kriterleri

1. 18 yaşından büyük,
2. Patolojik olarak GBM tanısı almış olan,
3. RT ve KT öncesi hematolojik, renal ve hepatik fonksiyonları yeterli olan (Hb>10 g/dl, mutlak nötrofil sayısı>2000/mm<sup>3</sup>, platelet sayısı >100000/mm<sup>3</sup>, serum kreatinin düzeyi normalin 1.5 katından az, total serum bilirubin normalin 1.5 katından az ve karaciğer enzim değerleri normalin 2 katından az olan,
4. Bilinen başka bir kanser tanı ve tedavisi almamış olan hastalar.

#### 3.2. Uygulanan Tedavi

Hastalar RT ve KT kararı öncesinde anamnez, fizik ve nörolojik muayene, KPS belirlenmesi, cerrahi durumu, histopatolojik özelliklerine göre incelendi. Tam kan sayımı ve rutin biyokimyasal ölçümleri ve cerrahi öncesi/sonrası BT ve/veya MR ile değerlendirildi. Radyoterapi endikasyonu konulan hastalar supin pozisyonda uygun başaltı yastığı yatırılarak ve immobilizasyon amaçlı termoplastik maske yapılarak RT planlama yapıldı.

ICRU 62 raporuna göre görüntülenebilen en geniş malign hastalık gelişim bölgesi gross tümör volüm(GTV), görüntülenen GTV ve/veya mutlak tedavi edilmesi gereken subklinik malign hastalık içerebilecek bölge klinik hedef volüm(CTV), CTV'nin belirlenen uygun dozu alması için gerekli tedavi planlama süreci sonrası oluşturulan alan planlanan hedef volüm(PTV) olarak tanımlandı(83).

MR görüntüsünde T1 kesitlerde veya BT'de kontrast tutan alan GTV olarak alındı ve GTV+ MR T2 kesitlerde yüksek intensitedeki ödem alanı CTV, CTV+0.5



cm PTV olarak belirlendi. *Boost* yapılan hastalarda GTV+1 cm=CTV ve CTV+0.5 cm PTV olarak belirlendi.

KPS 60 ve üzerinde olan hastalar için ESOGÜTF Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı tedavi protokolüne göre Lineer Akseleratör(LINAK) cihazıyla 6 MV foton enerjisiyle kranyum sağ ve sol lateral alanlardan 2 Gy/gün x 20 fraksiyon(fx)= 40 Gy + tümör *boost* alan ile 2 Gy/gün x 10 fx= 20 Gy olmak üzere toplam 60 Gy küratif eksternal konformal RT planlandı. KPS 60'ın altında olan hastalar için LINAK cihazıyla 6MV foton enerjisiyle veya Kobalt(Co60) cihazıyla gamma ışınıyla kranyum kitle bölgesi sağ ve sol lateral alanlardan 3 Gy/gün x 10 fx= 30 Gy palyatif eksternal RT uygulandı.

Hastalara RT ile eşzamanlı 75 mg/m<sup>2</sup>/gün oral TMZ en fazla 50 gün olacak şekilde uygulandı. Hasta serum kreatinin normal değerinin 2 katından fazla artışı, derece II-III hematolojik toksisite gelişmesi veya derece II-III nonhematolojik toksisite görülmesi durumlarında eşzamanlı TMZ kesildi.

Cerrahi sonrası antiepileptik tedavi başlanan hastaların tedavisine primer cerrahinin önerisi, klinik yakınma ve bulgular dahilinde devam edildi. RT süresince, gerekli görülen antiödem tedavi uygulandı, hastanın genel durumuna göre RT sonrası izlemde doz azaltılarak kesildi. Antiemetik olarak 5-hidroksitriptamin-3 antagonistleri ve metoklopramid uygulandı. Eşzamanlı kemoradyoterapi planlanan ve TMZ uygulanan hastalara *Pneumocystis carinii* pnömonisi riskine yönelik profilaktik trimetoprim + sulfametoksazol antibiyoterapi verildi.

### 3.3. Gözlem ve İzlem

RT süresince tedavisi poliklinik hizmetiyle/ayaktan devam eden hastalar haftada en az iki kez poliklinik kontrollerinde görüldü, nörolojik, mental, genel performans ve yaşam kalitesi açısından değerlendirildi, gerek görülen hastaların en az haftada 1 kez kan tetkikleri (tam kan sayımı, biyokimya vb) istendi. Genel durum bozukluğu, beslenme eksikliği, infeksiyon ve klinik/radyolojik progresyon durumlarında servise yatırılarak tedavileri sürdürüldü. Yataklı serviste hospitalize edilerek tedavisi sürdürülen hastaların her gün düzenli ziyaret ve genel durum takibi ile tedavileri tamamlandı.

RT bitiminden sonra hastalar poliklinik kontrolüne çağrıldı. Yeni nörolojik semptom ve yakınma olmayanlarda RT sonu 4. haftada Kranyal MR çekilerek

radyolojik yanıt durumu görüldü. Nörolojik durumu ve mobilizasyonu elveren hastalar, ilk 2 yıl 2 aylık aralıklarla klinik ve radyolojik olarak takip edildi. Genel durum bozukluğu ve / veya hastalık progresyonu olan hastaların, telefon ziyareti ile sonlanım noktası açısından izlemi sürdürüldü.

Hastalar radyolojik yanıt durumlarına göre;

1. Tam yanıt
2. Kısmi (parsiyel) yanıt
3. Stabil hastalık
4. İlerleyici (progresif) hastalık şeklinde değerlendirildi.

### **3.4. İstatistiksel Değerlendirme**

Belirlenen prognostik kriterlere göre genel sağkalım analizinde Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı. Sağkalım eğrilerinin hazırlanması ve istatistik değerlendirme SPSS 15.0 programı ile yapıldı ve  $p < 0.05$  istatistiksel anlamlı kabul edildi.

Çalışmanın değerlendirilmesinde genel sağkalım hastaların patolojik tanı tarihinden itibaren hesaplandı. RT ile eşzamanlı  $75 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$  TMZ başlanan, ancak yan etki nedeniyle en erken 8 gün sonrasında kesilen hastalar RT ile eşzamanlı TMZ alan hastalar grubuna alındı.

RT'den 4 hafta sonrasında 28 günde bir 5 günlük  $150 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$  dozda en az 1 siklus adjuvan TMZ uygulanan hastalar adjuvan TMZ alan hastalar grubuna alındı.

#### 4. BULGULAR

Haziran 2006-Kasım 2011 tarihleri arasında adjuvan RT uygulanan GBM tanılı 80 hasta retrospektif incelendi. Medyan yaş 57(29-83) olup 62'si(%77.5) 50 yaş ve üzerinde, 18'i(%22.5) 50 yaş altında GBM tanısı almıştı. Erkek hasta sayısı 53(%66.3), kadın hasta sayısı 27(%33.7) olup erkek/ kadın oranı 1.96/1 idi. KPS durumuna göre incelendiğinde; skoru 70 ve üzerinde olan 41(%51.3), 70 altında olan 39(%48.7) hasta mevcuttu. Tümör yerleşim yerine göre bakıldığında; 40(%50) hastada sağ hemisfer, 39(%48.8) hastada sol hemisfer tutulumlu tümör saptandı. Bir hastanın (%1.2) tümörü bilateral yerleşimliydi. En sık tümör yerleşimi paryetal(%30) ve temporal(%28.8) lobda görüldü.

En sık başvuru yakınması başağrısı olup 33(%41) hastada görüldü. Sıklıkla görülen diğer semptom ve yakınmalar güç kaybı (%12.5), bilinç ve konuşma bozukluğu (%11.2), nöbet (%8.7) ve unutkanlık (%7.5) idi.

Cerrahi olarak subtotal eksizyon(STE) yapılan hasta 47(%58.7), gross total eksizyon yapılan hasta 23(%28.8) ve yalnız biyopsi yapılan hasta 10(%12.5) mevcuttu.

Adjuvan RT öncesi verilmesi planlanan RT dozuna göre incelendiğinde 60 Gy planlanan hasta sayısı 65(%81.2), 30 Gy verilmesi planlanan hasta sayısı 15(%18.8) idi. Uygulanan RT dozu durumuna göre incelendiğinde 60 Gy uygulanan 58(%72.5) ve 30 Gy uygulanan toplam 22(%27.5) hasta mevcuttu.

Hastaların 10(%12.5)'u Co60 aygıtıyla ve 70(%87.5)'i Lineer Akseleratör(Elekta®) aygıtı kullanılarak 6-MV-X ışınıyla tedaviye alındı.

Tedavi süresince 33(%41.2) hasta serviste yatırılarak takip edilmiş, 47 (%58.8) hasta tedavisine ayaktan devam etmişti.

RT ile eşzamanlı TMZ alan hastalar 52(%65) almayanlar 28(%35) kişiydi. Çalışma tamamlandığında hastaların 19'u(%23.7) hayattaydı.

Adjuvan TMZ (en az 1 kür) uygulanan hasta sayısı 41(%51.3) iken uygulanmayan 39(%48.7) hasta mevcuttu. Adjuvan TMZ uygulanamayan hastalarda en önemli neden hastalığın progresyonu ve oral alım bozukluğu idi.

RT sonrası yanıt durumuna göre incelendiğinde tam yanıt görülen hasta 8(%10), parsiyel yanıt görülen hasta sayısı 7(%8.7), stabil veya progresif hastalık saptanan hasta sayısı 65(%81.3) idi.

RPA grup kriterlerine göre incelendiğinde Grup III'te 4(%5), Grup IV'te 28(%35), Grup V'te 30(%37.5) ve Grup VI'da 18(%22.5) hasta mevcuttu.

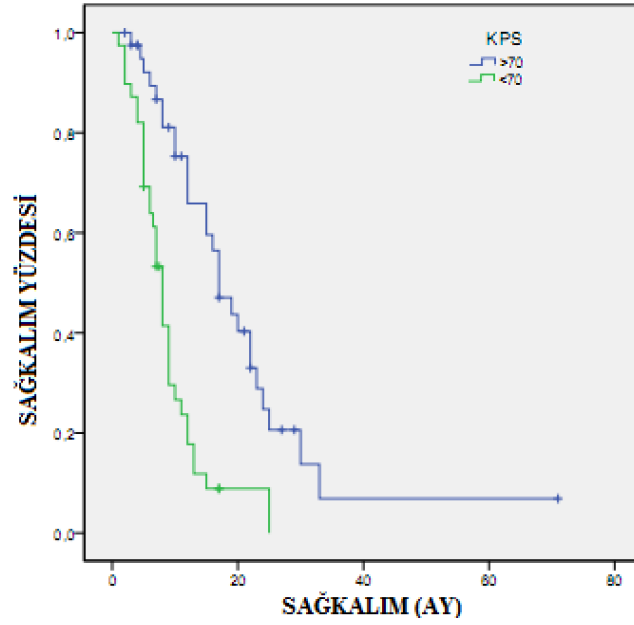
Hasta ve tedavi özellikleri Tablo 4.1'de belirtilmiştir.

Tablo 4.1. Hasta özellikleri

Özellikler	Grup	N	%
Yaş	50 altı	18	22.5
	50 ve üzeri	62	77.5
Cinsiyet	Kadın	27	33.7
	Erkek	53	66.3
KPS	70 altı	39	48.7
	70 ve üzeri	41	51.3
Yerleşim Yeri	Sağ Hemisfer	40	50
	Sol Hemisfer	39	48.8
Cerrahi Durumu	Biopsi	10	12.5
	STE	47	58.7
	GTE	23	28.8
Eşzamanlı TMZ	Yok	28	35
	Var	52	65
Planlanan RT dozu	30 Gy	15	18.8
	60 Gy	65	81.2
Adjuvan TMZ	Yok	39	48.7
	Var	41	51.3
RPA grubu	III	4	5
	IV	28	35
	V	30	37.5
	VI	18	22.5

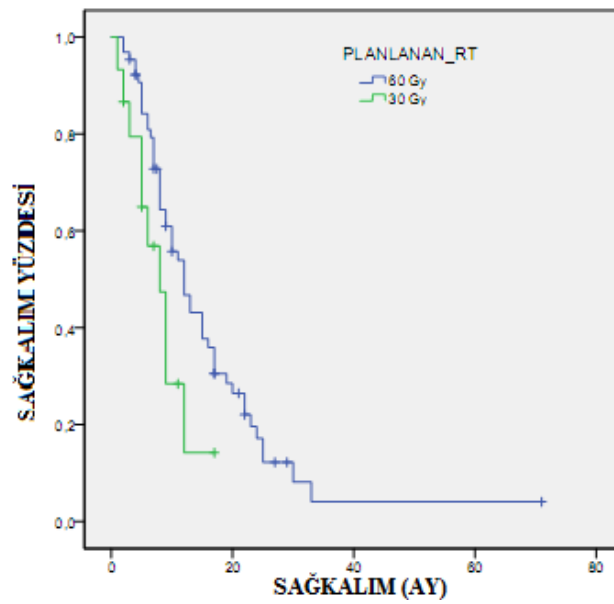
Bu bilgiler ışığında prognostik faktörlerin sağkalıma etkisi değerlendirildiğinde; tedavi öncesi KPS 70 ve üzeri olan hastaların ortalama

sağkalımı 20.9 ay, 70 altında olan hastaların ortalama sağkalımı 8.9 ay olup fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu( $p=0.000$ ) (Şekil 4.1).



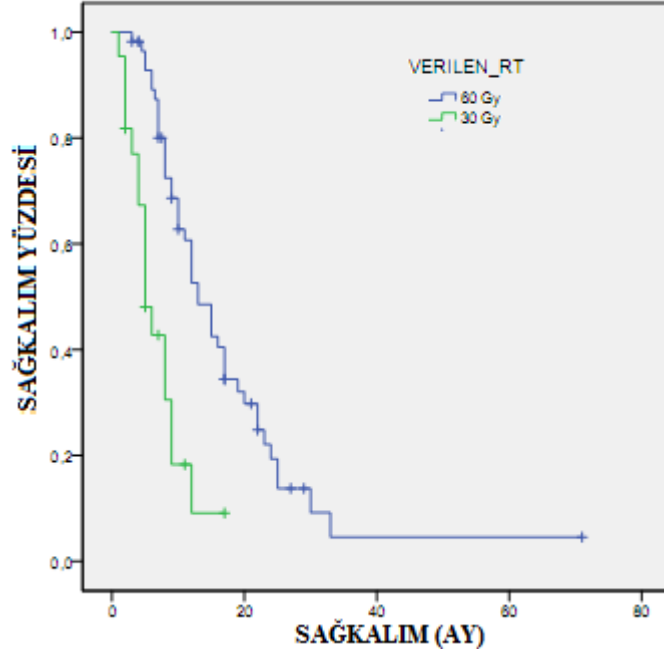
Şekil 4.1. Genel sağkalım – KPS durumu ilişkisini gösteren grafik

RT öncesi planlanan dozu 60 Gy olan hastalarda genel sağkalım 16 ay, 30 Gy olan hastalarda ise 8.2 ay olup fark istatistiksel olarak anlamlıydı( $p=0.049$ ) (Şekil 4.2).



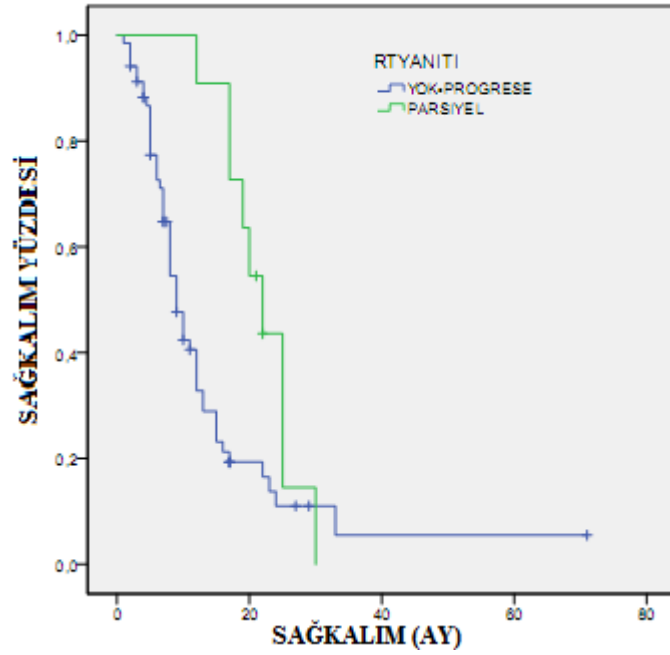
Şekil 4.2. Genel sağkalım – Planlanan RT dozu ilişkisi

Uygulanan RT dozuna göre incelendiğinde 60 Gy alan hastalarda genel sağkalım 17.5 ay iken 30 Gy uygulananlarda ise 6.8 aydı ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu( $p=0.000$ ) (Şekil 4.3).



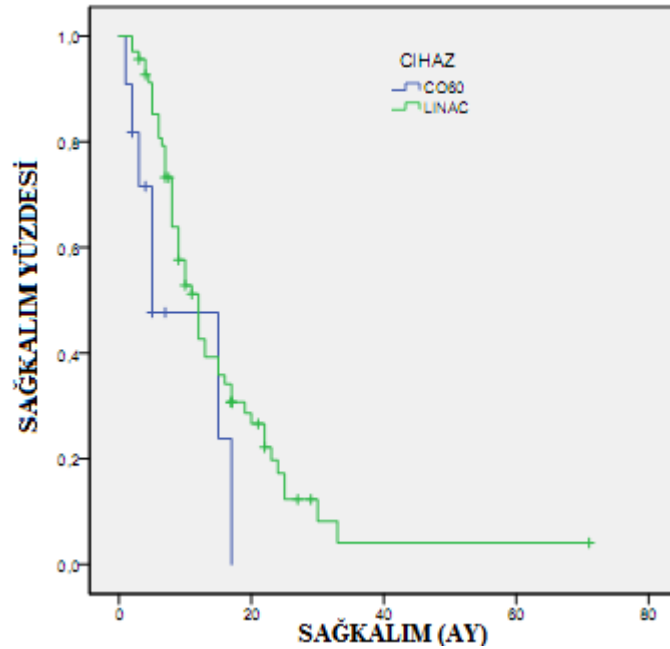
Şekil 4.3. Genel sağkalım – Uygulanan RT dozu ilişkisi

RT sonrası stabil yanıt veya progresyonu olan hastalarda genel yaşam süresi 14.4 ay, parsiyel yanıt görülen hastalarda 21.7 ay bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı( $p=0.018$ ) (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Genel sağkalım – RT sonrası yanıt durumu ilişkisi

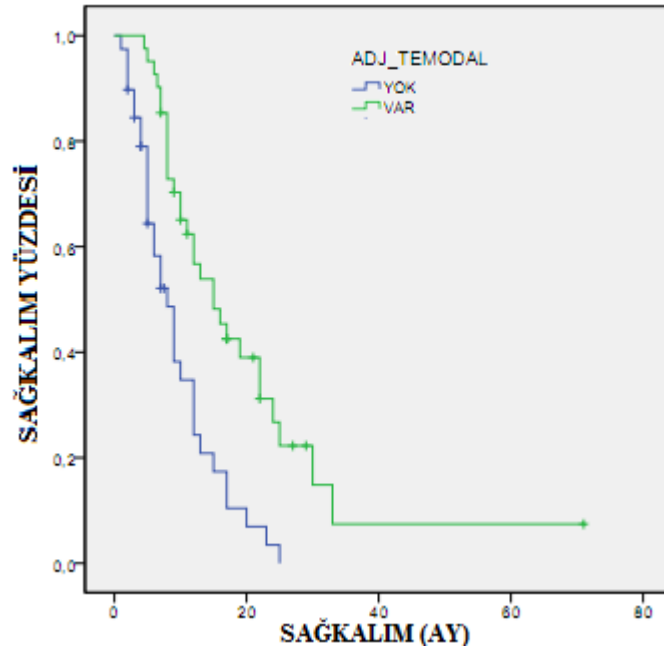
Lineer Akseleratör ile tedaviye alınan hastalarda yaşam süresi yaklaşık 15.8 ay ve Co60 cihazıyla tedavi uygulanan hastalarda ise 9.4 aydı( $p=0.045$ ) (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Genel sağkalım – RT uygulanan aygıt ilişkisi

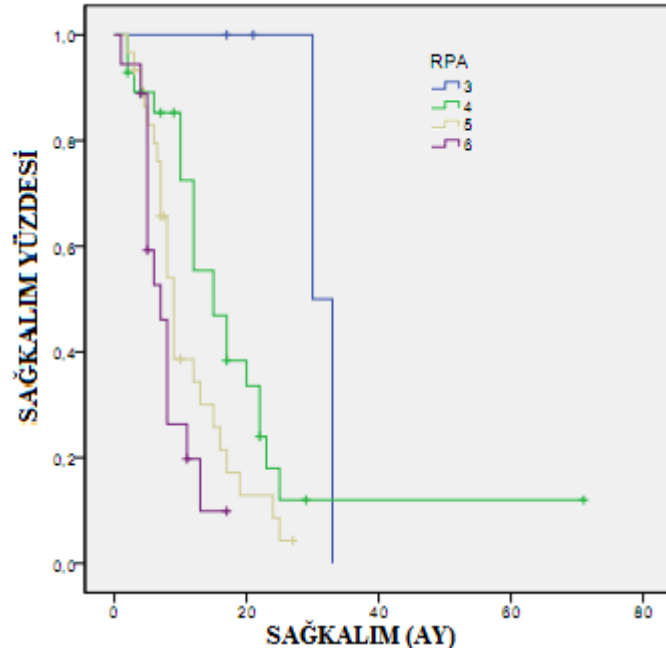
RT sonrası adjuvan en az 1 kür TMZ uygulanan hastalarda yaşam süresi 20.3 ay, hiç TMZ uygulanmayanlarda ise 9.4 ay olup fark istatistiksel olarak anlamlı görüldü( $p=0.000$ ) (Şekil 4.6).

Hastalar RPA gruplarına göre sağkalım özellikleri yönünden incelendiğinde 3. grupta 31.5 ay, 4. grupta 21 ay, 5. grupta 11.3 ay ve 6. grupta 7.8 ay olarak görüldü ve birbirleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı( $p=0.000$ ) (Şekil 4.7).



Şekil 4.6. Genel sağkalım – Adjuvan TMZ durumu ilişkisi





Şekil 4.7. Genel sağkalım – RPA gruplarının ilişkisi

Tanı anındaki yaşın sağkalım üzerine anlamlı etkisi görülmedi( $p=0.185$ ). Cinsiyetin genel sağkalım üzerine etkisi saptanmadı( $p=0.793$ ). Tümörün sağ ve sol hemisferde yerleşmiş olmasının( $p=0.669$ ) ve yerleşim yerine göre incelendiğinde tutulan loblar arasında sağkalım etkisi yönünden anlamlı fark saptanmadı( $p=0.733$ ).

Tek lob tutulumu olan hastalarda genel sağkalım 15.7 ay, birden fazla lob tutulumu olan hastalarda sağkalım 11.9 ay bulundu ve fark anlamlı görülmedi( $p=0.383$ ).

Cerrahi olarak gross total eksizyon yapılan hastaların genel sağkalımı 19.3 ay, STE veya yalnızca biopsi yapılan hastalarda ise 12.8 ay olarak tespit edildi ve ikisi arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı( $p=0.191$ ).

Tümör boyutu 5 cm ve üzerinde saptanan hastalarda genel sağkalım yaklaşık 13.2 ay iken, 5 cm altında olan hastalarda 11.5 ay olarak tespit edildi ve fark anlamlı bulunmadı( $p=0.578$ ). RT ile eşzamanlı TMZ alan hastalarda sağkalım yönünden anlamlı fark saptanmadı( $p=0.416$ ).

RT sürecinde servise yatırılarak takip edilen hastalar ile ayaktan tedaviye devam eden hastaların sağkalımı arasında anlamlı farklılık görülmedi( $p=0.299$ ). Semptom süresi 3 ay ve üzerinde olan hastalarda sağkalım 13.5 ay, 3 aydan az olanlarda 15.9 ay olup sağkalım farkı anlamlı değildi( $p=0.751$ ).

#### 4.1. Tedavi Toksisitesi

Tüm hastalar RTOG toksisite kriterlerine göre erken yan etkiler açısından değerlendirildi. Buna hematolojik yan etki olarak TMZ alan 1 hastada (%1.2) derece II, 1(%1.2) hastada derece III nütropeni görüldü. Bir (%1.2) hastada derece III pansitopeni (derece III anemi, derece IV nütropeni ve derece IV trombositopeni) olup gastrointestinal kanama nedeniyle eksitus oldu.

Hematolojik olmayan yan etki olarak ise, eşzamanlı TMZ alan 10 (%12.5) hastada derece I bulantı ve kusma görüldü. Tüm hastalar değerlendirildiğinde 29 (%36) hastada derece I dermatit gözlemlendi.

Eşzamanlı TMZ alan 1 (%1.2) hastada pnömoni görülüp antibiyoterapi ile RT tamamlandı.

## 5. TARTIŞMA

Glioblastoma multiforme(GBM) erişkinde en sık görülen primer beyin tümörü olup tüm gliomların %54'ünü oluşturur(2). Glial tümörlerin erken tanısı için geçerli bir yöntem henüz bulunmamıştır ve erken tanının yüksek dereceli glial tümörlerde artmış sağkalım veya hastalığın agresif seyrini önleme gibi bir etkisinin bulunmadığı görülmüştür (18). Yapılan çoğu çalışmada GBM rekürrenslerinin yaklaşık %80-90' ının primer tümör sahasının 2 cm çevresinde gerçekleştiği görülmüştür(37, 38).

Malign gliomlardaki en önemli prognostik faktörler yaş, performans, rezeksiyon durumu, mental ve nörolojik fonksiyon durumlarıdır. Curran ve ark.(3)'ün 1993 yılında AA ve GBM hastalarını inceleyerek yaptığı prognostik faktörlerin incelenmesi sonrası yaş(<50 ve  $\geq$ 50), histolojik özellik(AA ve GBM), KPS, mental durum, cerrahi rezeksiyon genişliğinin sağkalıma etkisi gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda tedavi öncesi KPS 70 ve üzeri olan hastaların ortalama sağkalımı 20.9 ay, 70 altında olan hastaların ortalama sağkalımı 8.9 ay olup fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur( $p=0.000$ ). Ancak çalışmalarda anlamlı etkisi saptanmış olan yaş( $p=0.185$ ) ve cerrahi eksizyon özelliği( $p=0.191$ ) bizim çalışmamızda istatistiksel anlamlı olarak bulunmamıştır. İstatistiğe yansımamakla birlikte GTE ve STE yapılan hastaların sağkalımı sırasıyla 19.3 ay ve 12.8 ay olup farkın anlamlılığının saptanmaması hasta sayısının kısıtlılığı ile ilişkilendirilmiştir.

RTOG 90-06 çalışmasının veri havuzu kullanılarak yapılan bir başka çalışmada da, RPA kriterlerinin daha önce tanımlanan prognostik faktörler açısından tekrar edilebilirliği doğrulanmıştır. Scott ve ark.(46)'ın çalışmasında daha önce tanımlanan RPA grupları benzer kriterler açısından değerlendirilmiş GBM'i içeren grup tanımlarının güvenilirliği desteklenmiştir.

Geçen yıllar içerisinde yalnız GBM hastaları için RPA'nın alternatif bir modeli geliştirilebileceği; AA hastalarını içeren 1. ve 2. gruplar dışlanarak GBM hastaları için daha homojen bir grup tanımı gereksinimi tartışılmıştır. Yaş, cinsiyet, ırk, eğitim düzeyi gibi demografik veriler, mental durum ve KPS gibi performans verileri, cerrahi özellik, başağrısı, görme ve konuşma bozukluğu, hafıza ve kişilik değişiklikleri gibi tanı öncesi ve sonrasındaki nörolojik semptomlar, hipertansiyon, diyabet gibi kronik hastalıkların varlığı, tümörün yerleşim bölgesi, aldığı RT dozuna

göre sağkalım özellikleri farklı grup tanımlarıyla incelenmiştir. Li ve ark.(84) çalışmasında bunların arasından yaş, KPS, rezeksiyon genişliği ve mental durum ayrılmış, RPA’da tanımlanan 5. ve 6. grubun birleştirilmesiyle üç grup oluşturularak güncelleme yapılmıştır. Buna göre medyan sağkalım 1. grupta(eski RPA modelinde 3. grup) 17.1, 2. grupta(eski RPA modelinde 4. grup) 11.2 ve 3. grupta(eski RPA modelinde 5. ve 6. grup) 7.5 ay olarak saptanmıştır ve bundan sonraki RTOG GBM çalışmalarında bu modelin kullanılması önerilmiştir(Tablo 5.1).

Tablo 5.1. Li ve arkadaşlarının çalışmasına göre RPA grup özellikleri ve sağkalım ilişkisi(84).

RPA grup	Grup tanımı	Medyan Sağkalım (SK) süre (ay)	1 yıllık SK %	3 yıllık SK %	5 yıllık SK %
III	Yaş < 50, KPS ≥ 90	17.1	70	20	14
IV	Yaş < 50, KPS < 90	11.2	46	7	4
	Yaş > 50, KPS ≥ 70, cerrahi çıkarm ile iyi nörolojik fonksiyon				
V + VI	Yaş ≥ 50, KPS ≥ 70, cerrahi çıkarm ile kötü nörolojik fonksiyon	7.5	28	1	0
	Yaş ≥ 50, KPS ≥ 70, cerrahi yok				
	Yaş ≥ 50, KPS < 70				

Keime-Guibert ve ark.(33) çalışmasına göre 70 yaş ve üzerindeki AA ve GBM hastasında destek tedavi ile destek tedaviye RT eklenmesi karşılaştırılmış ve RT eklenmesinin sağkalımı artırdığı bildirilmiştir. Ayrıca 6 randomize çalışmanın sonuçlarıyla yapılan bir derlemede postoperatif RT alan GBM hastalarında yalnızca cerrahi yapılanlara göre belirgin sağkalım avantajı olduğu görülmüştür(85).

Stupp ve ark.(7) 2005 yılında yaptığı çalışmada yeni tanı almış 573 GBM hastasında RT ile eşzamanlı KT uygulanması ile medyan sağkalımda 2.5 aylık artış bildirmiştir. Athanassiou ve ark.(86)’ın yaptığı çalışmada RT ile eşzamanlı 75 mg/m<sup>2</sup> günlük ve 28 günde bir olmak üzere toplam 6 kür 150 mg/m<sup>2</sup>/1-5. ve 15-19. günlerde adjuvan TMZ uygulanmış ve tek başına RT’ye göre sağkalım avantajı görülmüştür.

Bizim çalışmamızda hastaların %66’sına adjuvan RT ile eşzamanlı 75 mg/m<sup>2</sup>/gün TMZ uygulanmıştır. RT ile eşzamanlı TMZ alan hastalarda sağkalım

yönünden anlamlı farklılık bulunmazken( $p=0.416$ ) RT sonrası adjuvan en az 1 kür TMZ uygulanan hastalarda genel sağkalım 20.3 ay, hiç TMZ uygulanmayanlarda ise 9.4 ay olup fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır( $p=0.000$ ). Bu durum, değerlendirilen hasta sayısının az olmasının yanı sıra, RT sırasında genel ve nörolojik durum kötülüğüne bağlı optimal eşzamanlı KT'yi alamayan hastaların RT sonrası tümör yanıtına bağlı genel durum iyileşmesi ile KT devamlılığına bağlı olabilir.

GBM'de güncel tanı ve tedavi algoritmasına göre öykü, fizik muayene ve MR ile tanı konulduktan sonra mümkün olan en geniş cerrahi rezeksiyon(uygunsa BCNU sünger implantı konulması) yapılması ve postoperatif dönemde 60 Gy parsiyel beyin RT ve eşzamanlı ve adjuvan TMZ tedavisi uygulanması ve yine öykü, fizik muayene ve MR ile takip süreci sonrası kortikosteroidlere karşın yoğunluk artım alanlarının bulunması durumunda yapılabilirse yeniden cerrahi, 2. basamak kemoterapi(BCNU, Bevacizumab, TMZ) ve radyoterapi önerilmektedir(18).

Bizim çalışmamızda da KPS 50 ve üzerinde olan hastalara cerrahi sonrası 60 Gy tümör yatağına adjuvan RT ve eşzamanlı 75 mg/m<sup>2</sup>/gün TMZ uygulandı. RT öncesi planlanan dozu 60 Gy olan hastalarda( $p=0.049$ ) ve uygulanan RT dozu 60 Gy olan hastalarda( $p=0.000$ ) sağkalım istatistiksel anlamlı yüksek bulundu. RT öncesi planlanan doz 60 Gy olan ve uygulanan RT dozu 60 Gy olan hastalarda planlanan ve uygulanan RT dozu 30 Gy olanlara göre artmış sağkalımın saptanması hastanın başvuru KPS'si ile ilişkiliydi. LINAK ile tedaviye alınan hastalarda yaşam süresinin( $p=0.045$ ) yüksek bulunması da, genel durumu ve KPS görece daha kötü ve 60 Gy'in altında doz planlanan hastalara Co60 aygıtında RT uygulanmasıyla korele olarak yorumlanmıştır.

Cerrahi öncesi nörolojik semptomların başlangıcından itibaren geçen sürenin Curran ve ark.(3) çalışmasında olduğu gibi Paravati ve ark.(87) çalışmasında da sağkalım üzerine etkili olduğu gözlenmiş, ancak bizim çalışmamızda semptom süresinin 3 aydan uzun olmasının sağkalım üzerine etkisi saptanamamıştır( $p=0.751$ ).

Fransız beyin tümörü veritabanından 2004-2006 yılları arasında derlenen verilere göre 952 GBM hastasında medyan sağkalım yaş, KPS ve tümör yerleşimi ile ilişkili bulunmuştur(88).

Chaichana ve ark.(89)'ın 1997 ile 2007 yılları arasında opere olan 65 yaş ve üzerindeki 129 GBM hastasında yaptıkları retrospektif çalışmada 4 cm ve üzerindeki tümör büyüklüğünün sağkalımı azalttığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise tümör boyutunun  $<5$  cm. ve  $\geq 5$  cm. olmasının sağkalım üzerine anlamlı etkisi bulunmamıştır.

Bizim çalışmamızda tümör lokalizasyonu( $p=0.669$ ) ve tümör boyutunun( $p=0.578$ ) sağkalım üzerine istatistiksel katkısı bulunmamıştır. Benzer şekilde başka bir çalışmada da tümör çapı, tümör yerleşimi ve semptom süresinin sağkalıma etkili olmadığı görülmüştür(90).

GBM'de RT sonrası erken dönemde yanıtın incelendiği bir çalışmada erken progresyon saptanan hastaların sağkalım süresinin daha kısa olduğu görülmüştür(91). Bizim çalışmamızda da RT sonrası progresyon görülenlerde sağkalımın düştüğü görülmüştür( $p=0.018$ ).

Stupp ve ark.(6, 7)'in 573 GBM tanılı 70 yaş ve altı hastada yaptığı faz III randomize çalışmada oluşturulan gruplardan birine cerrahi sonrası RT ile eşzamanlı günlük  $75 \text{ mg/m}^2$  TMZ ve RT sonrasında her 28 günde bir 5 günlük kürler şeklinde toplam 6 siklus  $150\text{-}200 \text{ mg/m}^2$  TMZ, diğerine ise yalnızca RT uygulanmıştır. Medyan sağkalımın KRT ile 12.1 aydan 14.6 aya, 2 yıllık ve 5 yıllık sağkalım sırasıyla yaklaşık %10 ve %2 iken, RT ile eşzamanlı TMZ alanlarda yaklaşık %27 ve %10'a çıktığı görülmüş ve fark anlamlı bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda eşzamanlı TMZ sağkalım üzerine etkili görülmemiştir. Ancak yine aynı çalışmada önerilen tedavi modeline göre RT sonrası adjuvan TMZ uygulanan hastalarda anlamlı sağkalım farkı görülmüştür( $p=0.000$ ).

Mirimanoff ve ark.(92)'in 573 yeni tanı almış GBM hastasında RT ile eşzamanlı ve RT sonrası adjuvan TMZ kullanımı ile RPA'nın ilişkisini araştırmak için yaptığı randomize çalışmada 28 aylık takip süresi sonrasında 3. grupta 17 ay, 4. grupta 15 ay ve 5. grupta 10 ay sağkalım görülmüş ve fark anlamlı bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda da hastalar RPA gruplarına göre sağkalım özellikleri yönünden incelendiğinde 3. grupta 31.5 ay, 4. grupta 21 ay, 5. grupta 11.3 ay ve 6. grupta 7.8 ay olarak görüldü ve birbirleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p=0.000$ ) bulundu.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Erişkin GBM hastalarında hastalığın progresif gidişli ve kötü seyirli olması nedeniyle etkin tanı ve tedavi kararlarının hızlı şekilde yönlendirilmesi gerekmektedir. RPA kriterlerinin geçen yıllar içerisinde güncelliğini koruması nedeniyle, özellikle genç hastalarda mümkün olan en geniş rezeksiyon sonrasında RT ve eşzamanlı TMZ uygulanması ve adjuvan TMZ ile tedaviye devam edilmesi; progresyon şüphesi olan durumların psödoprogresyondan dikkatlice ayrımı ve tedavi seçenekleri açısından yeniden değerlendirilmesi güncel yaklaşımdır.

TMZ direncinde rol oynayan genler ve bunları baskılayıcı yöntemler ile ilgili güncel çalışmalar sürmekte olup hedef; yaşam kalitesini bozmadan genel ve mümkünse hastaliksız sağkalım sürelerinin uzatılması yönünde olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Chang AE, Ganz PA; Oncology, an evidence based approach, Springer New York, 2006, 487-488.
2. Central Brain Tumor Registry of the United States. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2004-2008, 2012.
3. Curran WJ, Jr., Scott CB, Horton J, et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:704-710.
4. Buatti JM, Marcus RB, Mendenhall WM, et al. Accelerated hyperfractionated radiotherapy for malignant gliomas. *Int J Radit Oncol Bio Phys* 1996; 34:785-792.
5. Groves MD, Maor MH, Meyers C, et al. A phase II trial of high-dose bromodeoxyuridine with accelerated fractionation radiotherapy followed by procarbazine, lomustine, and vincristine for glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Phys* 1999; 45:127-135.
6. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, 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.
7. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352:987-996.
8. Snell RS; *Clinical Neuroanatomy*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2010.
9. Martin JH, Leonard ME, Radzyner HJ. *Neuroanatomy: text and atlas*. 3rd ed. McGraw-Hill; 2002.
10. Beyzadeoğlu M, Ozyigit G, Ebruli C. Central nervous system tumors. In: Beyzadeoglu MM, Ozyigit G. *Basic Radiation Oncology*, Berlin:Springer-Verlag, 2010.p.178-179.



11. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology version 2.2012[online]. <http://www.nccn.org>.
12. Henson JW, Gaviani P, Gonzalez RG. MRI in treatment of adult gliomas. *Lancet Oncol.* 2005; 3:167-75.
13. Albayrak B, Samdani AF, Black PM. Intraoperative magnetic resonance imaging in neurosurgery. *Acta Neurochir.* 2004; 146:543-556.
14. Poussaint TY, Rodriguez D. Advanced neuroimaging of pediatric brain tumors: MR diffusion, MR perfusion, and MR spectroscopy. *Neuroimaging Clin N Am.* 2006; 16:169-192.
15. Narayana A, Chang J, Thakur S, et al. Use of MR spectroscopy and functional imaging in the treatment planning of gliomas. *Br J Radiol.* 2007; 80:347-354.
16. Chang J, Kowalski A, Hou B, et al. Feasibility study of intensity-modulated radiotherapy (IMRT) treatment planning using brain functional MRI. *Med Dosim.* 2008; 33:42-47.
17. Karadeniz AN. Glioblastoma Multiforme. In:Topuz E, Aydiner A, Karadeniz AN. *Santral Sinir Sistemi Tümörleri ve Hipofiz Tümörü. Klinik Onkoloji, İstanbul: İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları, 2000.s.201-226.*
18. Lassman AB, Schifter D, Corn BW. High-Grade Gliomas. In:Gunderson LL, Tepper JE. *Clinical Radiation Oncology, Philadelphia: Elsevier, 2012.p.461-472.*
19. Louis D, Ohgaki H, Wiestler OD. The 2007 WHO Classification of Tumors of the central nervous system, *Acta Neuropathol.* 2007; 114:97-109.
20. Narayana A, Recht L, Gutin PH. Central nervous system tumors. In:Hoppe RT, Phillips TL, Roach M III. *Leibel and Phillips Textbook of Radiation Oncology, 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 2010.p.421-432.*
21. Ray-Chaudhury A. Pathology of Glioblastoma Multiforme. In:Ray SK. *Glioblastoma:Molecular Mechanisms of Pathogenesis and Current Therapeutic Strategies. New York:Springer, 2010.p.77-84.*
22. Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP, Kennedy BJ. *Manual for staging of cancer. AJCC, 4th ed., Philadelphia:J.B. Lippincott, 1992.*

23. Shaw EG, Seiferheld W, Scott C, et al. Reexamining the Radiation Therapy Oncology Group recursive partitioning analysis for glioblastoma multiforme patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;57(suppl 2):135-136.
24. Karnofsky DA, Burchenal JH. The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. In: MacLeod CM (Ed), *Evaluation of Chemotherapeutic Agents.* Columbia Univ Press, 1949.p.196.
25. Laws ER, Parney IF, Huang W, et al. Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project. *J Neurosurg.* 2003;99:467-473.
26. Simpson JR, Horton J, Scott C, et al. Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: results of three consecutive Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;26:239-244.
27. Wood JR, Green SB, Shapiro WR. The prognostic importance of tumor size in malignant gliomas: a computed tomographic scan study by the Brain Tumor Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 1988;6:338-343.
28. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg.* 2001;95:190-198.
29. Pang BC, Wan WH, Lee CK, et al. The role of surgery in high-grade glioma—is surgical resection justified? A review of the current knowledge. *Ann Acad Med. Singapore* 2007; 36(review):358-363.
30. Park JK, Hodges T, Arko L, et al. Scale to predict survival after surgery for recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol.* 2010;28:3838-3843.
31. Walker MD, Alexander E, Jr., Hunt WE, et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg.* 1978;49:333-343.
32. Kristiansen K, Hagen s, Kollevold T, et al. Combined modality therapy of operated astrocytomas grade III and IV. Confirmation of the value of postoperative irradiation and lack of potentiation of bleomycin on survival time:

- a prospective multicenter trial of the Scandinavian Glioblastoma Study Group. *Cancer*. 1981;47:649-652.
33. Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, et al. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med* 2007;356:1527-1535.
  34. Roa W, Brasher PM, Bauman G, et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol*. 2004;22:1583-1588.
  35. Nelson DF, et al. Combined modality approach to treatment of malignant gliomas- reevaluation of RTOG 7401/ECOG 1374 with long-term follow-up: a joint study of the Radiation Therapy Oncology Group and the Eastern Cooperative Oncology Group, NCI Monogr. 1988;6:279-284.
  36. Shapiro WR, et al. Randomized trial of three chemotherapy regimens and two radiotherapy regimens and two radiotherapy regimens in postoperative treatment of malignant glioma. Brain Tumor Cooperative Group Trial 8001. *J Neurosurg*. 1989;71(1):1-9.
  37. Hochberg FH, Pruitt A. Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma. *Neurology*. 1980;30:907-911.
  38. Wallner KE, Galicich JH, Krol G, et al. Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16:1405-1409.
  39. Walker MD, Strike TA, Sheline GE. An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1979;5:1725-1731.
  40. Graf R, Hildebrandt B, Tilly W, et al. Dose-Escalated Conformal Radiotherapy of Glioblastomas – Results of a Retrospective Comparison Applying Radiation Doses of 60 and 70 Gy. *Onkologie*. 2005;28:325-330.
  41. Gutin PH, Iwamoto FM, Beal K, et al. Safety and efficacy of bevacizumab with hypofractionated stereotactic irradiation for recurrent malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;75:156-163.

42. Deutsch M, Green SB, Strike TA, et al: Results of a randomized trial comparing BCNU plus radiotherapy, streptozotocin plus radiotherapy, BCNU plus hyperfractionated radiotherapy, and BCNU following misonidazole plus radiotherapy in the postoperative treatment of malignant glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989;16:1389.
43. Prados MD, Wara WM, Sneed PK, et al. Phase III trial of accelerated hyperfractionation with or without difluromethylornithine(DFMO) versus Standard fractionated radiotherapy with or without DFMO for newly diagnosed patients with glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;49:71-77.
44. Kleinberg L, Grossman SA, Carson K, et al. Survival of patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with RSR13 and radiotherapy: results of a phase II new approaches to brain tumor therapy CNS Consortium Safety and Efficacy Study. *J Clin Oncol.* 2002; 20:3149.
45. Werner-Wasik M, Scott CB, Nelson DF , et al. Final report of a phase I/II trial of hyperfractionated and accelerated hyperfractionated radiation therapy with carmustine for adults with supratentorial malignant gliomas. Radiation Therapy Oncology Group Study 83-02. *Cancer.* 1996;77:1535-1543.
46. Scott CB, Scarantino C, Urtasun R, et al. Validation and predictive power of Radiation Therapy Oncology Group(RTOG) recursive partitioning analysis classes for malignant glioma patients. A report using RTOG 90-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;40:51-55.
47. Souhami L, Seiferheld W, Brachmann D, et al. Randomized comparison of stereotactic radiosurgery followed by conventional radiotherapy with carmustine to conventional radiotherapy with carmustine for patients with glioblastoma multiforme: report of Radiation Therapy Oncology Group 93-05 protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60:853-860.
48. Loeffler JS, Alexander E, Shea WM, et al. Radiosurgery as part of the initial management of patients with malignant gliomas. *J Clin Oncol.* 1992;10:1379-1385.

49. Sarkaria JN, Mehta MP, Loeffler JS, et al. Radiosurgery in the initial management of malignant gliomas: survival comparison with the RTOG recursive partitioning analysis. Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;32:931-941.
50. Laperriere NJ, Leung PM, McKenzie S, et al. Randomized study of brachytherapy in the initial management of patients with malignant astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;41:1005-1011.
51. Medical Research Council Brain Tumor Working Party. Randomized trial of procarbazine, lomustine, and vincristine in the adjuvant treatment of high-grade astrocytoma: a Medical Research Council trial. *J Clin Oncol* 2001;19:509-518.
52. Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 2002;359:1011-1018.
53. Fine HA, Dear KB, Loeffler JS, et al. Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer* 1993;71:2585-2597.
54. Brem H, Piantadosi S, Burger PC, et al. Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. The Polymer-brain Tumor Treatment Group. *Lancet* 1995;345:1008-1012.
55. Valtonen S, Timonen U, Toivanen P, et al. Interstitial chemotherapy with carmustine-loaded polymers for high-grade gliomas: a randomized double-blind study. *Neurosurgery* 1997;41:44-48; discussion 48-49.
56. Westphal M, Hilt DC, Bortey E, et al. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro Oncol* 2003;5:79-88.
57. Westphal M, Ram Z, Riddle V, et al. Gliadel wafer in initial surgery for malignant glioma: long-term follow-up of a multicenter controlled trial. *Acta Neurochir (Wien)* 2006;148:269-275.

58. Stevens MFG, Hickman JA, Stone R, et al. Antitumor imidazotetrazines. 1.Synthesis and chemistry of 8-carbamoyl-3-(2-chloroethyl)imidazo(5,1-d)-1,2,3,5-tetrazin-4(3H)-one, a novel broad-spectrum antitumor agent. *J Med Chem* 1984;27:196-201.
59. Stevens MFG, Newlands E. From triazenes to temozolomide. *Eur J Cancer* 1993;29:1045-1047.
60. Newlands E. Current development of temozolomide. *Ann Oncol* 1997;5(suppl 5):197.
61. O'Reilly S, Newlands E, Brown G. Investigation of human in vivo tissue and tumor pharmacokinetics and mechanism of action of temozolomide. *Br J Cancer* 1994;69(suppl2):23.
62. Patel M, McCully C, Godwin K. Plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics of temozolomide. *ASCO* 1995;14:461.
63. Friedman HS, McLendon RE, Kerby T et al. DNA mismatch repair and O6-alkylguanine-DNA-alkyltransferase analysis and response to Temodal in newly diagnosed malignant glioma. *J Clin Oncol* 1998;16:3851-3857.
64. Bobola MS, Tseng SH, Blank A. Role of O6-methylguanine-DNA-methyltransferase in resistance of human brain tumor cell lines to the clinically relevant methylating agents temozolomide and streptozocin. *Clin Cancer Res.* 1996;2:735-741.
65. Liu L, Marcowitz S, Willson JKV. Mismatch repair mutator phenotype confers resistance to temozolomide in human colon cancer cell lines. *AACR* 1996;37:365.
66. Clarke JL, Iwamoto FM, Sul J, et al. Randomized phase II trial of chemoradiotherapy followed by either dose-dense or metronomic temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009;27:3861-3867
67. Temozolomide prospektüs bilgileri[online]. Türk İlaç Rehberi. <http://www.ilacrehberi.com/cgi-bin/vademecum.asp?ilac=40437&tb=6>.

68. Brandes AA, Vastola F, Basso U, et al. A prospective study on glioblastoma in the elderly. *Cancer* 2003;97:657-662.
69. Minniti G, De Sanctis V, Muni R, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma in elderly patients. *J Neurooncol* 2008;88:97-103.
70. Glantz M, Chamberlain M, Liu Q, et al. Temozolomide as an alternative to irradiation for elderly patients with newly diagnosed malignant gliomas. *Cancer* 2003;97:2262-2266.
71. Mollemann M, Wolter M, Felsberg J, et al. Frequent promoter hypermethylation and low expression of the MGMT gene in oligodendroglial tumors. *Int J Cancer* 2005;113:379-385.
72. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352:997-1003.
73. Triebels VH, Taphoorn MJ, Brandes AA, et al. Salvage PCV chemotherapy for temozolomide-resistant oligodendrogliomas. *Neurology* 2004;63:904-906.
74. Chamberlain MC, Tsao-Wei DD. Salvage chemotherapy with cyclophosphamide for recurrent, temozolomide -refractory glioblastoma multiforme. *Cancer* 2004;100:1213-1220.
75. Brandes AA, Basso U, Vastola F, et al. Carboplatin and teniposide as third-line chemotherapy in patients with recurrent oligodendroglioma or oligoastrocytoma: a phase II study. *Ann Oncol* 2003;14:1727-1731.
76. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009;27:4733-4740.
77. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, 2nd, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2007;25:4722-4729.

78. Kreisi TN, Kim L, Moore K, et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009;27:740-745.
79. Norden AD, Young GS, Setayesh K, et al. Bevacizumab for recurrent malignant gliomas: efficacy, toxicity, and patterns of recurrence. *Neurology* 2008;70:779-787.
80. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, 2nd, et al. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res* 2007;13:1253-1259.
81. McGirt MJ, Than KD, Weingart JD, et al. Gliadel (BCNU) wafer plus concomitant temozolomide therapy after primary resection of glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 2009; 110:583-588.
82. Tsien C, Galban CJ, Chenevert TL, et al. Parametric response map as an imaging biomarker to distinguish progression from pseudoprogression in high-grade glioma. *J Clin Oncol* 2010; 28:2293-2299.
83. International Commission on Radiation Units and Measurements(ICRU). Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50). ICRU Report 62. Bethesda, 1999.
84. Li J, Wang M, Won M et al. Validation and simplification of the Radiation Therapy Oncology Group recursive partitioning analysis classification for glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(3):623-630.
85. Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G, et al. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Radiother Oncol* 2002;64(3):259-273.
86. Athanassiou H, Synodinou M, Maragoudakis E, et al. Randomized phase II study of temozolomide and radiotherapy compared with radiotherapy alone in newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2005; 23:2372-2377.
87. Paravati AJ, Heron DE, Landsittel D, et al. Radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma and anaplastic astrocytoma: validation of



- Radiation Therapy Oncology Group-Recursive Partitioning Analysis in the IMRT and temozolomide era. *J Neurooncol.* 2011;104(1):339-349.
88. Bauchet L, Mathieu-Daudé H, Fabro-Peray P, et al. Oncological patterns of care and outcome for 952 patients with newly diagnosed glioblastoma in 2004. *Neuro Oncol.* 2010;12(7):725-735.
89. Chaichana KL, Chaichana KK, Olivi A, et al. Surgical outcomes for older patients with glioblastoma multiforme: preoperative factors associated with decreased survival. Clinical article. *J Neurosurg.* 2011;114(3):587-594.
90. Abacıoğlu U, Çetin İ, Akgün Z, ve ark. Erişkin glioblastoma multiforme tanılı hastalarda radyoterapi sonuçları ve prognostik faktörler. *Türk Onkoloji Dergisi.* 2004;19(3):112-118.
91. Gladwish A, Koh ES, Hoisak J, et al. Evaluation of early imaging response criteria in glioblastoma multiforme. *Radiat Oncol.* 2011;6:121.
92. Mirimanoff RO, Gorlia T, Mason W, et al. Radiotherapy and Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma: Recursive Partitioning Analysis of the EORTC 26981/22981-NCIC CE3 Phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2006;24(16):2563-2569.

