



T. C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI

**YÜKSEK DERECELİ ASTROSİTOMALARDA KLOROKİN
TEDAVİSİNİN PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. TURGAY BULUT

KAYSERİ-2007



T. C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI

**YÜKSEK DERECELİ ASTROSİTOMALARDA KLOROKİN
TEDAVİSİNİN PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. TURGAY BULUT

Danışman
Prof. Dr. ALİ KURTSOY

KAYSERİ-2007

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	ii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Görülme Sıklığı ve Yaygınlık Derecesi.....	2
2.2. Aile öyküsü, Genetik ve Onkogen.....	3
2.3. Tümörün Yeri.....	4
2.4. Hastalığın klinik belirtileri (Prezantasyon).....	4
2.5. Astrositomaların Radyolojik Özellikleri.....	5
2.6. Morfoloji.....	7
2.7. Histopatolojik özellikler.....	7
2.7.1. Histopatolojinin tarihsel değerlendirmeleri.....	9
2.7.2. Alternatif Histopatolojik Sınıflamalar.....	9
2.7.3. Malignite Tanımı.....	11
2.8. Tedavi Planı.....	13
2.8.1. Cerrahi rezeksiyon.....	13
2.8.2. Radyoterapi.....	15
2.8.3. İnterstisiyel brakiterapi.....	16
2.8.4. Gamma bıçağı (Radyocerrahi).....	17
2.8.5. Kemoterapi.....	19
2.8.6. Eşlik eden tedaviler (Mutajenite).....	21
2.8.6.1. Temozolomid.....	21
2.8.6.2. Kinakrin ve Klorokin.....	22
2.8.6.3. Protein kinaz C inhibitörü (Tamoksifen ve Hiperisin).....	24

2.8.6.4. İnterlökin-4 (İL-4) ve İnterlökin-13 (İL-13)	
Psödomonas Egzotoksinleri.....	25
2.8.7. Rekürent GBM’ de tedavi.....	25
3. GEREÇ (HASTALAR) VE YÖNTEM	28
3.1. Hastalar ve tedavinin özellikleri	28
3.2. Görüntüleme Protokolü.....	29
3.3. Cerrahi protokol.....	30
3.4. Radyoterapi Protokolü.....	31
3.5. Kemoterapi Protokolü.....	31
3.6. İstatistiki Yöntem.....	32
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA	71
6. SONUÇLAR	86
7. KAYNAKLAR	88
8. TEZ ONAY SAYFASI.....	108

TEŞEKKÜR

Tez çalıŐmalarımın bütün aŐamalarında değerli katkılarını gördüğüm Sayın Prof. Dr.Ali KURTSOY'a, uzmanlık eğitimim süresince değerli katkılarıyla bana yön veren, her türlü yardım ve hoşgörüsünü esirgemeyen hocalarım Sayın Prof. Dr. Ahmet SELÇUKLU, Sayın Prof. Dr. R.Kemal KOÇ, Sayın Doç. Dr. İ.Suat ÖKTEM, Sayın Doç. Dr. Ahmet MENKÜ, Sayın Yrd. Doç. Dr.Bülent TUCER ile tezimin istatistiksel analizlerinde yardım ve yönlendirmeleri nedeni ile özellikle Biyoistatistik Bilim Uzmanı Sayın RuŐen EREZ'e teŐekkürü bir borç bilirim.

KISALTMALAR

AA	: Anaplastik astrositom
BCNU	: Carmustin (Kemoterapotik ajan)
BT	: Bilgisayarlı tomografi
BTSG	: Brain Tumour Support Group
CCNU	: Lamustine (Kemoterapotik ajan)
cGy	: Santi gray
DNA	: Deoksi ribonükleik asit
EBF	: Epidermal büyüme faktörü
EORTC	: Avrupa Kanser Araştırma Tedavi Kurumu
GBM	: Glioblastoma multiforme
GFAP	: Glial fibriler asidik protein
Gy	: Gray
I 125	: İyot 125
İOUS	: İnteroperatif ultrasonografi
IL-4	: İnterlökin-4
İL-13	: İnterlökin-13
İSH	: İntraserebral hematom
KİBA	: Kafa içi basınç artışı
KPS	: Karnofsky performans skoru
KT	: Kemoterapi
LINAC	: Doğrusal hızlandırılmış radyocerrahi
MA	: Malign astrositom
MDR	: Çoklu ilaç direnç geni
MGMT	: O ⁶ -metilguanin-DNA-metiltransferaz
MMPI	: Matriks metalloproteinaz inhibitörü
m RNA	: Haberci ribonükleik asit
MR	: Manyetik rezonans görüntüleme
NCIC	: Kanada Ulusal Kanser Enstitüsü
NF-1	: Nörofibromatozis tip 1

OYS	: Ortalama yaşam süresi
PCV	: Vinkristin (Kemoterapotik ajan)
PE	: Psödomonas egzotoksini
PET	: Pozitron emisyon tomografi
PKC	: Protein kinaz C
RT	: Radyoterapi
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
TKBF	: Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü
TMZ	: Temozolomid
UCSF	: San Fransisko Kalifornia Üniversitesi
USG	: Ultrasonografi
VEBF	: Vasküler Endotelyel Büyüme Faktörü
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1: Tümör lokalizasyonunun fonksiyonel bölgelere göre sınıflandırılması...	29
Tablo 2: Klorokin alan hastalara ait genel klinik özellikler	33
Tablo 3: Klorokin alan hastalara ait prognoz ile ilişkili olabilen bağımsız değişkenlerin ortalama yaşam süresine etkisi.....	34
Tablo 4: Kontrol grubu hastalarına ait prognoz ile ilişkili olabilen bağımsız değişkenlerin ortalama yaşam süresine etkisi.....	35
Tablo 5: Klorokin grubunda subtotal rezeksiyon , yeniden büyüme ve yaşam oranları.....	60
Tablo 6: Kontrol grubunda subtotal rezeksiyon , yeniden büyüme ve yaşam oranları.....	61
Tablo 7: Klorokin grubunda nüks süresiyle ilişkili olabilecek faktörlere ait değişkenlerin analizi.....	61
Tablo 8: Kontrol grubunda nüks süresiyle ilişkili olabilecek faktörlere ait değişkenlerin analizi.....	62

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

- Şekil 1:** Klorokin grubunun cinsiyetlere göre Kaplan Meier yaşam eğrileri.....36
- Şekil 2:** Klorokin ve kontrol grubunda kadın cinsiyetine göre Kaplan Meier yaşam eğrileri.....36
- Şekil 3:** Klorokin ve kontrol grubunda erkek cinsiyetine göre Kaplan Meier yaşam eğrileri.....37
- Şekil 4:** Klorokin grubunun yaş gruplarına göre Kaplan Meier yaşam eğrileri.....38
- Şekil 5:** Klorokin ve kontrol grubunda 40 yaş altına göre Kaplan Meier yaşam eğrileri.....38
- Şekil 6:** Klorokin ve kontrol grubunda 40 ve üzeri yaş grubuna göre Kaplan Meier yaşam eğrileri.....39
- Şekil 7:** Klorokin grubunun patolojik tanı ve Kaplan Meier yaşam eğrileri.....40
- Şekil 8:** Klorokin ve kontrol grubunda GBM olgularına göre Kaplan Meier yaşam eğrileri.....40
- Şekil 9:** Klorokin ve kontrol grubunda AA olgularına göre Kaplan Meier yaşam eğrileri.....41
- Şekil 10:** Klorokin grubunun preoperatif KPS ve Kaplan Meier yaşam eğrileri.....42
- Şekil 11:** Klorokin ve kontrol grubunda preoperatif KPS <70 olgularına göre Kaplan Meier yaşam eğrileri.....42
- Şekil 12:** Klorokin ve kontrol grubunda preoperatif KPS >70 olgularına göre Kaplan Meier yaşam eğrileri.....43
- Şekil 13:** Klorokin grubunun postoperatif KPS ve Kaplan Meier yaşam eğrileri.....44

Şekil 14: Klorokin ve kontrol grubunda postoperatif KPS <70 olgularına göre Kaplan Meier yaşam eğrileri.....	44
Şekil 15: Klorokin ve kontrol grubunda postoperatif KPS >70 olgularına göre Kaplan Meier yaşam eğrileri.....	45
Şekil 16: Klorokin grubunun lokalizasyonlara göre Kaplan Meier yaşam eğrileri...	46
Şekil 17: Klorokin ve kontrol grubunda tümörlerin vital olmayan bölgede lokalizasyonları ile Kaplan Meier yaşam eğrileri.....	46
Şekil 18: Klorokin ve kontrol grubunda tümörlerin vital bölgede lokalizasyonları ile Kaplan Meier yaşam eğrileri.....	47
Şekil 19: Klorokin grubunun rezeksiyon derecesi ve Kaplan Meier yaşam eğrileri (Cerrahi kanı).....	48
Şekil 20: Klorokin ve kontrol grubunda tümörlerin subtotal rezeksiyonuna göre Kaplan Meier yaşam eğrileri.....	48
Şekil 21: Klorokin ve kontrol grubunda tümörlerin gross total rezeksiyonuna göre Kaplan Meier yaşam eğrileri.....	49
Şekil 22: Klorokin grubunun rezeksiyon derecesi ve Kaplan Meier yaşam eğrileri (Postop MR).....	50
Şekil 23: Klorokin ve kontrol grubunda tümörlerin subtotal rezeksiyonuna göre Kaplan Meier yaşam eğrileri (Postop MR).....	50
Şekil 24: Klorokin ve kontrol grubunda tümörlerin gross total rezeksiyonuna göre Kaplan Meier yaşam eğrileri (Postop MR).....	51
Şekil 25: Klorokin grubunun komplikasyon ve Kaplan Meier yaşam eğrileri.....	52
Şekil 26: Klorokin ve kontrol grubunda komplikasyon gelişmeyen grublara göre Kaplan Meier yaşam eğrileri.....	52

Şekil 27: Klorokin ve kontrol grubunda komplikasyon gelişen gruplara göre Kaplan Meier yaşam eğrileri.....	53
Şekil 28: Klorokin grubunun nüks ve Kaplan Meier yaşam eğrileri.....	54
Şekil 29: Klorokin ve kontrol grubunda nüks gelişmeyen gruplara göre Kaplan Meier yaşam eğrileri.....	54
Şekil 30: Klorokin ve kontrol grubunda nüks gelişen gruplara göre Kaplan Meier yaşam eğrileri.....	55
Şekil 31: Klorokin grubunun reoperasyon ve Kaplan Meier yaşam eğrileri.....	56
Şekil 32: Klorokin ve kontrol grubunda tekrar opere edilmeyen olgulara göre Kaplan Meier yaşam eğrileri.....	56
Şekil 33: Klorokin ve kontrol grubunda tekrar opere edilen olgulara göre Kaplan Meier yaşam eğrileri.....	57
Şekil 34: Klorokin grubunun RT-KT ve Kaplan Meier yaşam eğrileri.....	58
Şekil 35: Klorokin ve kontrol grubunda RT alan olgulara göre Kaplan Meier yaşam eğrileri.....	58
Şekil 36: Klorokin ve kontrol grubunda KT alan olgulara göre Kaplan Meier yaşam eğrileri.....	59
Şekil 37: Klorokin toksisitesi ve Kaplan Meier yaşam eğrileri.....	60
Şekil 38: Klorokin grubunun Patolojik tanı ve nüks sürelerine ait Kaplan Meier yaşam eğrileri.....	63
Şekil 39: Klorokin ve kontrol grubunda AA'lu olgularda nüks sürelerine göre Kaplan Meier yaşam eğrileri.....	63
Şekil 40: Klorokin ve kontrol grubunda GBM'li olgularda nüks sürelerine göre Kaplan Meier yaşam eğrileri.....	64

Şekil 41: Klorokin ve kontrol grubunun rezeksiyon derecesi ve nüks sürelerine göre Kaplan Meier yaşam sürelerinin tahmini eğrileri.....	65
Şekil 42 : Klorokin grubunun lokalizasyon ve nüks sürelerine ait Kaplan Meier yaşam eğrileri.....	66
Şekil 43: Klorokin ve kontrol grubunda vital olmayan bölgeler ve nüks sürelerine ait Kaplan Meier yaşam eğrileri.....	66
Şekil 44: Klorokin ve kontrol grubunda vital bölgeler ve nüks sürelerine ait Kaplan Meier yaşam eğrileri.....	67
Şekil 45: Klorokin grubunun RT ve KT ve nüks sürelerine ait Kaplan Meier yaşam eğrileri.....	68
Şekil 46: Klorokin ve kontrol grubunda RT ve nüks sürelerine ait Kaplan Meier yaşam eğrileri.....	68
Şekil 47: Klorokin ve kontrol grubunda KT ve nüks sürelerine ait Kaplan Meier yaşam eğrileri.....	69
Şekil 48: Klorokin ve kontrol grubunda mortalitelere ait Kaplan Meier yaşam eğrileri.....	70

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, insanlar üzerinde optimum farmakolojik profile sahip antimutajenik ajan klorikinin GBM'li hastaların tedavisindeki adjuvant rolü araştırıldı.

Hastalar ve yöntem: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Kliniği'nde Eylül-2003 ile Nisan-2007 tarihleri arasında kraniyotomi sonrası tümör rezeksiyonu yapılarak malign astrositoma (MA) tanısı almış toplam 44 olgu çalışmaya alınmıştır. Patoloji raporu GBM ve AA gelen 37 olgu, günlük 150 mg. klorokin tedavisine alındı ve tedavi takip süresince devam ettirildi. Cerrahiye bağlı komplikasyonlar nedeni ile ameliyat sonrası ilk 30 gün içerisinde kaybedilen 6 olgu ile kronik hepatit tanısı alan 1 olgu çalışma kapsamı dışında bırakıldı.

Olgular 15 bayan, 22 erkek hastadan oluşmaktaydı ve ortalama yaş 50 idi. Preoperatif MR ve postoperatif MR özellikleri ile cerrahın bildirdiği rezeksiyon derecesi kantitatif olarak nöroradyolog tarafından değerlendirildi.

Bulgular: Klorokin alan hasta grubunda; gross total rezeksiyon yapılan 31 hastadan 7 tanesinin (%22.5) takip süresince hayatta oldukları görüldü. Bu grubun ortalama yaşam süresi 16 ay olarak bulunurken, subtotal rezeksiyon yapılan 6 hastadan hayatta olan yoktu ve bu grubun ortalama yaşam süresi 6 ay olarak tespit edildi. Kontrol grubunda ise; gross total rezeksiyon yapılan 42 hastadan 18 tanesinin (%42.9) takip süresince halen hayatta oldukları görüldü. Bu grubun ortalama yaşam süresi 17 ay olarak bulunurken, subtotal rezeksiyon yapılan 39 hastanın yalnızca 3 tanesi (%7.7) hayatta idi ve bu grubun ortalama yaşam süresi 10 ay olarak tespit edildi.

Sonuçlar: Bu çalışmada total rezeksiyonun önemli rol oynadığı ve klorokin uygulamasının, GBM'in antineoplastik tedaviye verdiği yanıtı artırmadığı tespit edildi. Bizim bulgularımız, bu konu ile ilgili yapılan daha önceki çalışma bulgularını desteklememektedir ve yüksek grade astrositomların medikal tedavisinde klorokin etkili bulunmamıştır.

Anahtar kelimeler: Klorokin, malign astrositoma, rezeksiyon derecesi.

ABSTRACT

Objective: In this study, it is investigated that whether chloroquine, an antimutagenic agent that has an optimum pharmacologic profile on the humans, has adjuvant role on the management of patients with glioblastoma multiforme or not.

Patients and Methods: Total 44 cases which diagnosed as having malign astrocytoma on the basis of resection, performed after craniotomy between september 2003 and April 2007 in the Neurosurgery Department of Erciyes University Medical Faculty were evaluated. 37 patients who had a histologically confirmed glioblastoma multiforme and/or anaplastic astocytoma were treated with a daily 150-mg dose of chloroquine and continued throughout the entire observation period. 6 patients who died from complications due to the surgery in postop 30 days and 1 patient with established chronic hepatitis were excluded from the study.

15 female and 22 male patients were included in this study. The mean age of the patients was 50. The extent of resection reported by the surgeon and the features of pre and post operative MRI were quantitatively evaluated by a neuroradiologist.

Results: Of 31 patients who underwent gross total (complete) resection, 7 patients (22.5%) survived during the follow-up period in the chloroquine-treated group. The median survival duration of this group was found as 16 months. All 6 patients who attained subtotal (partial) resection died and the average life time of this group was 6 months. Of the 42 patients in whom a complete resection achieved, 18 patients (42,9%) were alive during the follow up period in the control group. The median survival duration of this group was found as 17 months. Of the 39 patients in

whom a partial resection performed, only 3 patients (7,7%) survived and the average life time of this group was 10 months.

Conclusions: In this study, it is found that total resection has been key in the treatment of GBM and the therapy involving chloroquine couldn't enhance the tumor cell killing. Our results were consistent with the results of previous studies, being performed on the same subject. Hereby, we conclude that the administration of chloroquine has no beneficial effect on the medical management of high grade astrocytomas.

Key Words: Chloroquine, Malign Astrocytoma, Extent of Resection.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Malign Astrositomlu (MA) (anaplastik astrositom ve glioblastoma multiforme) hastaların prognozu, tanısal metodlar, cerrahi teknikler ve adjuvant tedavideki ilerlemelere karşın yüz güldürücü değildir ve aylarla ifade edilmeye devam etmektedir (1). Bu hastalarda cerrahi tedaviye ilave olarak uygulanan RT ve/veya KT'e rağmen belirli süre sonra nüks kaçınılmazdır. Ancak nüks eden bu tümörlerde Radyoterapi (RT) ve Kemoterapiye (KT) karşı bir dirençin oluşabildiği de bilinen bir gerçektir.

Bu çalışmada: insanlar üzerinde optimum farmakolojik profile sahip antimutajenik ajan klorokinin Glioblastoma Multiformeli (GBM) hastaların tedavisindeki adjuvant rolü araştırılmıştır. Standart tedaviye eklenmiş klorokinin, antimutajenik özelliği ile dirençli mutant klonların ortaya çıkmasını önlediğine inanılır (2, 3). Böylece dirençli hücre klonlarının belirmesini inhibe ederek kemoterapiye ve radyoterapiye olan duyarlılığı devam ettirir. Nitekim bu çalışma, bu varsayımı test etmek üzere tasarlanmış bir çalışmadır.

Çeşitli parazitik ve immün kökenli hastalıkların tedavisinde klorokin, son 20-30 yıldan beri kullanılmaktadır. GBM'in tedavisindeki etki mekanizması, ya konvansiyonel tedavinin indüklediği sitotoksite artışıyla ya da neoplastik hücrelerde mutagenitenin korunmasıyla ilgilidir. Bu çalışmada klorokin tedavisinin süresi ve dozu, otoimmün hastalıkların uzun süreli tedavisinden elde edilen klinik deneyimler baz alınarak belirlenmiştir. Günlük 150 mg'lık doz, farmakolojik çalışmalarda düşük olarak değerlendirilmektedir (4).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Görülme sıklığı ve yaygınlık derecesi

Anaplastik Astrozitoma (AA) ve GBM'den oluşan malign astrositoma'lar (MA) yetişkinlerde en sık görülen primer beyin tümörleri olup, ölüm vakalarının en sık görülen nörolojik nedenlerini oluştururlar. Kansere ilgili ölümlerde; beyin tümörleri orta yaşlı erkeklerde en yaygın üçüncü ya da dördüncü neden, çocuklarda ise en yaygın ikinci nedendir. Çocukluk çağındaki hemisferik lezyonlar arasında malign astrositomanın ortaya çıkma sıklığı, şaşırtıcı derecede yüksektir (5). Zihinsel yeteneklerde kötüleşmeler ve yüksek ölüm oranları, bu tümörlerin sosyal ve bireysel etkileri arasındadır. Genel popülasyon içinde primer beyin tümörlerinin dağılımı yaş faktörü ile sıkı bir bağlantı göstermektedir. AA ve GBM'in her 100.000 kişiden birinde görülme olasılığı, 14 yaş altındaki grupta 0.2 ve 0.5 iken, 45 yaşın üstündekilerde bu oranlar sırasıyla 4.5 ve 1.7'ye yükselmiştir (6). Tümör yerleşimindeki yaşa bağımlı değişimler, histolojideki yaşla ilgili değişimler gibidir. 25 yaşın altındaki hastalarda astrositomaların % 67'si posterior fossa'da lokalize olurken, 25 yaşın üzerindeki hastalarda bu yerleşim % 90 oranında supratentoryal bölgede olur. Bütün primer beyin tümörleri içinde GBM ve AA'nın sıklık oranı, tüm vakalarda 1/5 ile 1/2 arasında değişir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde beyin tümürlü hastalar ile ilgili yapılan araştırmada; olguların % 27.7'sinin GBM ve % 26.6'sının AA olduğu gösterilmiştir (7). GBM 14 yaşın altındaki çocuklarda tüm primer beyin tümörlerinin sadece %

20'sini temsil etmekteyken, yetişkinlerde histolojik olarak doğrulanmış olguların yarısından fazlasını oluşturmaktadır (5).

Amerika Birleşik Devletleri'nde GBM en yüksek oranına ortalama 60.2 yaşında ulaşır. Astrositomalı ve AA'lı hastalar ise 10 yıl daha genç ortalama yaşa sahiptir (7). MA'nın erkeklerde kadınlardan biraz daha fazla yaygın olduğunu, beyazlarda ise zencilerden çok daha sık görüldüğünü gösteren önemli kanıtlar vardır (8).

2.2. Aile öyküsü, genetik ve onkojen

MA, genellikle çevresel risk faktörü tanımlaması ya da herhangi bir ailevi yatkınlık olmaksızın ortaya çıkar. Bununla birlikte MA'nın artan görülme sıklığı, genellikle meme karsinoması, yumuşak doku sarkoması ve lösemi ile çağrışım yapan "kanseri aile sendromu" bağlamında da gözlenebilir (9, 10). Bazı ailelerin bireyleri arasında anaplastik astrositoma ya da ektranöral malignite geliştirme eğilimi, dominant bir kalıtsal özellik olarak gözükmektedir. On yedinci kromozomdaki p53 gen mutasyonu, dominant alelotip olarak gerçekleşebilir ve bazı kanseri aile üyelerinde bulunabilir (10). Li-Fraumeni sendromu, nörofibromatozis, kalıtsal retinoblastoma ve Turkot sendromu gibi sendrom ve hastalıkların tümü farklı genetik anomaliler ve tümör histolojileriyle ilişkilidir (11).

Bazı araştırmacılar, "düşük derece astrositomadan GBM gelişmesinin adimsal bir süreci temsil ettiği" teorisini ileri sürmüşlerdir (12). Bu teoriye göre 10. ve 17. kromozomdaki tümör baskılayıcı genin ilerleyen kaybı anaplazi gelişmesiyle ilişkilidir ve dominant onkojen aktivasyonu, heterojenlik ve büyümenin daha da ilerlemesiyle sonuçlanmaktadır. Bu teori, pek çok bakımdan ilgi çekicidir. Tümör baskılayan genin progresif kaybı, kanseri aile ağacında astrositomayla ilgili bir tümör olan kolon karsinomasının gelişimiyle gösterilmiştir (12). Onuncu ve 17. kromozomdaki anormallikler glioma hastalarında sıkça gözlenmiş ve Nörofibromatozis tip 1 (NF-1) geni ile birlikte kanseri aile sendromu oluşumunda önemli bir gen olan p53 tümör baskılayıcı genin haritası 17. kromozomda çıkarılmıştır (13). Onuncu kromozomdaki genetik materyelin kaybı, astrositomada olduğu kadar oligodendrogliomada da biyolojik maligniteye işaret etmektedir (14). Trombosit kökenli büyüme faktörü (TKBF) ve epidermal büyüme faktörü (EBF) aktivasyonu glioma gelişimindeki en kuvvetli "in vitro" stimulandır (15). Astrositomadaki anaplazi derecesi, EBF protein seviyesi ve EBF geninin artırılmasıyla ilişkilidir. TKBF ve EBF gibi büyüme faktörleri, anjiyojenik

özelliklere sahiptir ve glioblastomadaki sarkoma türü transformasyonlardan sorumlu olabilir (13). Astrozitomaların adimsal anaplazisi, nüks sırasında yapılan bir dizi biyopsiyle sık sık gözlenmektedir (16). Daha önceden mevcut olan düşük dereceli astrozitomadan gelişen sekonder MA'lar p53 mutasyonunu sık içerirken, bu olgularda 10q23 kromozomunda bulunan ve tümör baskılayıcı gen mutasyonu ender olarak gözlenmektedir (17). Bu durumun tersine primer ya da "de novo" olarak gelişen GBM lerin % 32 sinde, tümör baskılayıcı gen mutasyonu ya da kromozomal delesyonu tespit edilmiştir (17).

2.3. Tümörün yeri

MA'lar genellikle serebral hemisferin derin beyaz cevherinde yerleşiktirler. Tümörlerin çoğu beynin farklı loblarında belirirler ancak; frontal ve oksipital lezyonların çoğu, parietal lobun sınırında ve birden fazla fonksiyonel bölge üzerindedir. Bu topografik eğilim, tümörlerin cerrahiyle çıkarılma zorluğunu artırmakta ve sık sık tümörü talamus ya da bazal ganglionların yakınına getirmektedir. Tabii ki GBM ve AA, geniş farklılıkta diğer lokalizasyonlarda da ortaya çıkabilir. Frontal (%31), temporal (%32), frontoparietal (%11), parietal (%10), temporoparietal (%7), oksipital (%5) şeklinde topografik dağılım gösteren MA'lar infratentorial olarak daha nadir görülmektedirler ve bu lokalizasyondaki tümörlerin çoğu özellikle çocuk yaş grubundaki hastalarda beyin sapını da tutmaktadır (13).

2.4. Hastalığın klinik belirtileri

Herhangi bir intrakraniyal lezyonun neden olduğu belirti ve semptomlar, histolojiden çok lokalizasyonun bir fonksiyonudur. GBM ve AA, intrakraniyal boşluk içinde herhangi bir bölgede ortaya çıkabilir ve hastalığın kendini gösterme olasılığı tamamen tümörün topografik dağılımına bağlıdır.

Artan intrakraniyal basınca bağlı işaret ve semptomlar, doğası itibariyle geneldir ve baş ağrısı, uyuşukluk, boyun sertleşmesi ve 3. ve 6. kranyal sinirlerle ilgilidir. Bu bulgular, genellikle tümörün hacim olarak büyümesiyle ortaya çıkar ve peritümöral ödem alanı beynin dengeleyici mekanizması dışındadır (18). Malign astrozitomaların ventriküler yolla fazla bir ilgisi olmadığından, non-spesifik işaret ve semptomlar da nadiren hidrosefali yüzündendir.

Bölgeye özel bulgular tamamen tümör lokasyonuna bağlı olup, tahrip (örneğin epileptik) ve tahrip edici mekanizmaların kombinasyonundan kaynaklanır. Tümörler frontoparietal bölge ya da temporal lob gibi beynin epileptojenik

bölgelerinde ortaya çıkarsa, nöbet görülme olasılığı vardır. Burada tümör lokasyonunun orijini, nöbetin türünü de belirler. Hafıza, yargı ve kişilikle ilgili problemler bir ya da her iki frontal lobdaki tümörü işaret ederken, benzer şekilde güçsüzlük ve duyuşsal kayıtsızlık da, frontoparietal ve talamik bölgede çıkan tümörün özelliklerindedir. Organik mental sendromlu yaşlı hastalar, tümörlerinin korpus kalozumu da içine alması nedeniyle oldukça kötü prognoza sahiptir. Tümörlerin çok azı oksipital lobda çıktığı ve genellikle kortikal bazlı hemianopinin yavaş gelişen ilk belirtilerinden hastaların haberi olmadığı için görsel alan defekti, malign astrositomali hastalarda nisbeten ender görülen bir şikayettir. Başağrısı, havale ve hemiparezi/hemipleji klasik üçlüsü hastaların yarısından azında görülür. Gliblastomalı yetişkin hastaların prezentasyonu çok daha tipik olarak birkaç aylık kademeli nörolojik kötüleşme halinde görülür.

Gliblastomalar, hemorajik değışime en sık maruz kalan tümörler arasındadır ve bunların gelişim evresindeki klinik prezentasyonu felci andırabilir. Beyin tümöründen şüphe edilen hastalarda aniden hemipleji ya da karamsar ruh halinin belirmesi, intratümöral kanama olasılığını artırır. Felç teşhisinde bulunulan hastaların yaklaşık % 3'ünün sonradan tümör olduğu keşfedilmiştir (19). Gliblastomadaki hemoraji, güçlü bir anjiyojenik olan Vasküler Endotelyel Büyüme Faktörünün (VEBF) özel izoformlarına bağılı olabilir (20).

Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik rezonans görüntüleme (MR) taramanın uygulanmaya başlamasından bu yana erken teşhis de kolaylaşmıştır.

2.5. Astrositomaların radyolojik özellikleri

Beyin tümörü bulunduğundan şüphe edilen herhangi bir hastada vazgeçilmez nöroradyolojik tetkikler, BT ve MR olup bu tetkikler daima kontrastsız ve kontrastlı şekilde yapılmalıdır. Kontrast uygulanmadan önce ödem, kalsifikasyon ve kanama bulgularının tanımlanabilmesi için öncelikle kontrastsız çekimler yapılmalıdır. Literatürde kontrast tutmayan MA'lı olgu örnekleri bulunduğundan dolayı bu detay gözardı edilmemelidir (21). Diğer taraftan homojen veya halka şeklinde heterojen kontrast tutma, hemen hemen her zaman düşük dereceli tümör olasılığını ortadan kaldırır. Aksi kanıtlanıncaya kadar; uygun bir hikayesi olan yetişkin hastanın hemisferik beyaz cevherindeki halka şeklinde kontrast tutan lezyonun MA olduğu varsayılmalıdır. Tipik olarak neoplastik halka biçimli lezyonlar, bir veya birden çok merkezli hipodens alan içerisine doğru farklı girintili düzensiz duvar kalınlıklarına sahiptir. Bunun tersine, herhangi bir çıkıntı veya girinti yapmaksızın aynı kalınlıkta

regüler ince bir duvardan oluşan kontrastlanma biçimi genellikle beyin abseleri için tipiktir. GBM'in homojen olarak kontrast tutarak belirginleşme biçimi göstermesi olasılığına karşın, hemen hemen hiçbir 3. derece veya orta düzey astrositoma BT veya MR da homojen tarzda bir kontrastlanma özelliği sergilemez. MA civarındaki peritümoral ödem bölgesi, genellikle tümör hacmi ile aynı büyüklüğe sahiptir. Buna karşılık, metastatik tümör çevresindeki ödem bölgesinin hacmi tümörün kendi hacminden çok daha fazla olabilir (13).

Glioblastomanın merkez noktası, genellikle beyaz maddenin derin kısımlarındadır ve bu tümörlerin %3'ünden daha azı çok merkezli yapıya sahiptir. Kontrastla belirginleşme derecesi, tümör vasküler yapısının yoğunluğundan daha çok, kan-beyin bariyerinin bozulmasıyla ilintilidir (22).

Fonksiyonel alanlara göre tümör lokalizasyonu, tümörün çıkarılabilirliği ve dolayısı ile hastanın prognozunu etkileyen önemli faktörlerdendir (23-25). BT neoplazmik oluşumların yapısını tam olarak belirlemeyebilir. Orta ya da ileri düzey astrositoma BT taramalarında gözükmez (21). Tümör hücreleri, yüksek kontrastlı veya hipodansiteli BT bölgesinin dışına (26-28) ya da T2 deki MR çalışmasında artan sinyal yoğunluğunun olduğu bölgenin dışına kadar uzayabilir (28). Bununla birlikte, BT ve MR taraması, neoplastik oluşumları belirlemede, radyografik yöntemlerin en spesifik ve hassas olanlarıdır (13).

Klasik olarak ödem olduğu düşünülen T2A MR görüntülemeindeki yüksek yoğunluklu bölgenin, değişken tümör bileşenine sahip olduğu gösterilmiştir (24, 27, 28).

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), nüks eden tümördeki radyasyon nekrozunu ayırt etmede kullanılabilir (29). Ancak PET'teki görüntü kalitesi ve çözünürlük hem BT hem de MR'a göre daha kötü olduğundan, bu teknik MA'ların erken teşhisi için uygun değildir. Seri proton manyetik rezonans spektroskopisi, tedavinin değerlendirilmesinde kullanışlı bir tekniktir (30). Örneğin lokalize radyasyon nekrozu ve brakiterapi sonrası artan kolin seviyesiyle nüks eden tümör arasındaki ayırıcı tanı rahatlıkla yapılabilir (31). Myelografi ve BT-myelografi kombinasyonu, bazen radiküler veya myelopatik semptomlardan şikayetçi hastalardaki metastazı (seeding) keşfetmede kullanılabilir ancak bu olgularda MR daha güvenlidir (13).

2.6. Morfoloji

MA türü tümörlerin en karakteristik özelliği, sinirsel yapılara infiltre olma eğilimidir. Tümör dokusu, hiçbir zaman kapsülle sınırlanmaz ve mikroskopik inceleme olmaksızın tümör dokusunun nerede bittiğini ve normal beyin dokusunun nerede başladığını söylemek adeta imkansızdır. Beynin etkilenen bölümü, genellikle ödemli, şişkin ve genellikle hafif pembe veya mora kaçan pembe renkte görünür. Diğer durumlarda etkilenen bölüm, normal rengini korur ve sert, eski, sarı ve peynirimsi görünümdeki nodüller etkilenen doku boyunca yayılmıştır. Korpus kallozum veya bazal ganglionları, glioma türü bu infiltrasyon sonucu normal hacminin 2-3 katına kadar şişebilir.

Tümör, genellikle ufak nekroz bölgeleriyle katı bir haldedir ve benign serebral tümörlerin kistik alanından daha çok mikrokistler içerebilir. Bazı tümörlerin, metastatik karsinoma tarzında onu çevreleyen beyin dokusu ile kaba bir klivaj hattı verdiği görülebilir. Ancak bunların çoğunda, tümör ve normal beyin dokusunun uzantıları aracılığıyla birbirine invaze olması nedeni ile çevresindeki nöral dokular içine yaygın infiltrasyon olduğu kabul edilir. Tümörler çoğu kez gri-kahverengi renklidir ancak meninjioma gibi et kırmızısı renginde de olabilir ve hipervaskülarite ile kanamaya bağlı olarak mor-yeşilimsi renklere kadar değişen bölgeler görülebilir. Gerçek bir kapsülü olmamasına rağmen glioblastoma; dura, kemik ya da cilt gibi nöral olmayan dokulara seyrek olarak yayılır. Aslında dura, tümörün yayılmasında çok etkili bir bariyerdir. Ara sıra süt kıvamındaki efüzyon, malign astrositomunun nadiren yüzeye ulaştığı durumlarda subaraknoid alanda görülebilir. Tümörün kendisi, pürüzsüz ve parlak ya da parmakla dokunulduğunda kömürümsü veya odunumsu his veren pürüzlük ve matlıkta olabilir. Tümörü kuşatan beyaz madde, parlak ve ödemlidir. Tümör daha önceden mevcut bir lezyondan türemediği müddetçe, kalsifikasyon hiçbir zaman görülmez. Gri-sarı peynirimsi kıvamlı bir madde, özellikle radyasyon ve kemoterapi sonrası nüks eden tümörlerde nekrotik merkezden boşalabilir. Tümörün subaraknoid yayılımı, sinirlerin kaplanmasına neden olabilir ancak epinöriyum direk yayılmaya karşı bir bariyer görevi görür. MA hipotalamusdan orjin almadıkça ve kiazma içine doğrudan uzanmadıkça, kranial sinirlerde genellikle tümör bulunmaz (13).

2.7. Histopatolojik özellikler

Gliomların ve astrositomaların patolojik sınıflama ve derecelendirilmeleri, henüz üzerinde fikir birliğine varılmamış bir konudur. Buna rağmen bu konuda

yaygın bir sistemin kabul edilmesi çeşitli tedavi sonuçlarını yorumlamanın yanı sıra tedavi planlama ve prognoz değerlendirmede de kritik bir faktördür. Değişik merkezler tarafından farklı sınıflandırma sistemlerinin kullanılmasının bir takım karışıklıkları doğuracağı açıktır. Örneğin, Kernohan sistemi (32), astrositik neoplazmaları malignite derecelerine göre 1-4 derece arasında bölerken; diğer yaklaşımlarda, daha çok 3'lü sınıflandırma (astrozitoma, anaplastik veya malign astrozitoma ve glioblastoma) yöntemi kullanılmıştır (33, 34).

Günümüzde kullanılan histolojik derecelendirmelerin doğruluğuna ilişkin önemli tartışmalar söz konusudur. Etkili bir derecelendirme sistemi oluşturmada en önemli engel, derecelere ayırmada kullanılan patolojik kriterlerin objektif olamamasındandır. Çeşitli morfolojik özelliklerin değerlendirilmesindeki subjektiflik, standart oluşturmada eksikliğe, farklı ve arasınırdaki derecelerin (2 ve 3. derece, 3 ve 4. derece gibi) çoğalmasına neden olmaktadır (35).

Daumas-Duport sistemi (35) 4 tür morfolojik kriterin (atipi, mitoz, vasküler endotelial çoğalma ve nekroz) varlığı ya da yokluğunun tespit edilmesi temel alınarak ileri sürülmüştür. Her bir kriterin olması lezyonun bir sonraki grade'e atlaması için yeterlidir. Ancak nekroz içermeyen GBM olgularının da bulunabilmesi nedeni ile bu sistem bazı nöropatologlar tarafından eleştirilmektedir (33, 36).

Histolojik kriterler, aşağıdaki gibi tanımlanmıştır:

1. **Nükleer Atipi:** Nükleus, hiperkromazi ve/veya şekil ve ölçü bakımından net bir değişiklik gösteriyorsa nükleer atipinin mevcut olduğu düşünülür. Ancak, gözlenen nükleer ölçü ve şekil, minimal bir değişiklik gösteriyorsa bu durumda nükleer atipinin olmadığı görüşüne varılır. Kromatinin yapısının ve nükleolün miktarı ve ölçüsü gibi faktörler bu histolojik kriterin belirlenmesinde esas alınmamıştır.
2. **Mitoz:** Tespit edildiğinde normal ya da anormal konfigürasyonlu olup olmadığına bakılmaksızın mitoz mevcut olarak kabul edilir. Burada mitoz ile piknozis, karyoreksis veya yapay nükleer distorsiyonu karıştırmamak için özel bir gayret gösterilmelidir.
3. **Endotelial çoğalma:** Vasküler lumina tek bir endotelial hücre katından daha fazla bir endotel tarafından kuşatılmış ise, endotelial çoğalmanın olduğuna karar verilir. Endotelial çoğalma, yeni oluşan kapillerden dolayı basit vaskülarite artışından ayırt edilmelidir. Hem astrozitoma hem de tümörün olmadığı durumlarda görülen bu tür neovaskülarite, beraberinde endotelial

çıkıntıyı da gösterebilir ancak bu durumda hücreler tek bir katman halinde lüminaya yerleşirler. Ayrıca, endotelyal çoğalma, renal glomerülleri andıran kıvrımlı kapillerden de ayrılmalıdır. Bu tür damarlar, tipik olarak pilositik astrositomada görülür ve tek tabakalı endotelyum ile kaplanmışlardır.

4. **Nekroz:** Sadece açıkça görüldüğünde nekrozun varlığına karar verilir. Açık nekrozla ilgili olmayan neoplastik çekirdeklerin basit psödopolisadı, makrofajların varlığı ve tek bir tümör hücre nekrozunun bulunması nekroz olarak kabul edilmemelidir. Nekrozlar, hücrelerin işleyen yapay ve mekanik distorsiyonundan ve koagülasyondan ayırt edilmelidir.

2.7.1. Tarihsel değerlendirmeler

Kernohan (32) gliomaları sınıflandıran bir derecelendirme sistemi geliştirdi. Kernohan, Bailey ve Cushing'in (37) "Gliomaların, anaplastik dönüşüm ya da farklılaşamama süreciyle hala çoğalabilir yapıya sahip önceden mevcut yetişkin hücre türlerinden oluşabildiği" fikrine bağlı kalarak bu yazarların histogenetik sınıflandırmasını basitleştirdi. Kernohan, astrositoma, glioblastoma multiforme ve polar spongiblastoma şeklindeki önceki sınıflandırmayı reddederek, bu tümörleri fibriler, gemistositik ve protoplazmik astrositoma ile birlikte 1-4 arası tek bir astrositoma kategorisi içinde gruplandırmıştır (35).

Kernohan'ın astrositoma derecelendirme sisteminin geçerliliği, ortaya atıldığı günden bu yana sorgulanmaktadır. Bu sistemin histolojik açıdan farklı astrositik tümör türlerini "bir araya getirdiği" yönündeki eleştirilere ek olarak da birkaç araştırmacı, Kernohan sınıflamasının, 1. ve 2. derece astrositoma ile 3 ve 4. derece astrositoma arasındaki önemli yaşam süresi farklılıklarını göstermede başarısız kaldığını ileri sürmüşlerdir (38, 39). Ayrıca, Kernohan derecelendirme sistemi uygulanması zor ve doğruluk derecesi düşük bir sistem olarak eleştirilmiştir (40). Aslında Kernohan'ın derecelendirme yöntemi, ilk başlarda tümörün yanı sıra anaplazi, hücresel ve nükleer pleomorfizm, hiperkromazi, vaskülarite, selülarite, nekroz, endotelyal çoğalma, mitotik oran ve anomaliler gibi çoklu özelliklerin varlık derecesine göre belirlenmesine rağmen tasarlandığı bu orijinal şekli ile nadiren uygulanabilmiştir (35).

2.7.2. Alternatif derecelendirme sistemleri ve sınıflandırmalar

Ringertz (41) astrositik tümörleri astrositoma, orta düzey tümörler ve glioblastoma multiforme olarak bölen üçlü bir dereceleme sistemi ortaya atarken,

Burger ve Vogel (42), Nelson (35) yine bu tümörler için 3 aşamalı başka bir dereceleme sistemi önermişlerdir.

Astrojitoma derecelendirmelerinin etkinliğine dair tartışmaların temelinde tümörlerin farklı bölgelerde farklı histolojik malignite gösterebileceğinden alınan parçanın değişik maligniteleri yansıtabilmesi (28, 36), aylar veya yıllar süren bir dönemde bu tümörlerin daha malign hale transformasyonu ile klinik sonuçlar üzerine etkin olduğu tespit edilen tümör lokalizasyonu konusunda derecelendirmenin tek başına yetersiz olması yatmaktadır (36).

Bu eleştirileri temel alan WHO (33) ve Rubinstein (36) belli sitolojik glioma türlerine sayısal malignitelik derecesi verme ilkesine karşı çıkmışlardır. Bunun yerine WHO'nun sisteminde, histolojik glioma alt türünün her birine bir derece verilir. Böylece astrojitoma 2. derece, AA 3. derece ve GBM'ler de 4. derece olarak sınıflandırılmış olur. Daumas-Duport (35) sisteminde 1. derece astrojitomalar, 3'lü sınıflandırmalarda astrojitoma olarak kabul edilmiştir.

Daumas-Duport (35) sisteminde 4. derece tümörler, Kernohan'ın (32) 3-4. derece astrojitomasına ve WHO (33) ile Rubinstein'in (36) sınıflandırmasında tanımlanan glioblastomaya benzemektedir. Daumas-Duport sisteminde 4. derece tümürlü hastaların ortalama yaşam süresi (8.4 ay), Burger'in (42) (ortalama 10 ay) ve Nelson'un (43) (ortalama 8 ay) tespit ettiği glioblastomalı hastaların ortalama yaşam süresine yakındır.

AA veya Kernohan'ın 3. derece tümörü, artan hücre yoğunluğuna, sık mitotik şekillere ve atipik nükleer ya da sitoplazmik morfolojiye sahiptir. Ancak bu tümörlerde nekroz bulgusu eksiktir. Hücre yoğunluğu, nükleer çeşitlilik, endotelial hiperplazi ve nekroz gibi astrojitik tümörlerde bulunan bazı histolojik özellikler, yaşam süresinin uzunluğuyla karşılıklı ilişki içindedir ve bu süreyi tahmin edici bir değere sahiptir (44, 45).

GBM, hematoksilin ve eozin gibi standart rutin boyama teknikleri sonrası ışık mikroskopuyla gözlenen dokusal yapı ve çok farklı hücre morfolojisine göre verilen bir adlandırmadır. GBM, Kernohan dereceleme sisteminde 4. derece astrojitomaya eşdeğerdir. Doku kültürü çalışmaları, tek bir tümörün farklı bölgelerinden ve farklı tümörlerden alınan farklı hücre türlerini belirgin bir şekilde izole etmek suretiyle hücre çeşitliliğindeki büyüklüğü doğrular (43). Hücrelerin çoğunluğu, uçuk pempe sitoplazmalı ve olgun astrojitler gibi emici ayaklara sahip multipl fibriler uzantılı ufak koyu çekirdeğe (mavi tümörler) sahiptir. Hücreler, bipolar ya da multipolar

yapıda olabilir ve çekirdek şekil ve ölçü bakımından değişiklikler gösterir. Ayrıca lenfositlere benzeyen ufak koyu hücreler sık iken çok çekirdekli dev hücreler nadiren görülür. Mitotik şekiller her zaman mevcuttur ve tümör hücrelerinin santral nekroz bölgesi civarında bu bölgeyi adeta çitle kuşatır gibi sıralandığı ikincil yapılar gözlenebilir. Endotelial hiperplazi ve interselüler nekroz bölgesi, astrositomadaki anaplazinin temel özelliklerinden ikisidir. Mikroskopik nekroz ve vasküler değişme bölgesi bulunmadığı zaman glioblastoma teşhisi konulmamalıdır. GBM teşhisi koyarken, tüm karakteristik özellikleri tanınamayacak derecede farklılaşmış tümör vakaları dışında özel boya kullanmak gereksizdir. Maalesef bu tür tümörlerin Glial fibriler asidik protein (GFAP) ve S-100 proteinine immün boyamada negatif çıkma ihtimali vardır. GFAP, astrosit sitoplazmasının ve astrositik tümörlerin içinde bulunan klasik bir ara iplikçiktir, ancak bu iplikçikler yüksek derecede farklılaşmamış tümörlerde bulunmayabilir (13).

2.7.3. Malignite tanımı

Özel bir çalışma alanı olarak nöroonkolojinin gelişimi, merkezi sinir sisteminin çoğu tümörlerine malignite kriteri uygulamada karşılaşılan zorluklar üzerine temellenmiştir. Tümörün lokalizasyonu, hastanın yaşam süresini belirlemede herhangi bir histolojik özellikten daha fazla önemli olabilir. Beyin ve omuriliğin en malign primer tümörleri, sistemik kanserlerin en yaygın klinik özelliklerinden olan metastatik yayılım veya kaşeksi bulgusu olmaksızın lokal etkileri ile ölümcül olmaktadır. AA ve GBM, klinik davranışları genel anlamda kanser olarak kabul edilemeyecek derecede kendine özgü olmasına rağmen, bu tümörler yukarıda belirtilen kritere göre malign tümörlerdir (13).

MA'ların ne zaman ve ne kadar sürede "tedavi edileceğini" bilmek güç olup, "tedavi" kelimesinin bu hastalığa yakalanan hastalara ve ailelere söylenmesinden kaçınılması gerekir. Yakın zamana kadar, ortalama yaşam sürelerinin 12 ay civarında olduğu konusunda bir konsensus olmasına karşın, bazı serilerde glioblastoma için 3 yıllık yaşam süresi oranı % 3 olarak bildirilirken (46), aynı seride beş yıl kadar uzun yaşayan olgu olmadığına dikkat çekilmiştir. Ancak olgu sunumu olarak bildirilen birkaç hasta, tedavi yoğunluğuna sekonder gelişen ciddi defisitlerine rağmen histolojik teşhis sonrası 10 yıl veya daha fazla süre yaşayabilmişlerdir (13).

Düşük dereceli türdeşlerinden farklı olarak MA, bazen orijinal yerindeki bir bölgede, çoğunlukla da çok daha geniş bir alanda her zaman için nüks eder. Tümörlerin % 10 u kortikal yüzeye ulaşırken, subaraknoid aralık ile Virchow-Robin

mesafeleri içine yayılma nadir olmayan yayılma şekilleridir. Subependimal yayılım, gerçekte yoğun tedavi sonrası yetişkin hastalarda görülen nüksün istenmeyen bir biçimi olup genellikle nöroradyolojik tanı sonrası kısa yaşam süresine işaret eder. En çok rastlanan yayılma biçimi, derin beyaz tabaka sinirleri boyunca özellikle korpus kallozumadır. Bu şekilde astrositik tümörler, korpus kallozumun rostrumu ya da splenyumu aracılığıyla bir hemisiferden diğerine (kelebek glioma) geçebilir (47).

Radyografik kriterlere göre çok merkezli olduğuna inanılan tümörlerin olgulardan elde edilen patolojik kesitleri dikkatle incelendiğinde, genellikle ipsilateral hemisferin bir kutbundan diğerine derin beyaz cevher yoluyla geçtiği tespit edilmiştir (47). Bu yayılma biçimleri, klasik histopatoloji kitaplarında resimler ile gösterilmiş ve hayvanlarda deneysel tümörler kullanılarak tekrarlanmıştır (47). Tümöre ait malign hücreler, tümörün kenarından birkaç cm ötesine kadar uzanırken bu mesafenin 3-4 cm'i bulabileceği de bildirilmiştir (26, 28). Bu nedenle MA'ların lokalize veya bölgesel bir hastalık olarak değerlendirilmesi her zaman için tartışma konusu olmuştur. Bu bulgu, bu lezyonların tedavisinde yeniden operasyon, hipertermi, interstisyel brakiterapi gibi agresif uygulamaları desteklemede kullanılmıştır. Konvansiyonel radyasyon sonrası gliomaların %90'dan fazlasının orijinal tümör bölgesinde tekrarladığının gösterilmesi (48), ameliyat sonrası eksternal radyasyon tedavisinde kullanım için daha ufak tedavi sahalarının benimsenmesine neden olmuştur. 42 hastalık bir çalışma serisinde fokal beyin ışınlaması; tümör marjının 2 cm dışındaki bir bölge ile kısıtlandığında, tüm nüksler orijinal lezyonun 2 cm. içinde gerçekleşmiştir (49) .

MA'nın intraaksiyal metastatik yayılımı nadir görülen yayılım şekli olup tüm olgular içinde % 5'ten az görülür. Supratentoryal glioblastomalı 600 vakada beyin sapı ve spinal kord metastazı sadece 11 hastada görülmüştür (50). İntrakraniyal hastalığın teşhisi ile metastaz teşhisi arasındaki ortalama süre, bu hasta grubunda 14.1 aydır. Bu bulgular, MA'lı hastaların ortalama yaşam süreleri göz önüne alındığında, bu hastalığın seyrinde görülen klinik metastazın nisbeten geç belirlediği kanısı ile çoğu hastanın bu komplikasyonu geliştirecek kadar uzun yaşamadığı fikrini desteklemektedir (50). Metastatik yayılmanın her zamanki güzergahı, serebrospinal sıvı yoluylaadır. Son klinik dönemde hastalar, ayaklarının düşmesinden ve drop metastazın neden olduğu ağrıdan şikayet ederler. Hastalığın omuriliği içine almasına ilişkin klinik sıklık o kadar düşüktür ki, medulloblastoma tedavisinde uygulanan profilaktik kraniyospinal ışınlama bu olgularda göz ardı edilmektedir. Bununla

birlikte, otopsideki meningeal gliomatozis sıklığı %21'lere varacak kadar yüksek bulunabilmektedir (51). İç organlara yayılma çok daha nadirdir. Ancak, gliablastoma akciğerlere, plevraya, lenf nodüllerine, kemik iliğine ve karaciğere yayılabilir. Ekstranöral metastazın, nöroektodermal tümörlü hastaların % 0.4-0.5 inde bildirilmiştir (52, 53).

2.8. Tedavi Planı

2.8.1. Cerrahi rezeksiyon

MA'lı hastaların cerrahi tedavisinde, uygulanan rezeksiyonun genişliği hakkında halen fikir birliği yoktur. Cerrahi tedavideki en önemli amaçlar doğru histopatolojik tanıya varmayı sağlayacak yeterli doku örneğinin alınması ve tümör kitlesinin sebep olduğu artan Kafa İçi Basınç Artışının (KİBA) azaltılması ve KİBA'nın normal sınırlara getirilerek bozulmuş nörolojik fonksiyonların geri kazandırılması şeklinde özetlemek mümkündür (24, 54).

Cerrahi rezeksiyon, gross total, subtotal, kısmi rezeksiyon ve biopsi şeklinde sınıflandırılır. Rezeksiyon genişliğini operasyonu yapan cerrahın görüşüne bağlı subjektiflikten kurtarmak için, yapılan çalışmalarda postoperatif nöroradyolojik değerlendirmenin önemi gösterilmiştir (24, 55). Beyin cerrahlarının büyük bir kısmı, tümörün olabildiğince tamamının çıkartılmasını tavsiye eder (56, 57). Sadece cerrahi operasyon görmüş ve gördükleri bu operasyonlar basit biyopsi, sınırlı eksizyon veya radikal rezeksiyon olarak sınıflandırılan literatürdeki 600 den fazla hastadan geriye dönük veri elde edilebilir (58). Veriler, yaşam süresinin uzunluğu ile cerrahi rezeksiyon derecesi arasında genel bir ilişki olduğunu göstermektedir. Bazı yazarlar ise, cerrahi müdahalenin hastaların hayatta kalış süresine katkıda bulunmadığına inanmaktadırlar (54, 59). Bu konudaki tartışmaların temelinde belki de, çıkarılan tümör kitlesinin ölçüsüne ilişkin objektif bir değer olmaması yatmaktadır (60, 61). Çalışmaların çoğunda rezeksiyon derecesinin belirlenmesinde, cerrah izlenimleri temel alınmıştır (1, 54, 62). Bununla beraber, olguların çoğunda cerrahi izlenimlerin nöroradyolojik tetkikler ile uyuşmadığı gösterilmiştir (54, 55). Tümör rezeksiyonunu belirlemek için görüntüleme tekniklerinin kullanıldığı çalışmalarda bile, farklı görüntüleme teknikleri, tümör kitlesini belirleyen farklı yöntemler ve operasyon sonrası görüntüleme zamanındaki farklılıklar, sonuçların farklı yorumlanabilmesine neden olabilmektedir (55, 56, 63, 64).

Klinik uygulamalarda tümör rezeksiyonunun değerlendirilmesi, hemen hemen tamamen beyin cerrahının ameliyat esnasındaki izlenimlerine göre yapılagelmiştir. Cairncross ve arkadaşları (65) ile Jeffries (66), ameliyat sonrası erken dönemde BT de görülebilen belirginleşmelerin rezidü gliomaya işaret ettiğine dikkat çekmişlerdir.

Geniş kapsamlı rezeksiyon, basit biyopsiye göre hastaya çeşitli teorik ve pratik üstünlükler sunar. Mekanik kitle etkisinin ortadan kaldırılması nörolojik fonksiyonların korunmasına ilave olarak; RT ve KT'e potansiyel olarak direnç gösteren geniş miktardaki tümör hücrelerinin ortadan kaldırılmasında bilinen en hızlı ve etkili yöntemidir. Tümör kitlesinin merkezi, zayıf kanlanma ve düşük oksijen basıncı nedeni ile, hücrelerin metabolik ve kinetik bakımdan en hareketsiz olduğu yerdir ve böyle bir ortamdaki tümör hücrelerini etkileyecek en etkin, en güvenli yöntem cerrahidir. Tümördeki hücrelerin yoğunluğunun azaltılması, popülasyon basıncını düşürerek geride kalan tümör hücre kinetiğini değiştirebilir. Böylece döngüsel olmayan hücrelerin aktif bölünme girişini indükleyerek RT ve KT'e olan hassasiyetlerini artırır (67).

Stereotaktik biopsi, özellikle nörolojik olarak zarar görmemiş yaşlı hastalardaki derinde ya da kritik lokalizasyonda bulunan ve iyi tanımlanmamış lezyonlar için uygundur. Bu tümörlerin çoğu, beyin sapı, bazal ganglion, ve talamusda lokalize olsa bile, stereotaktik biyopsinin intraserabral hematoma (İSH) ve ölüm oranı şaşırtıcı derecede düşüktür (68). Stereotaktik yöntemlerin en önemli komplikasyonu İSH'dir. Bu ise, tüm ameliyat sonrası BT taramalarında %3'ten az görülür ve tüm hastalarda % 1'den daha az bir klinik öneme sahiptir (13).

Nüks nedeniyle yeniden ameliyata alma, her zaman diğer tedavi seçenekleri çerçevesinde kullanılmalıdır. Çünkü cerrahi tek başına, hastaların yaşam süresine sadece 3 aylık bir katkı sağlayabilir. Ayrıca cerrahi, kontrastlı taramalarla görülemeyen ameliyat sahası dışında yerleşmiş tümör hücreleri üzerinde herhangi bir etkiye de sahip değildir (13).

BT ve MR gibi modern nöroradyolojik görüntüleme yöntemleri halen vazgeçilmez bir tanısal araç olmalarına karşın, MA nükslerinin tümör kitlesinin kalıntılarından ya da komşu beyin bölgesi içindeki infiltrate tümör hücrelerinin mikroskopik parçalarından köken alıp almadığı sorusunun yanıtı henüz verilebilmiş değildir (55).

MA lokal bir hastalık olmadığından radyolojik olarak kontrast tutan tümörün solid bölümü cerrahi olarak çıkartıldıktan sonra tedavi RT ve KT ile desteklenmelidir (26, 28).

2.8.2. Radyoterapi

Pek çok geriye dönük çalışma ve kontrollü klinik denemelerle gösterildiği gibi, cerrahi sonrası RT hala MA tedavisinde en etkili yöntemdir (46). İyonize edici radyasyonun temel hücresel etkisi, elektronlar ve serbest radikaller ile DNA sarmalına (helix) verilen zarardan oluşmaktadır (69). Serbest radikaller, X ve gama ışınlarının suyla etkileşimi yoluyla ya da biyolojik moleküllerde yörüngelerinden atılan hızlı elektronlar yoluyla meydana getirilir.

Radyasyonun DNA üzerindeki etkisi; tek ya da çift sarmal kırığı oluşturmasıdır ki; bunların bazıları endojen sülfhidril bileşimlerin onarıcı faaliyetiyle tamir edilebilir ya da korunabilir. Tümör hücrelerine verilebilecek kalıcı zarar, peroksit üretimine ve oksijenin varlığına bağlıdır. Bu nedenle oksijen basıncı düştüğünde, mevcut oksijenle rekabet etmede sülfhidrilli radyo-koruma daha etkilidir. Bu konuda yapılan çalışmalar malign beyin tümörlerinde, onu kuşatan kortekse göre önemli derecede düşük oksijen basıncı varlığını doğrulamaktadır ki bu bulgu, bu neoplazmaların radyoterapiye kısmen de olsa direnç nedenlerinden birisidir (70). Hemen hemen tüm biyolojik sistemlerin iyonlaştırıcı radyasyona karşı hassasiyeti, oksijen yokluğunda yaklaşık olarak 3 kat azalmaktadır (13).

MA'lı hastaların teşhisten sonraki 12 aydan 2. yıla kadar uzayan yaşam süresi, tamamen radyasyon kullanımına bağlıdır (46). Bu noktada hastanın yaşamı, 70 Gray (Gy)'ye ulaşana kadar kullanılan toplam radyasyon dozuyla da bağlantılıdır. Radyasyon tedavisi görmeyen olgular arasında 1 yıl hayatta kalan hasta yoktur (71). Geniş rezeksiyon uygulanan 1561 olgunun analizinde cerrahiye ilave olarak RT uygulanan olgularda ortalama yaşam süresi 9.3 ay bulunurken sadece rezeksiyon uygulanan olgularda ortalama yaşam süresinin 4 ay olduğu tespit edilmiştir (46).

RT'ye bağlı toksisiteyi (radyonekroz) önlemek için RT'nin tümörün belirgin sınırlarına yakın bölgeye kısıtlanarak ve bölünmüş günlük dozlar şeklinde verilmesi şeklindeki uygulamalar, tüm beyni içine alan uygulamalara tercih edilmektedir. Günümüzde tüm beyin ışınlamasının, belirlenmiş sınırlar içinde yapılan bölgesel

radasyon tedavisine göre yaşam süresine olumlu bir katkıda bulunduğunu gösteren hiçbir bulgu yoktur (13).

2.8.3. İnterstisyel brakiterapi

Bu yöntem, yüksek doz radyasyonun tümörü kuşatan beyni devre dışı bırakarak hedefe gönderilmesini amaç edinmiştir. Birkaç günlük seanslar boyunca saatte 40-100 rad'lık sürekli düşük dozlarla uygulanan radyasyon; tümör dokusunun tekrar oksijen kazanmasına imkan vermekte ve tedavi esnasında daha çok hücrenin aktif kısma girmesini sağlamaktadır. 500-7500 rad (cGy) aralığındaki normal toplam doz; tümör kenarına ya da onun 5-15 mm ötesindeki noktaya gönderilir. Bu teknik; yeni teşhis konulan hastalarda 4500 rad'lık bölgesel dış radyasyon sonrası fokal artış vermek amacıyla ileride kullanılabilir ya da bu teknik nüks esnasında kurtarma tedavisi olarak kullanılabilir (13). Iyot 125 (125 I) implant edilmiş malign astrositomalı 95 hasta üzerindeki bir çalışmada, nüks tanısının konulmasından itibaren 3. derece tümörlerde 81 hafta, 4. derece tümörlerde ise 54 hafta ortalama yaşam süresi elde edilmiştir (72).

Ancak brakiterapi verilecek olguların uygun seçilmesi gerekir, tüm olguların sadece % 20-30'u implantasyona uygun bulunmuştur (13). Brakiterapi adayları, yoğun bakım ünitesinde kendi bakımına yardım edebilecek derecede oldukça iyi bir performans durumuna sahip olmalıdır. Tek odaklı olması gereken bu tümörlerin, en büyük çapı 5 cm'den az olmalı ve nisbeten birkaç kateterle implantasyon yapılmasına imkan vermelidir. Bu tümörlerin hiçbiri önemli nöral ya da vasküler yapıların yakınında olmamalı ya da vital alanlarda yer almamalıdır (73). Eldeki ilk veriler, 3. derece hastalar arasında iyi bir tepki olduğunu göstermiş, ancak GBM hastalarının yaşam süresinde net bir düzelme göstermemiştir (74). GBM'li hastaların çoğunda, tedavi bölgesinin kenarında bazen de çok uzağında beliren nüksler nedeniyle brakiterapi başarısız kalmıştır (13). Bir bakıma brakiterapinin büyük avantajı, aynı zamanda onun en büyük kısıtlılığıdır; yani sadece tedavi bölgesiyle kısıtlanmış bir tedavi etkisidir. Böyle bir durumda tedavi edilen yerin hemen dışına yayılan pek çok tümör hücresi hesaba katılmamaktadır.

İnterstisyel radyasyonun etkinliğini daha çok artırmak amacıyla bu uygulamayı kemoterapi ya da interstisyel hipertermi ile kombine ederek alternatif tedavi yöntemleri araştırılmaktadır. Hipertermi, zayıf oksijenli, zayıf vaskülariteli, radyasyona kalıtsal olarak dirençli döngüsüz (non-cycling) doku türleri üzerinde doğrudan hücre öldürücü etkiye sahiptir (13). Hayvan ve insan glioma hücre dizileri

üzerinde yapılan “in vitro” çalışmalar, radyasyon ve hipertermi kombinasyonunun diğer tür kombine tedavilere göre daha etkin olduğunu göstermiştir. Bu tedaviye Carmustin (BCNU) ya da platinyum ilave edilmesi, hücreleri yok etmede sadece çok az bir artış sağlar (75).

Brakiterapi konusunda yeni bir yaklaşım da, cerrahi kavite içine bir balon kateteri sisteminin implante edildiği “GliaSite Radyasyon Terapi Sistemidir”. Bu sistem, cerrahi kavite içine yerleştirilen bir rezervuar ve subkutan bir port aracılığıyla düşük doz radyasyonun iletildiği iyod-125’e eşdeğer (Iotrex [sodium 3-(125I)-iodo-4-hydroxybenzenesulfonate]) sıvı solüsyondan oluşmaktadır (76). Bu yaklaşımın nüks malign gliomalı hastalarda uygulanabilir ve güvenli olduğu gösterilmiş olmasına rağmen; yeterli sayıda geniş-ölçekli, randomize klinik veri olmaması, tedavi sırasında hastanın izole edilmesinin yarattığı sıkıntı ve tedavi tamamlandıktan sonra takılan sistemin yeniden cerrahiyle çıkarılması zorunluluğu gibi nedenlerden dolayı bu sistem henüz yeni yeni yaygınlaşmaya başlanmıştır.

2.8.4. Gamma bıçağı (radyocerrahi)

MA’larda prognoz, cerrahi tedavi, RT ve KT’deki gelişmelere rağmen hala kötüdür. Lokal nüksü önlemek veya geciktirmek ve yaşam sürelerini artırmak için değişik stratejiler denenmiştir. Primer MA’ların tedavisi cerrahi rezeksiyonu takiben RT’dir. Ancak nüks görülen olgularda ek RT radyonekroz riski nedeni ile önerilmez. San Francisco California Üniversitesi Tıp Merkezi’nde (UCSF) nüks eden MA’lı olgular değişik RT seçenekleri ile tedavi edilmişlerdir. Bu seçenekler: geçici radyoaktif implant kullanımı, geçici radyoaktif implanta ilave hipertermi, kalıcı radyoaktif implantlar, lineer hızlandırılmış radyocerrahi (LINAC) ve gamma bıçağıdır (77).

UCSF’de 1996-1999 yılları arasında 26 rekürren MA’lı (12 tanesi 3. derece, 14 tanesi 4. derece) olguya gama bıçağı uygulaması yapılmıştır. İlk tedavi sonrası dökümanlar incelenmiş ve tümör hacmindeki \geq %25’lik artışlar rekürrens olarak kabul edilmişlerdir. Olgulara eş zamanlı olarak tümör büyümesini ve bölgesel invazyonunu sınırlandırabilen ve tümörün neovaskülarizasyonunu inhibe edebilen bir molekül olan marimastat (matriks metalloproteinaz inhibitörü-MMPI) 2X10 mg dozunda verilmiştir (78). Çalışmaya alınan 18 yaşından büyük ve Karnofsky performans skoru (KPS) \geq 70 olan hastaların onayları alındıktan sonra radyocerrahi için standart kriterler de göz önünde tutulmuş; tek odaklı, supratentorial lokalizasyonlu, tümör hacminin maksimum 3 cm olduğu olgular çalışmaya alınırken

hamile olanlar, emzirenler, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olanlar ile lökosit sayısı $<2500/\text{mm}^3$, hemoglobin $<10 \text{ g}/100 \text{ ml}$, trombosit sayısı $<100.000/\text{mm}^3$ olan hastalar çalışma dışında tutulmuşlardır. Tedavi grubundaki 26 olguya stereotaksik çerçeve eşliğinde lezyon merkezine 15 Gy, lezyon çevresine 7.5 Gy hedef içerisine en fazla 50 Gy verilmiştir.

Kontrol grubundaki MA'lı 54 olguya (15 tanesi 3. derece, 39 tanesi ise 4. derece) ise sadece radyocerrahi uygulanmış. Tedavi grubunda radyocerrahi sonrası lokal nüks için gereken ortanca süreler 3. ve 4. derece tümörler için sırasıyla 31 hafta ve 15 hafta olarak bulunurken, aynı grupta ortanca yaşam süreleri 3. ve 4. derece MA'lar için sırasıyla 68 ve 38 hafta olarak tespit edilmiş. Sadece radyocerrahi uygulanan 54 olguluk kontrol grubunda ise 3. ve 4. derece MA'lar için ortanca yaşam süreleri sırasıyla 59 hafta ve 44 hafta olarak tespit edilmiştir. Marimastat ve radyocerrahinin kombine edilmesi nüks eden 3. derece MA'larda az bir sağ kalım avantajı sağlarken 4. derece MA'larda sağ kalım üzerine etkisiz olarak bulunmuştur (77).

Larson ve arkadaşları (79) radyocerrahi sonrası iyi sonuçların elde edilmesine katkıda bulunan prognostik kriterlerin hastanın yaşının genç olması, yüksek KPS'li hastalar, tümör hacminin küçük olması ve tek odaklı tümörler olduğunu belirtmişlerdir. Bu kriterleri taşıyan 3. derece tümörlerin 2 yıllık yaşam oranı %61 iken 4. derece tümörlerde bu oran %34 olarak hesaplanmıştır. Bu kriterleri taşımayan 3. derece tümörlerin 2 yıllık yaşam oranı %36, 4. derece tümörlerde %12 olarak tespit edilmiştir. Hall (80) radyocerrahi sonrası yaklaşık yaşam süresini 3. derece tümörlerde 11.8 ay, 4. derece tümörlerde ise 7.5 ay olarak bulmuşlar. Shrieve (81) ise glioblastomada radyocerrahi sonrası ortanca yaşam süresini 10.2 ay olarak bulmuştur. Nwokedi (82) ise 82 GBM'li hastayı kapsayan çalışmasında cerrahi rezeksiyon sonrası sadece RT verilen grup ile RT+Gama bıçağı (radyocerrahi) ile tedavi edilen grubun yaşam süreleri analiz etmişlerdir. RT'ye ilave olarak radyocerrahi uygulanmasının ortalama yaşam süresini 13 aydan 25 aya kadar uzattığını tespit etmişlerdir.

Stereotaktik radyocerrahi gibi son derece gelişmiş yaklaşımlara rağmen, hastaların yaşam kalitesi veya yaşam süresi iyileştirilememiştir (83). Bunun 2 temel nedeni vardır: GBM'in infiltratif doğası ve radyoterapi ile kemoterapiye dirençli kanser hücrelerinin varlığı. 2. neden, orijinal tümör içindeki dirençli hücre klonlarının rahat bir biçimde büyüyerek tedaviye duyarlı hücrelerin yerini almasına

ya da tedaviye dirençli yeni mutant hücre klonlarının belirmesine bağlı olabilir. Bu olgunun nedeni, gerek iyonlaştırıcı radyasyonla gerekse antineoplastik ilaçlarla indüklenen malign glial hücrelerin yüksek mutagenез oranı olabilir (84, 85).

Rekürren MA'lı olgularda uygulanan radyocerrahi sonuçları ümit verici olsa da radyocerrahinin yaşam süreleri üzerine etkisi ile ilgili kontrollü daha geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.8.5. Kemoterapi

1970'lerin başlarında kemoterapinin, MA'lı hastaların kısa yaşam sürelerine çözüm getirebileceği ümit edilmesine karşın daha sonra yapılan çalışmalarda beklenen etki maalesef gözlenememiştir (13). MA'ların aşırı yapısal heterojenitesi, bu tümörlerin ilaçlara karşı olan kalıtsal direncinin sadece bir yönüdür. Bazı tümör hücreleri, bir ilaca maruz kaldıktan sonra tek bir ajan dışında diğer ajanlardan korunma imkanı sağlayan "Multidrug Direnç Geni"ne (MDR) eşlik eden p-glukoprotein aktivasyonu yoluyla Deoksi Ribonükleik Asit (DNA) onaran enzimleri ve diğer faktörleri hazırlama/işleme kapasitesi kazanabilmektedir (86). Tümöre ulaşma ve ilaca karşı direncin oluşması gibi sorunların üstesinden, ilacın dozunun yükseltilmesiyle gelinebilir. Ancak bu, nörotoksisite riskini de artıracaktır. Nörotoksisite sinir sisteminde başarılı bir kemoterapi için önemli bir kısıtlılıktır (27).

Antikanserojen tedavide en çok karşılaşılan zorluk, önceleri tedaviye duyarlı olan tümör hücrelerinde bile sonradan edinsel kemorezistansın gelişmesidir (87, 88). Kemoterapiye karşı hücre direnci gelişmesi, ya edinsel rezistans geliştiren mutant hücre klonlarının belirmesine ya da tedaviye dirençli tümör hücrelerinin canlılıklarını devam ettirip büyümelerine bağlı olabilir (89, 90). Malign neoplazmalarda hücre mutasyonu yaygındır ve bu özellik, kemoterapi sırasında daha da hız kazanır (2, 91, 92).

Cerrahi rezeksiyon sonrası RT ve KT uygulanan 4. derece tümörlü hastaların ortalama yaşam süresi, cerrahi sonrası yalnız radyasyon tedavisi gören hastalardaki 9.25 ayla karşılaştırıldığında sadece 10 aydır (46). Ancak, ölçülebilir uzun süreli yaşam süresi oranının sadece BCNU grubunda olduğu görülür. BCNU kullanmayan grupta ise hemen hemen hiç uzun süre hayatta kalan hasta yoktur (13).

BCNU, serebral sirkülasyonda 1. ya da 2. geçiş sırasında hücre membranından çabucak geçen lipofilik, non-polar, düşük moleküler ağırlıklı bir maddedir. BCNU'nun klinik etkinliği, ilacın verilmesi ya da tümöre girişine ilişkin bir sorunun ötesinde tümörün ilaca karşı olan kalıtsal ilaç direnci ve tümöre komşu

nöral dokunun ilacın etkilerine karşı duyarlılığı nedeniyle daha da kısıtlanır. Bu ilaca karşı yanıtı artırmak için, sistemik yükseltilmiş doz kullanımı ve otolog kemik iliği kurtarımı ya da intrakarotid infüzyon gibi teşebbüsler, çoğu kez başarısızlıkla sonuçlanmıştır ve önemli derecede toksisiteye neden olmuştur (93).

Nitrozürenin intratümöral olarak verilmesi, nörotoksisiteyi azaltabilir ancak bu tekniğin tümörün kalıtsal direncinin üstesinden gelip gelemeyeceği kesin değildir (94).

BCNU'nun; radyasyon sırasında tümörü küçülen ya da aynı kalan genç hastaların destekleyici tedavisinde seçilecek ilk ilaç olarak değerlendirilmesine şimdilik devam edilmelidir. BCNU'nun normal başlangıç dozu, 1-3 günde intravenöz olarak verilen 80-100 mg/m² dir. Tedavi; genellikle 4-5. haftada gözlenen düşük beyaz kan hücresi sayımı ve trombositopeninin giderilmesinin ardından her 8-10 haftada bir tekrarlanır. Eğer hastada kötüleşme görülürse sadece 1 seans sonrası bile BCNU durdurulmalı ve diğer bir kimyasal ajanın verilmesi düşünülmelidir.

Chang (95) randomize çalışmasında cerrahi rezeksiyon ve RT'e BCNU'nun eklenmesinin, 40-60 yaş grubu hastalar arasında artan yaşam süresi ile birlikte olduğunu belirtmiştir.

Yaşlı hastalarda BCNU tedavisine alternatif bir tedavinin düşünülmesine gereksinim vardır. Çünkü, yaşlı populasyonda BCNU kullanımının faydalı olduğunu gösteren az bulgu vardır. Nüks tümörlü 50 yaş üzerindeki hastalara tekrar ameliyat ve interstisyel brakiterapi önerilmelidir. Ancak bunun için bu hastalarda lezyonun uygun büyüklük ve konumda olması gerekir (13). Çoğu yaşlı hastada diğer alternatifler düşünülüp hastalar tarafından kabul edilmediğinde; fiziki ve sosyal sınırlamalar, prokarbazin ya da Lamustine (CCNU) gibi oral ajanların kullanımını tercih edilebilir bir seçenek haline getirmektedir. Prokarbazinin normal dozu her 28 günde bir 150 mg/m² dir. AA'lı bazı hastalarda; prokarbazin-CCNU-vinkristin (=PCV) kombinasyonu, sadece BCNU nun tek başına yaptığından çok daha fazlasını yapmaktadır (13). GBM'den ziyade AA'lı hastalar, brakiterapi ya da polikemoterapi gibi farklı terapilere daha iyi yanıt verebilmektedir (96).

MA'lı olguların kemoterapötik ajanlara olan cevabındaki direnç ve ilaçlara bağlı gelişen komplikasyonlar tedaviyi sınırlandıran en önemli faktörlerdir. Bu yüzden birçok merkezde farklı kemoterapötik ajanlar ile MA'lı olguların yaşam süreleri uzatılmaya çalışılmaktadır (13).

2.8.6. Diğer tedaviler (Mutajenite)

2.8.6.1. Temozolomid

Temozolomid (TMZ), özellikle malign gliomaya karşı 1980'lerin sonundan beri etkili bir tedavi olarak geliştirilmeye çalışılmaktadır.

Temozolomid, imidazotetrazin sınıfına mensup oral olarak uygulanan alkile edici bir ajandır. Süratle ve tam olarak absorbe olur. Vücut pH'ında spontan olarak aktif metabolit 5-(3-metiltriazin-1-yl)-imidazole-4-karboksamid'e hidrolize olur. Ayrıca % 20 ile 40 arasında bir konsantrasyonla kan beyin bariyerinden geçer (97, 98).

Rekürrent hastalığın tedavisinde tek ajan olarak 5 gün boyunca 150-200 mg/m²/gün kullanılması kararlaştırılmıştır (97, 99). Yeni teşhis edilen GBM'de ise radyoterapi ile birlikte (hafta sonları dahil) en fazla 45 gün 75 mg/m² olarak uygulanır (100, 101).

DNA onarıcı protein MGMT'ye (O⁶-metilguanin-DNA-metiltransferaz) normal dokularda her zaman rastlanılır. Bu enzim, genom bütünlüğünün idamesinde çok önemli bir yere sahiptir (102,103). MGMT geni, kromozom 10q26'da lokalizedir ve guanin'in O⁶ pozisyonundaki alkil gruplarını kaldıran DNA onarıcı proteini şifreler. DNA restorasyonu, hücre içinde yeniden sentezlenmesi gereken MGMT'yi tüketir. Tümörde aşırı MGMT ekspresyonu, alkilleyici ajanla yapılan tedaviye gösterilen dirençle ilişkilendirilmiştir (103, 104). Guanin'in O⁶ pozisyonunun TMZ ile indüklenen metilasyonu, sitotoksik yanıtı tetikleyen biyolojik açıdan önemli etkilerden birine neden olur. Bu durum, düzelmediği takdirde hücre ölümüne kadar gidebilir (105).

MGMT geninin promoter metilasyonla inaktivasyonu, DNA onarıcı etkinliği azaltır. Bu olgu, alkile edici ajanlar kullanılarak tedavi edilen GBM'li hastalarda daha uzun toplam yaşam süresiyle ilişkilendirilmiştir (106, 107).

İlk Faz I çalışma sonuçları; TMZ'nin % 100 oral biyoyararlılığa, iyi bir tolere edilebilirliğe ve uygun bir güvenlik profiline sahip olduğunu göstermiştir (108). TMZ'nin 49 güne kadar sürekli uygulanması, Faz I çalışma ile değerlendirilmiştir (100,101). Bu çalışmada myelosupresyon ve özellikle trombositopeni, doz sınırlayıcı bulunmuştur. Radyoterapi sırasında TMZ'nin her gün sürekli olarak uygulanması, bir Faz II ve bir randomize Faz III çalışma ile araştırılmıştır (101, 109). Genel olarak ilaca tolerans mükemmel bulunmuş, ancak TMZ+radyoterapi alan hastaların % 9'unda hafif ve modere yorgunluk rapor edilmiştir. Bu oran, sadece radyoterapi

gören hastalarda % 6'dır (109, 110). Sürekli düşük doz TMZ tedavisi gören hastaların sadece küçük bir bölümünde antiemetik profilaksiye ihtiyaç duyulmuştur. Bununla birlikte hastalarda ciddi lenfopeni nedeniyle fırsatçı enfeksiyonlar gözlenmiş ve muhtemelen eşzamanlı kortikosteroid tedavisi bu durumu daha da kötüleştirmiştir.

Stupp ve arkadaşlarının raporları (111, 112) ve son zamanlarda yayınlanmış randomize Avrupa-Kanada ortak araştırması, GBM'in tedavi algoritmasını esaslı bir biçimde değiştirmiştir. Bu çalışmalar, GBM'li hastaların tedavisinde bariz bir biçimde TMZ'in önemine işaret etmektedir. Buna göre TMZ alan hastaların ortalama yaşam süreleri ile 2 yıllık sağ kalım oranları, TMZ almayan hastalardaki süre ve oranlardan daha iyidir (Ortalama yaşam beklentisi 12 aya karşı 14,6 ay; 2 yıllık sağ kalım oranı % 10'a karşı % 27). Netice itibarıyla radyoterapi ile birlikte uygulanan TMZ'in, yeni teşhis konulan GBM'li hastalar için yeni bir tedavi standardı olmuştur.

2.8.6.2. Kinakrin ve Klorokin

Kinakrin, insanlar üzerinde artık neredeyse hiç kullanılmayan antimalaryal bir ilaçtır. Bununla birlikte önemli intraselüler etkileri nedeniyle deneysel biyolojide çokça kullanılmaktadır (113). Kinakrin, bakterilerde ve ökaryotik hücrelerde en güçlü antimitotik ajanlardan biridir. Bu bileşim, lösemi hücrelerinde dirençli klonların belirmesini engelleyerek mutasyon sıklığını azaltır ve böylece neoplastik hücreleri kemoterapiye daha hassas hale getirir (114, 115).

C6 glioma hücre kültürleri ve C6 sıçan malign gliomasıyla ilgili deneysel çalışmada güçlü antimitotik özelliklere sahip antimalaryal bir ilaç olan kinakrinin, düzenli ve kronik olarak uygulandığında antineoplastik karmustine bağlı sitotoksik etkiyi artırmadığı (sabit tuttuğunu) gösterilmiştir (116). Deneysel malign gliomada karmustin tedavisinin antimalaryal kinakrinle optimize edilmesi, kinakrinin antineoplastik özellikleri olmadığı için ancak onun güçlü antimitotik etkisine bağlanabilir (117).

Kinakrin, DNA'nın GC sekansından ziyade AT sekansına büyük bir çekim ile bağlanan bir ajandır (118). DNA insizyonunu ve tek iplikçiğin ayrılmasını inhibe eder. Bu nedenle kinakrin, mutant C6 klonlarının belirmesinden sorumlu primer DNA değişikliklerinin sayısını azaltmak suretiyle karmustine direnci önleyebilir. Ayrıca kinakrin, vinkristinin dışarı doğru hücre taşımalarını önleyerek bu ilaçla terapeütik bir sinerji de gösterir (119). Kinakrinin sinerjik etkisini açıklayan diğer olası mekanizmalar, karmustinin indüklediği apoptoz artışı (120) veya kinakrinin

aracılık ettiği O⁶-alkil-guanin-DNA-alkiltransferaz indüksiyonunun inhibisyonudur (121).

Klorokin de, kinakrin gibi antimalaryal antimitojenik bir bileşimdir. Klorokin kinakrinle kimyasal ve farmakolojik açıdan büyük benzerlik göstermesi, iyi bir toksikolojik profile sahip olması, ticari açıdan kolay elde edilmesi ve bazı otoimmün hastalıklar ile sıtma tedavisinde son 20-30 yıldır kullanıldığı için kliniğinin iyi bilinmesidir (4).

Kanser hücreleri gibi yüksek mitotik orana sahip hücrelerde klorokin ve kinakrin antimitojeniktir (115, 122). Bununla birlikte bu ajanlar, sitotoksik ve antimitotik değildir ve önemli bir antineoplastik etkileri de yoktur (117). Sıçanlarda malign gliomada veya glioma hücre kültürlerinde bu maddelerin karmustinin antineoplastik etkisini artırdığını ve malign glioma hücrelerinin kemoterapiye olan duyarlılıklarının devamlılığını sağladığı gösterilmiş (116).

Klorokin, sitotoksik bir ajan değildir, antikanserojen bir etkisi de yoktur. GBM'in tedavisindeki etki mekanizması, ya konvansiyonel tedavinin indüklediği sitotoksite artışıyla ya da neoplastik hücrelerde mutagenitenin korunmasıyla ilgilidir. Böylece dirençli hücre klonlarının belirmesini inhibe ederek kemoterapiye ve radyoterapiye olan duyarlılığı devam ettirir.

İyi bilinen antiparazitik etkisine rağmen klorokin, selüler fonksiyon çalışmaları için deneysel biyolojide yaygın olarak kullanılan isabetli bir intraselüler etkiye sahiptir (122). İmmün sistemi modüle edici diğer etkilerinin yanısıra klorokinin sağladığı (fosfolipaz A₂'ye ileri derecede bağımlı) tümör nekroz faktör- α inhibisyonu, klinik tıpta sistemik lupus eritematozus gibi kronik otoimmün bozukluklara sahip hastaları tedavi etmede yıllardır kullanılmaktadır (123).

Klorokin, hücre metabolizması içerisinde lizozomlara karşı yoğun bir çekim gösterir (lizomotropizm). Böylece fosfolipaz A₂, lizofosfolipid, aşılhidrolaz ve mono aşılglicerollipazı inhibe eder. Bu enzimler; fosfolipidlerden araşidonik asiti salgılar (124, 125). Sonuç, lizozomlarda proteolitik proseslerin inhibisyonu ve neoglikolipid metabolizmasının blokajıdır (126). Bu mekanizma aracılığıyla hücre içinde bazı molekülerin sinyalleri değiştirilir (127). Ayrıca klorokin, lizosomotropik özelliği dışında (128, 129) sıkı bir biçimde DNA'ya bağlanma özelliğine de sahiptir (130, 131). Klorokin, nükleik asitlerle direkt etkileşime sahiptir. Bu etkileşim, yavaş bir bağlanma sürecinin ardından hızlı bir elektrostatik çekimle başlar (132). Bu yoğun bağ, DNA'da yapısal kararsızlık meydana getirir. DNA üzerinde yoğun moleküler

etkinliğe sahip olmasına rağmen, klorokinin genotoksisitesinin minimal olması ilginçtir (133).

Ayrıca klorokin, bazı selüler fonksiyonlarda klorokinden daha etkin olduğu tespit edilen analogu (benzeri) kinakrin ile replase edilebilir (115, 116, 119, 123).

2.8.6.3. Protein kinaz C inhibitörü (Tamoksifen ve Hiperisin)

Yüksek maligniteye sahip tümör hücrelerinin, yaşamlarının devamı için çeşitli faktörleri aşırı salgılayarak hücre ölümünden kaçabildikleri bilinmektedir. Bu faktörler; antiapoptotik proteinler, onarıcı enzimler ya da intraselüler sinyal transdüksiyonu ile ilgili çeşitli protein kinazlardır (Örneğin Protein kinaz C ya da mitojenle aktiflenmiş protein kinazlar) (134, 135).

Yüksek Protein kinaz C (PKC) aktivitesi; tümör hücresi proliferasyonu ve hareketliliğiyle sıkı bir biçimde ilişkilidir (136, 137). PKC, antiapoptotik protein Bcl-2 ve DNA onarıcı enzim sentezini stimüle edici bir potansiyele sahiptir. Dolayısıyla PKC aktivitesi, hücrelerin hayatta kalmasını sağlar (138).

PKC etkinliğini inhibe ya da azaltmak amacıyla, PKC inhibitörleri kullanmanın GBM de hücre proliferasyonunda azalmaya ve apoptoza yol açtığını bulmuşlardır (137, 138). Ayrıca PKC inhibitörlerinin, GBM hücrelerinde topoizomeraz inhibitörünün (irinotekan) sitotoksik etkisini artırdığı bulunmuştur (136). O halde PKC inhibitörleri, GBM'de kemosensitif etkide bulunabilir ve diğer kemoterapik ilaçların etkinliklerini optimize edebilir.

PKC inhibisyonuyla tanınan 2 farklı ilaç tamoksifen ve hiperisin kullanılmıştır. Tamoksifen esas olarak meme kanserinin tedavisinde östrojen antagonisti olarak kullanılmasına rağmen, bu ilacın PKC dahil çeşitli selüler komponentlerin inhibisyonuyla ilgili başka fonksiyonlara da sahip olduğunu rapor etmişlerdir (139).

Hiperisin, "hypericum perforatum"da veya yaygın bilinen diğer adıyla Sarı Kantaron bitkisinde bulunan fotosensitif bir maddedir (140). Hiperisinin indüklediği tümör hücre ölümünün, moleküler düzeyde birkaç intraselüler sinyalleyici yolla ilgisi bulunduğu sanılmaktadır. Bu yollardan bazıları, PKC ve mitojenle aktiflenen protein kinaz p42/p44 inhibisyonudur (141). GBM hücre dizilimlerini araştıran birkaç grup, bu bileşimin güçlü antiglioma etkisi gösterdiğini ve GBM hücrelerinin motilite ve invazyonunu in vivo olarak inhibe ettiğini göstermişlerdir (142, 143).

2.8.6.4. İnterlökin-4 (İL-4) ve İnterlökin-13 (İL-13) Psödomonas Egzotoksinleri

Hücre yüzeyi reseptörlerinin sitotoksin ve immüntoksinlerle hedeflenmesi, beyin tümörlerinin tedavisinde yeni ufuklar açmıştır. Beyin tümörleri dahil çeşitli tümörlerden elde edilen hücrelerde interlökin reseptörlerinin (IL-4 ve IL-13) aşırı miktarda olduğu keşfedilmiştir.

İnsan solid tümör hücrelerinde IL-4, iki zincire (IL-4R α ve IL-13R α 1) bağlanmaktadır. IL-13, glioma hücreleri de dahil pek çok solid tümör hücresinde 3 zincire bağlanır (IL-4R α , IL-13R α 1 ve IL-13R α 2). IL-4R ve IL-13R'leri hedeflemek için IL-4 veya IL-13 ile psödomonas egzotoksinin (PE) mutant formundan oluşan ve kısaca IL4-PE ve IL13-PE olarak anılan rekombinant füzyon sitotoksinlerini üretmişlerdir. PE molekülü, P.Aeruginasa tarafından salgılanan patojenik bir proteindir.

IL-4PE'nin etkinliği, Rainow ve Heideke (144) ile Rand ve arkadaşları (145) tarafından gösterilmiştir. IL13-PE'nin, normal hücreleri korurken in vitro human tümör hücrelerini selektif ve etkili olarak yok ettiği bulunmuştur (146). IL13-PE'nin oldukça düşük konsantrasyonu, protein sentezini % 50 inhibe edebilecek nitelikte sitotoksin konsantrasyonu sağlamıştır.

IL13-PE ve IL4-PE molekülleri, GBM'li hastaların tedavisinde ümit verici yeni terapötik ajanlardır. Bu ajanların etkinlik ve güvenilirliklerini değerlendiren klinik çalışmalar, halen devam etmektedir.

2.8.7. Rekürent GBM' de tedavi

Rezeksiyon, radyasyon tedavisi, kemoterapi ya da deneysel ajanlarla yapılan tedaviye rağmen, rekürens GBM'li hastalar genelde 1 yıldan fazla yaşamazlar. Tedavinin sağlıklı dokulara verdiği hasar, rekürens tam olarak teşhis edilmesini zorlaştırır.

Tümör progresyonunu teşhis etmede kullanılan standart teknik, MR görüntülemidir. Ancak GBM tedavisi uygulanmış hastalarda MR görüntüleri yorumlamak zor olabilir. Ayrıca MR yorumlanırken cerrahinin zamanı, kortikosteroid kullanımı, radyoterapi ve kemoterapi gibi unsurlar da dikkate alınmalıdır (147, 148). MR, beyindeki morfolojik değişiklikleri gösterebilecek hassasiyete sahip tanısal bir cihazdır. Ancak tedavi edilen lezyon ile nüks lezyon arasındaki ayrımı gösterecek kadar gelişmiş değildir. GBM, genellikle ya orjinal lokalizasyonunda ya da orijinal lokalizasyonunun yakınında rekürens gösterir ve

MR'da daha önce tedavi edilen tümöre benzer bir görüntü verebilir. Kontrast tutan bir kitle, çoğu kez rekürens işaret eder. Ancak interstisyel olarak verilen ajanların kan beyin bariyerine takılması ya da yüksek dozda fokal radyasyon da, MR'da kontrasta neden olabilir (149). Ayrıca postop difüzyon ağırlıklı MR, takip sırasında rezeksiyon kavitesinin içinde ya da etrafında kontrast tutan anormallikleri ortaya çıkarmaktadır. Ancak bu kontrastlıklar, zamanla çözülmektedir (150).

Tümör biyolojisi hakkında daha fazla bilgi edinmek amacıyla çeşitli görüntüleme teknikleri tasarlanmıştır. Bu tekniklerin non-invazif nitelikte olmaları, bunlara duyulan ilgiyi artırmış ve multipl bölgelerin yeniden örneklenmesini sağlamıştır. Bunlardan MR spektroskopu; N-asetilaspartat, kreatinin, kolin ve laktat gibi doku metabolitlerini ölçer (151). Bu metabolitler, konvansiyonel MR'da anormallik gösteren bölgelerin biyolojisini belirlemek için kullanılan endekslerdir. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), selüler metabolizmayı işaretlenmiş 2-[¹⁸F] florodeoksiglukoz ile değerlendiren görüntüleme tekniğidir. Bu teknik, önceden tedavi edilen lezyon ile nüks lezyonu birbirinden ayırmak için kullanılır (152). Serebral perfüzyon görüntüleme, vaskülariteyi belirleyebilir. Böylece artmış serebral kan volümünü gösterir ve bu kısmı normal beyin dokusundan ayırt eder (153). Difüzyon ağırlıklı MR görüntüleme, difüzyon katsayısındaki farklılıkları hesaplar. Ayrıca bu teknik, rekürens tümör ile tedavi edilen lezyonun ayırt edilmesinde de yardımcı olabilir (154).

Rekürens durumunda genellikle rezeksiyon, fokal radyasyon ve sistemik ya da deneysel tedaviler kullanılabilir. Rekürens GBM'li hastalara çoğu kez destekleyici tedavi uygulanır, ancak hangi tedavinin hangi öncelik dahilinde uygulanacağı hastanın ve tümörün özelliklerine bağlıdır. Standart bir uygulama yoktur, hastanın görüntüleme gösterdiği değişikliğe ya da progresyon durumuna göre bütün seçeneklerin etraflı bir biçimde değerlendirilmesi gerekir.

Rekürens GBM'li hastaların yaşam sürelerini uzatmak için uygulanabilecek en iyi yöntem, rezeksiyonu tekrar etmektir. Bu, özellikle kitle etkisi gösteren hastalar için geçerlidir. Bununla birlikte cerrahi, her zaman mümkün değildir. Yaş, performans durumu ve rezeksiyonun genişliği gibi bazı prognostik faktörlerin dikkate alınması gerekmektedir (155). Cerrahi, serebral ödemi veya kitle etkisini semptomatik açıdan rahatlatmak amacıyla da yapılabilir. Tümör kitlesinin çıkarılması, adjuvant tedavinin etkinliğini artırabilir. Ayrıca hastalar ne kadar uzun

süre yaşarsa, adjuvant tedaviden da o kadar fazla faydalanılabilecektir. Ayrıca tekrarlanan cerrahiyle, kemoterapiye dirençli hipoksik doku da çıkarılabilir.

Rekürent GBM'li hastaların tamamı, önceden radyoterapi görmüştür. Dolayısıyla aynı hastada radyasyonun tekrarlanması, zor ve potansiyel açıdan daha toksik olacaktır. Beyne tekrar ışın vermenin neden olacağı sorunlar ve risk nedeniyle radyoterapi, rekürent GBM'li hastaların ancak az bir kısmında uygulanır. Radyoterapi, genellikle fokal hastalığı ve iyi bir performans durumu olan hastalar üzerinde düşünülür ve daha ziyade agresif tedavi felsefesini benimsemiş merkezlerde uygulanır.

Rekürent GBM'i tedavi etmek için çeşitli radyasyon teknikleri kullanılmaktadır. Bunlardan bazıları; konvansiyonel radyoterapi, intensity-modulated (yoğunluğu değiştirilmiş) radyoterapi, geçici veya kalıcı brakiterapi, tekfraksiyon ya da multifraksiyon stereotaktik radyocerrahi ve fotodinamik terapidir.

GBM'li bazı hastalar rekürens durumunda da kemoterapötik ajanlardan yararlanabilir, ancak en uygun koruyucu ajanın ne olduğu konusunda hala görüş ayrılıkları bulunmaktadır (156). Nitrozoroeas, belki de en sık kullanılan destekleyici ajandır. Daha sonra karboplatin, etopozid, irinotekan veya bu ajanların kombinasyonları gelir (153, 157).

Yeni ajanların gelişmesi tedavi opsiyonlarını artırmasına rağmen, rekürent GBM'lerin çoğu kemoterapiye üst düzeyde direnç göstermektedir. İlaç direncinin moleküler mekanizmalarının çözülmesi, beraberinde yeni terapötik yaklaşımları da getirecektir.

Tümör ilerlediğinde bazen en uygun tedavi sadece destekleyici bakım olabilir. Bu karar, hastanın fiziksel ve mental durumunun dikkate alındığı vaka bazında alınabilir. İdeal olanı; hastanın doktoru, ailesi ve destekleyici tedavisiyle ilgilenen kişilerle konsültasyon yapılmasıdır. GBM'li hastaların prognozu yetersiz olmasına rağmen, bazı hastaların tedaviye yanıt verdiğini unutmamak gerekir.

3. GEREÇ (HASTALAR) VE YÖNTEM

3.1. Hastalar ve tedavinin özellikleri

Bu klinik araştırmada Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Kliniği'nde Eylül-2003 ile Nisan-2007 tarihleri arasında kraniyotomi sonrası tümör rezeksiyonu yapılarak MA tanısı almış toplam 44 hastanın prospektif olarak tanımlanan ve prognoz üzerine etkin olabileceği varsayılan demografik, nörolojik, radyolojik, cerrahi ve klinik özellikleri ile adjuvant tedavilerinin anti-mutajenik ajan olan klorokin tedavisine olan yanıtları ve prognozla olan ilişkileri incelendi.

Cerrahiye bağlı komplikasyonlar nedeni ile ameliyat sonrası ilk 30 gün içerisinde kaybedilen 6 olgu ile kronik hepatit tanısı alan 1 olgu çalışma kapsamı dışında bırakıldı. Geri kalan 37 olgunun 34'üne gross total, 3'üne subtotal rezeksiyon uygulandı. Patoloji raporu GBM ve AA gelen 37 olgu, günlük 150 mg. klorokin tedavisine alındı ve tedavi takip süresince devam ettirildi.

Kliniğimizde Kasım-1999 ile Ağustos-2003 tarihleri arasında kraniyotomi sonrası tümör rezeksiyonu yapılarak MA tanısı konulan ve klorokin tedavisi dışında tüm takip ve tedavi kriterleri aynı olan toplam 93 hastadan oluşan bir grup da kontrol grubu olarak kabul edildi.

Her bir olgudaki cerrahi rezeksiyonla elde edilen materyal, deneyimli bir nöropatolog tarafından incelendi. Nekroz içeren tümörler; Ringetz sınıflandırmasına (41) ve Dünya Sağlık Örgütü (33) göre GBM, St.Anne–Mayo sınıflandırmasına (35) göre 4. düzey astrositoma olarak değerlendirildi.

Hastalara ait radyolojik ve klinik özellikler ile ve tedavi yöntemleri ile ilgili veriler bu çalışma grubu için özel olarak hazırlanmış tümör takip formu doldurularak saklandı.

Olgular 15 (%40.5) bayan, 22 (%59.4) erkek hastadan oluşmaktaydı. Ortanca yaşı 50 olan hastaların yaşları 27 ile 72 arasında değişmekteydi.

Hastaların yaşı, cinsiyeti ve çalışma esnasındaki KPS skoru kaydedildi. Hastalara ait hastane dosyaları incelenilerek diğer disiplinler tarafından uygulanan kemoterapi ve radyoterapi ile ilgili veriler formlarına kaydedildi. Cerrahi rezeksiyona ilave olarak 37 hastaya RT ve KT uygulandı.

Hastalar asemptomatik olduklarında 3'er aylık periyodlara düzenli olarak çağrılırken, semptomatik olan olgularda kaydedilen klinik ve radyolojik veriler özel tümör takip formlarına kaydedildi. Her kontrol başvurusunda yapılan MR çekimi deneyimli radyolog tarafından nüks yönünden değerlendirildi. İlaç toksisitesi; hematolojik, renal ve karaciğer fonksiyon testleriyle periyodik olarak izlendi. Kontrollere gelmeyen hastaların aileleriyle yapılan telefon görüşmeleri aracılığıyla olguların nörolojik ve performans düzeyleri öğrenildi, periyodik muayeneye davet edildiler. Hayatta olmayan hastaların yakınlarından bu olguların ölüm tarihleri belirlendi. Temel sonuç ölçütü, hastaların yaşam süreleridir.

3.2. Görüntüleme Protokolü

Operasyon öncesi ve sonrası tüm hastalar için kontrastsız ve kontrastlı BT ve MR görüntüleri rutin olarak çektilirdi ve tümörlere ilişkin ve prognostik olabileceği varsayılan özellikler deneyimli bir radyolog tarafından belirlendi. Bu özellikler, tümör dansitesi, lokalizasyonu, çapı, kontraslanması, karşı hemisfere uzanımı, sınırlarının belirginliği, orta hat şifti şeklinde sıralandı. Tümörlerin lokalizasyonları ile beyindeki vital alanlarla olan yakınlık dereceleri Sawaya (158) tarafından önerilen derecelendirme sistemine uygun olarak sayısallaştırıldı (Tablo-1).

Tablo-1 Tümör lokalizasyonunun fonksiyonel bölgelere göre sınıflandırılması

Derece	Lokalizasyon
I: Fonksiyonel olarak etkisiz bölgeler	Frontal ve temporal lob, paryetooksipital lob, serebellar hemisferler.
II: Fonksiyonel bölgeler	Motor ve duyu korteksi, görme ve konuşma merkezi, kapsüla interna, bazal ganglionlar, talamus, hipotalamus, dentate nükleus ve beyin sapı.

3.3. Cerrahi protokol

Nöronavigasyon eşliğinde opere edilen 34 olguda, nöronavigasyon planlanması için operasyon günü sabah 5 veya 6 adet belirleyici skalpa tesbit edildi. Navigasyon planlaması için Philips Gyroscan NT 1.5 T MR cihazı (Hollanda) ile kontrast madde sonrası 1 mm lik kesitli aksiyel çekimleri yapıldı. Bu görüntüler Vector Vision 2 ana bilgisayar istasyonuna (BrainLAB, Heimsteten, Germany) bilgisayar ağı ile transfer edildi. Lezyon tanımlanması ve yaklaşım planlanması yapıldıktan sonra veriler zip disket ile ameliyat odasındaki nöronavigasyon ünitesindeki bilgisayara transfer edildi.

Genel anestezi altında hastanın pozisyonu ve Mayfield çivili başlık (OMI Surgical Products, Cincinnati, OH) tespitinden sonra hasta skalpine yapıştırılan belirleyiciler infrared kamera kullanılarak pointer yardımı ile navigasyon bilgisayarına tanıtıldı. Cilt insizyonu ve lezyona uygun merkezli kraniyotominin planlaması için pointer veya navigasyon ünitesi ile uyumlu cerrahi mikroskoptan (NC 4, Carl Zeiss, Oberkochen Germany) yararlanıldı. Rezeksiyon öncesi nöronavigasyon sistemi ile uyumlandırılmış Toshiba Tosbee SSA-240A marka operatif ultrasonografi (İOUS) cihazı kullanılarak dura açılmadan önce epidural mesafeden duratomi için lezyonun uzanımları belirlendi. Cerrahi boyunca oluşan beyin şiftine bağlı cerrahi sapmayı düzeltmek için 3 boyutlu MR kesitleriyle, 2 boyutlu İOUS görüntülerinin füzyonu yapılarak bu işleme rezeksiyon sonuna kadar ihtiyaç duyuldukça real-time olarak devam edildi. Beyin şifti gelişen olgularda İOUS ölçümleri tekrarlanarak önceki planlanan veriler ile yeni elde edilen verilerin füzyonu sağlandı. Böylece şifte bağlı navigasyon sapmaları minimuma indirildi. Cerrahi rezeksiyonun derecesini (total veya subtotal) belirlemek için, intraoperatif ultrasonografi kullanıldı. İntraoperatif ultrasonografi kayıtları, rezeksiyon sonrası rezidüe tümör yönünden gerektiğinde tekrarlandı ve rezeksiyon yeterli görüldüğünde hemostaza geçildi.

Tüm hastalara cerrahi ile ilişkili olabilecek ve klinik olarak belirti vermemiş bir komplikasyonu teşhis etmek amacı ile postoperatif ilk 4 saat içerisinde BT çekildi. Tümör rezeksiyon miktarlarını karşılaştırmak ve rezeksiyon oranını belirlemek için ameliyat öncesi ve sonrası MR tetkikleri temel alınarak yüksek kontrastlı T1 MR tetkikinde sinyal yoğunluğunun arttığı bölgeler tümör alanı olarak kabul edildi ve $4/3x r1x r2x r3$ formülü kullanılarak sayısal olarak belirlendi ve preoperatif dönemdeki kontrastlı T1 A MR görüntüleri ile kıyaslandı. Postoperatif

dönemde olguların tümüne ortalama 1.5 ay sonra MR kontrolleri yapıldı ve cerrahın gross total rezeksiyon yaptığını belirttiği olguların sadece üç tanesinde, MR bulgularının cerrahi bulgu ile uyumlu olmadığı görüldü.

3.4. Radyoterapi Protokolü

MA'lar için konvansiyonel radyoterapi uygulaması planlanırken, postoperatif tümör volümü, cerrahi rezeksiyon ile ilgili olarak cerrahın görüşü, operasyon öncesi ve sonrası çekilen kontrastlı BT ve MR bulguları göz önünde tutuldu. Simulatörde maske üzerine etkin ışınlama bölgesi çizilerek belirtildi. Altı milyon elektron volt (MV) LINAC teleterapi (Varyan 2300 C, ABD) cihazı ile uygulanan radyotedavinin birinci kısmında, tümör ile uyumlu patolojik kontrast tutan alan ile çevresindeki ödemli bölge ve bu bölge dışındaki 2-3 cm lik beyin dokusu radyoterapi verilecek hedef alan olarak belirlendi ve 40-50 Gy (Gray) radyoterapi uygulandı. Tedavinin ikinci kısmında ise hedef alan bir miktar daha daraltılarak doz 60 Gy e kadar yükseltildi, doz santral sinir sisteminin toleransı olan 60 Gy/30 fr/6 hafta ile sınırlandırıldı. Her iki tedavi aşamasında ışınlama paralel karşılıklı alan tekniği kullanılarak yapıldı.

Olguların tamamına radyoterapi süresince beyin ödeminin proflaksisi amacı ile 8-16 mg/gün deksametazon verildi ve tedavinin bitmesini izleyen 2 hafta içerisinde ilaç dozu azaltılarak kesildi.

3.5. Kemoterapi Protokolü

Patolojik tanı sonrası 37 olguya radyoterapinin ilk dozuyla birlikte temozolomid 75 mg/m² gün oral olarak uygulandı ve aynı doz 6 haftalık RT boyunca devam etti. RT sonrası dört haftalık aralıklarla temozolomid 200 mg/m² 1-5 gün oral uygulanarak altı siklusa tamamlandı. Temozolomid tedavisi alan olgular 18 ve üzerindeki yaştaki hastalardan oluştu. Kemoterapiye alınan olguların performans skorları, hematolojik, böbrek ve karaciğer fonksiyonları düzenli aralıklarla yakından takip edilerek değerlerin normal düzeylerde tutulmasına özen gösterildi. Tedavinin her kürü öncesinde tüm olgular fizik muayene, tam kan sayımı ve biyokimyasal değerler açısından test edildi. Nötrofillerin $\geq 1.5 \times 10^9/\text{mm}^3$, trombositlerin $\geq 100 \times 10^9/\text{mm}^3$ ve hemoglobinin 10 gram/100 mililitre, serum kreatinin-bilurubin seviyelerinin de ≤ 1.5 gram olmasına özen gösterildi. Anormal değerlerin tespit edildiği olgularda KT protokolüne değerler normal sınırlara gelene kadar ara verildi.

Kemoterapi sırasında bulantı ve kusma için olgulara ondansetron, granisetron, tropisetron, metoklorpamid verilerek hastaların ilaç yan etkileri açısından asemptomatik olmaları sağlandı.

3.6. İstatistiki Yöntem

Olguların operasyona alındığı tarihten sonraki kümülatif yaşam süresi, Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak belirlendi. Çeşitli altgruplara ait hayatta kalış süresi eğrisi, Log Rank testi kullanılarak karşılaştırıldı. Cox regresyon yöntemiyle, hastaların hayatta kalışlarına ilişkin çoklu değişkenlerin etkisi analiz edildi. Çalışmadaki ham ve işlenmiş veriler, % 95'lik emniyet aralığı içinde hesaplandı. Tek ve çok değişkenli analizlerde hastaların hayatta kalış süresini etkileyen değerler anlamlı ise ($P < 0.05$ ve $P < 0.01$), anlamsız ise ($P > 0.05$) olarak belirtildi. İstatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences 10.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak hesaplandı.

4. BULGULAR

Tablo 2: Klorokin alan hastalara ait genel klinik özellikler

Özellikler	sayı	%
Yaş (ortalama)	50 (27-72)	
Cinsiyet (%)		
erkek	22	59.5
kadın	15	40.5
Sağ Kalım süresi	7	18.9
Patoloji		
GBM	32	86.5
AA	5	13.5
KPS Preoperatif		
<70	2	5.4
≥70	35	94.6
KPS Postoperatif		
<70	2	5.4
≥70	35	94.6
Preoperatif fonksiyonel lokalizasyon (MRG)		
Vital olmayan bölge	14	37.8
Vital bölge	23	62.2
Ortalama tümör hacmi (cm ³)		
preoperatif	264	95 % CI→33-628
Cerrahi rezeksiyon derecesi (operatif izlem)		
≥95 %	34	91.9
<95 %	3	8.1
Navigasyon eşliğindeki operasyon	34	91.9
Navigasyonsuz operasyon	3	8.1
Postoperatif rezeksiyon derecesi (MR)		
≥95 %	31	83.8
<95 %	6	16.2
Komplikasyon (+)	3	8.1
Nüks	25	80.6
Yeniden büyüme	6	100
Reoperasyon	9	29.0
Radyoterapi Kemoterapi uygulaması	37	100
Klorokin toksisitesi	1	2.7

Tablo 3: Klorokin alan hastalara ait prognoz ile ilişkili olabilen bağımsız değişkenlerin ortalama yaşam süresine etkisi

Faktörler	Değişkenler	Sayı	Sağ Kalım %	Ortalama Yaşam(Ay) (95%CI)	Ortanca Yaşam (Ay) (95%CI)
Çalışma grubu	Hasta	37	18.9 (7)		
Cinsiyet	Erkek	22	13.6 (3)	15 (11-19)	13 (11-14) * ¹
	Kadın	15	26.6 (4)	13 (9-16)	12 (5-18)
Yaş	<40	13	30.7 (4)	17 (13-22)	13 (10-15) * ¹
	>40	24	12.5 (3)	13 (9-17)	11 (6-15)
Patoloji	GBM	32	21.8 (7)	15 (11-19)	14 (10-17) * ¹
	AA	5	0	13 (9-17)	12 (11-12)
Preop Kps	<70	2	0	11 (3-18)	7 (, ;) * ¹
	≥70	35	18.9 (7)	15 (12-18)	13 (10-15)
Postop Kps	<70	2	0	11 (3-18)	7 (, ;) * ¹
	≥70	35	18.9 (7)	15 (12-18)	13 (10-15)
Lokalizasyon	Vital bölge	23	17.3 (4)	12 (10-15)	12 (9-14) * ¹
	Vital olmayan bölge	14	21.4 (3)	17 (11-23)	13 (7-18)
Rezeksiyon/ Cerrahi Kamı	Gross total	34	20.5 (7)	15 (12-18)	13 (10-15) * ¹
	Subtotal	3	0	11 (8-13)	10 (8-11)
Rezeksiyon/ MR Bulgusu	Gross total	31	22.5 (7)	16 (13-20)	14 (10-17) **
	Subtotal	6	0	6 (2-10)	3 (0-8)
Komplikasyon	Gelişen	3	33.3 (1)	18 (11-26)	22 (6-38) * ¹
	Gelişmeyen	34	17.6 (6)	14 (11-17)	13 (10-15)
Nüks	Eden	25	12.0 (3)	16 (13-19)	14 (11-16) * ¹
	Etmeyen	6	66.6 (4)	21 (10-32)	
Reoperasyon	Pozitif	9	22.2 (2)	17 (13-21)	17 (8-25) * ¹
	Negatif	22	4.5 (1)	13 (9-16)	11 (8-13)
RT- KT	Alan	37	18.9 (7)	15 (11-18)	13 (10-15)
	Almayan	0			
Klorokin toksisitesi	Pozitif	1	0	11 (, ;)	11 (, ;) * ¹
	Negatif	36	19.4 (7)	15 (12-18)	13 (10-15)

*¹ p>0.05
* p<0.05
** p<0.01

Tablo 4: Kontrol grubu hastalarına ait prognoz ile ilişkili olabilen bağımsız değişkenlerin ortalama yaşam süresine etkisi

Faktörler	Değişkenler	Sayı	Sağ Kalım %	Ortalama Yaşam(Ay) (95%CI)	Ortanca Yaşam (Ay) (95%CI)
Çalışma grubu	Hasta	81	25.9 (21)	13 (11-16)	10 (7-13)
Cinsiyet	Erkek	53	18.9 (10)	13 (10-15)	10 (7-13)
	Kadın	28	39.3 (11)	14 (10-19)	15 (8-24) ^{*1}
Yaş	<40	33	39.4 (13)	19 (15-22)	20 (14-26) **
	≥40	48	16.6 (8)	10 (7-12)	6 (3-9)
Patoloji	GBM	66	22.7 (15)	12 (9-14)	8 (5-11)
	AA	15	40.0 (6)	20 (14-26)	23 (15-31) **
Preop Kps	<70	27	18.5 (5)	9 (5-12)	4 (1-7)
	≥70	54	29.6 (16)	16 (13-18)	16 (7-25) **
Postop Kps	<70	35	11.4 (4)	7 (4-10)	3 (1-5)
	≥70	46	37.0 (17)	18 (15-21)	20 (14-26) **
Lokalizasyon	Vital olmayan bölge	34	32.3 (11)	16 (12-20)	16 (8-24)
	Vital bölge	47	21.2 (10)	12 (9-14)	9 (6-12) ^{*1}
Rezeksiyon/ Cerrahi Kamı	Gross total	49	38.9 (19)	16 (13-19)	16 (10-22) **
	Subtotal	32	6.3 (2)	10 (6-13)	5 (1-9)
Rezeksiyon/ Mrg Bulgusu	Gross total	42	42.9 (18)	17 (13-20)	20 (12-28) **
	Subtotal	39	7.7 (3)	10 (8-13)	8 (3-13)
Komplikasyon	Gelişen	25	8.0 (2)	9 (5-12)	5 (1-9)
	Gelişmeyen	56	33.9 (19)	15 (12-18)	12 (4-20) **
Nüks	Eden	28	53.6 (15)	21 (17-25)	20 (15-25) **
	Etmeyen	14	21.4 (3)	7 (3-10)	2 (0-9)
Reoperasyon	Pozitif	18	38.9 (7)	18 (15-22)	20 (17-23)
	Negatif	63	20.9 (14)	12 (9-14)	8 (5-11) ^{*1}
Radyoterapi	Alan	63	31.8 (20)	16 (13-18)	16 (10-22) **
	Almayan	18	5.6 (1)	4 (1-7)	1 (, ; ,)
Kemoterapi	Alan	57	35.1 (20)	17 (15-20)	18 (14-22) **
	Almayan	24	4.2 (1)	4 (2-7)	1 (, ; ,)

*1 p>0.05

* p<0.05

** p<0.01

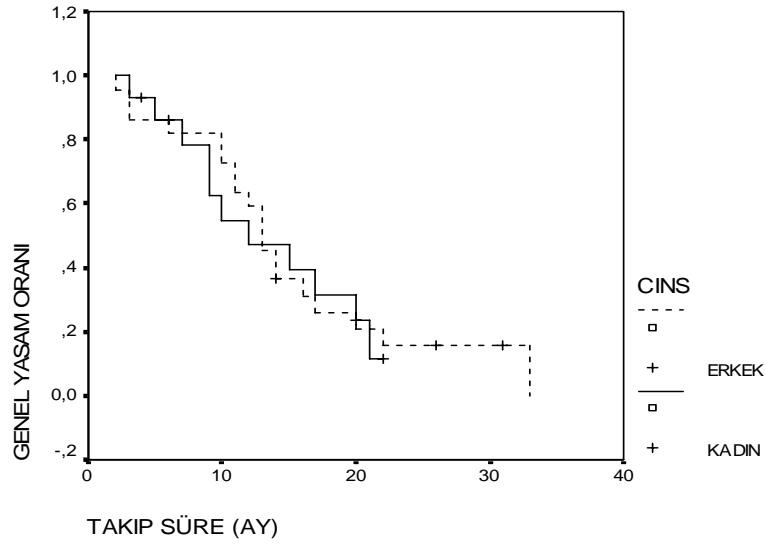
Cinsiyet

Klorokin alan hasta grubunda; 37 hastanın 15 (%40.5) tanesini bayan olgular, 22 (%59.5) tanesi ise erkek olgular oluşturmaktaydı. Hastalara ait genel klinik özellikler tablo 2’de verildi. Tüm gruplardan 7 olgu (%18.92) hayatta idi. 22 erkek hastadan 3 tanesi (%13.64) hayatta ve ortalama yaşam süresi (OYS) ise 15 ay olarak hesaplanırken, 15 kadından 4 tanesi (%26.67) hayatta ve OYS 13 ay olarak tespit edildi. Hastalığın prognozu açısından cinsiyetler arasında hayatta kalma süresi ve oranları istatistiksel olarak farklılık göstermedi (p>0.05). Şekil-1’de klorokin grubunun cinsiyetlere göre Kaplan Meier yaşam sürelerinin tahmini eğrileri verilmektedir.

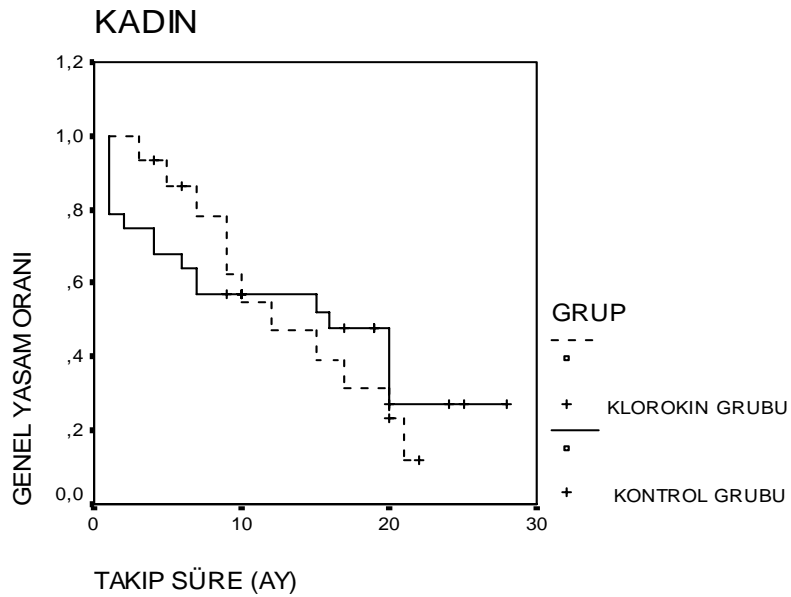
Kontrol grubunda ise; 53 erkek hastadan 10 tanesi (%18.9) hayatta ve OYS ise 13 ay olarak hesaplanırken, 28 kadından 11 tanesi (%39.3) hayatta ve OYS 14 ay

olarak tespit edildi. Hastalığın prognozu açısından cinsiyetler arasında hayatta kalma süresi ve oranları istatistiksel olarak farklılık göstermedi ($p>0.05$).

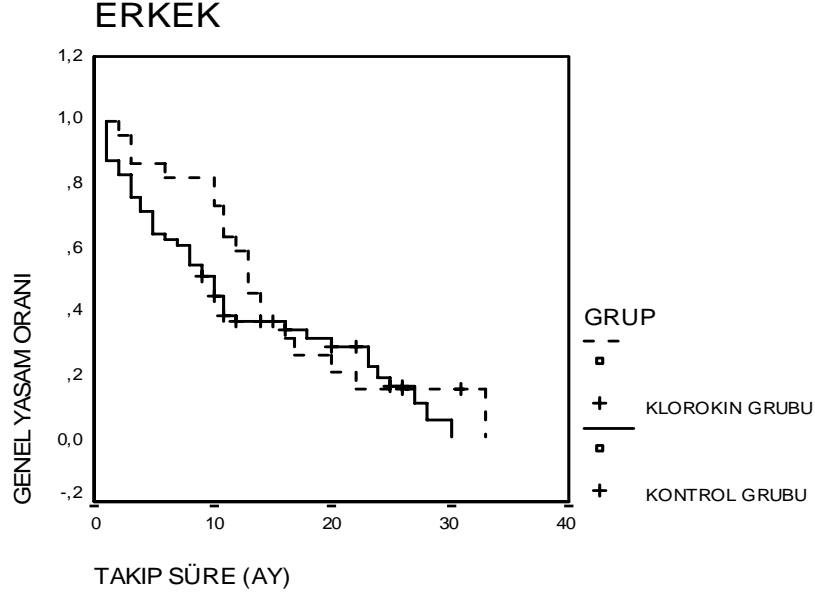
Klorokin alan grup ile kontrol grubu arasında hastalığın prognozu açısından cinsiyetler arasında hayatta kalma süresi ve oranları istatistiksel olarak farklılık göstermedi ($p>0.05$). Şekil-2-3'de klorokin ve kontrol grubunun cinsiyetlere göre Kaplan Meier yaşam sürelerinin tahmini eğrileri görülüyor.



Şekil-1: Klorokin grubunun cinsiyetlere göre Kaplan Meier yaşam eğrileri



Şekil-2: Klorokin ve kontrol grubunda kadın cinsiyetine göre Kaplan Meier yaşam eğrileri



Şekil-3: Klorokin ve kontrol grubunda erkek cinsiyetine göre Kaplan Meier yaşam eğrileri

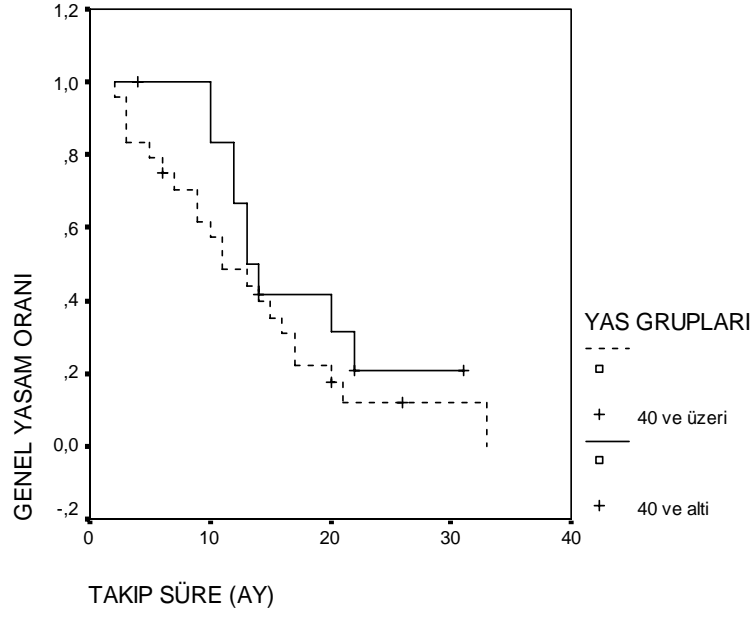
Hasta yaşı

Tablo 3’de gösterildiği gibi olgular yaşları göz önüne alınarak 40 yaş altı olgular, 40 ve üzeri yaşta olanlar şeklinde 2 grupta incelendi.

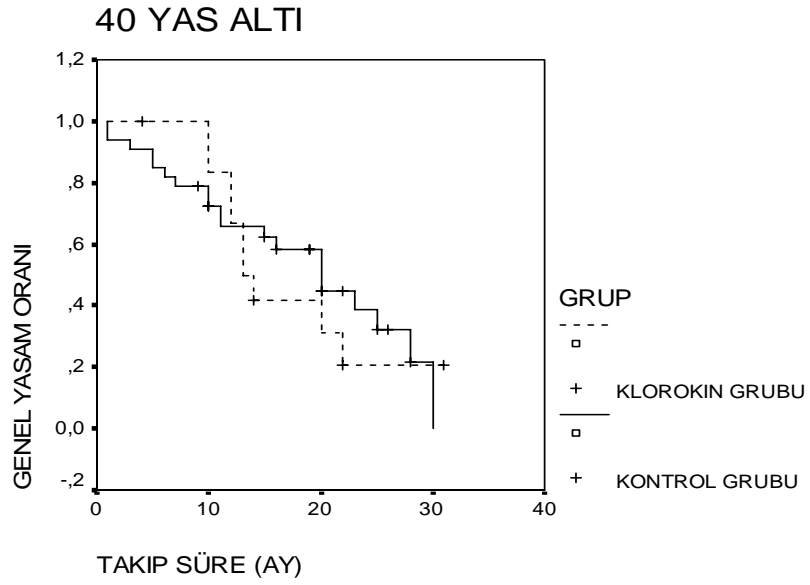
Klorokin alan hasta grubunda; ortalanca yaşı 50 olarak bulunan hastaların en genci 27, yaşlısı ise 72 yaşında idi. 40 yaş altı olgu grubunu oluşturan 13 olgudan 4 tanesi (%30.7) takip süresince hayatta idi ve bu olgularda OYS 17 ay olarak bulundu. 40 ve üzerindeki 24 olgudan 3 tanesi (%12.5) takip süresince hayatta idi ve bu olgularda OYS 13 ay olarak tespit edildi. 40 yaş altı olgu grubunun ortalama yaşam süresi, 40 ve üzeri yaş grubuna göre istatistiksel olarak anlamsız olarak bulundu ($p>0.05$). Şekil-4’de ise klorokin grubunun yaş gruplarına göre Kaplan Meier yaşam eğrileri görülmektedir.

Kontrol grubunda ise; OYS 40 yaş altı hasta grubunu oluşturan 33 olguda 19 ay, , 40 ve üzeri yaş grubunu oluşturan 48 olguda 10 ay olarak bulundu. 40 yaş altı olgu grubunun ortalama yaşam süresi, 40 ve üzeri yaş grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.01$) ve daha uzun bir yaşam sürelerine sahip oldukları görüldü.

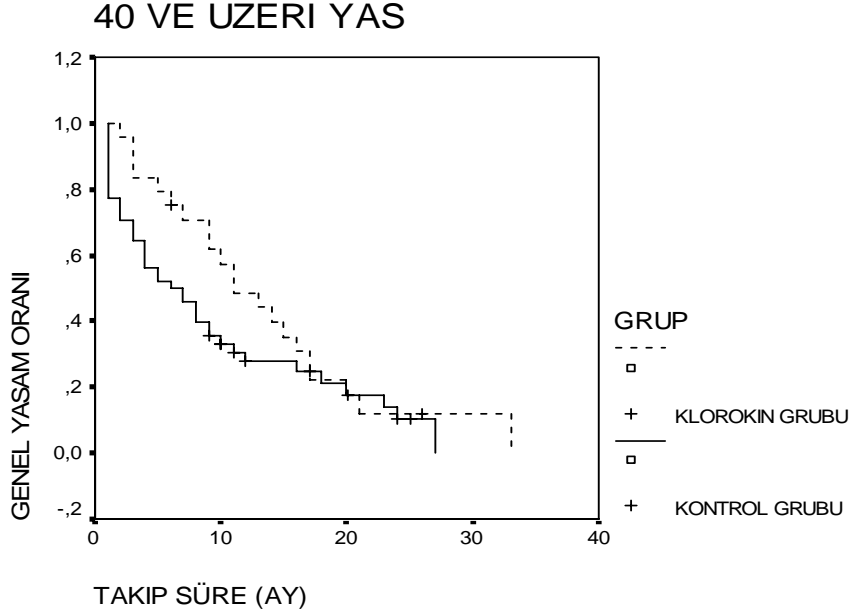
Klorokin alan grup ile kontrol grubu arasında hastalığın prognozu açısından yaş grupları arasında hayatta kalma süresi ve oranları istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p>0.05$). Şekil-5-6’da klorokin ve kontrol grubunun yaş gruplarına göre Kaplan Meier yaşam sürelerinin tahmini eğrileri görülmektedir.



Şekil-4: Klorokin grubunun yaş gruplarına göre Kaplan Meier yaşam eğrileri



Şekil-5: Klorokin ve kontrol grubunda 40 yaş altına göre Kaplan Meier yaşam eğrileri



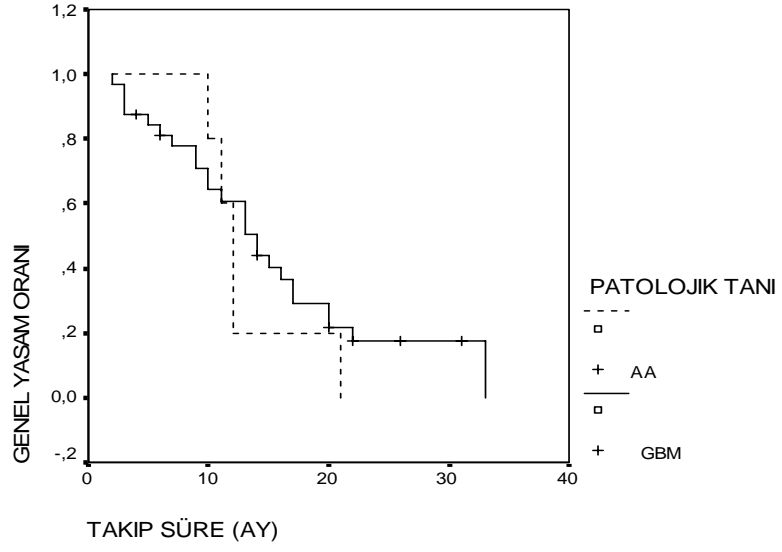
Şekil-6: Klorokin ve kontrol grubunda 40 ve üzeri yaş grubuna göre Kaplan Meier yaşam eğrileri

Patolojik tanı

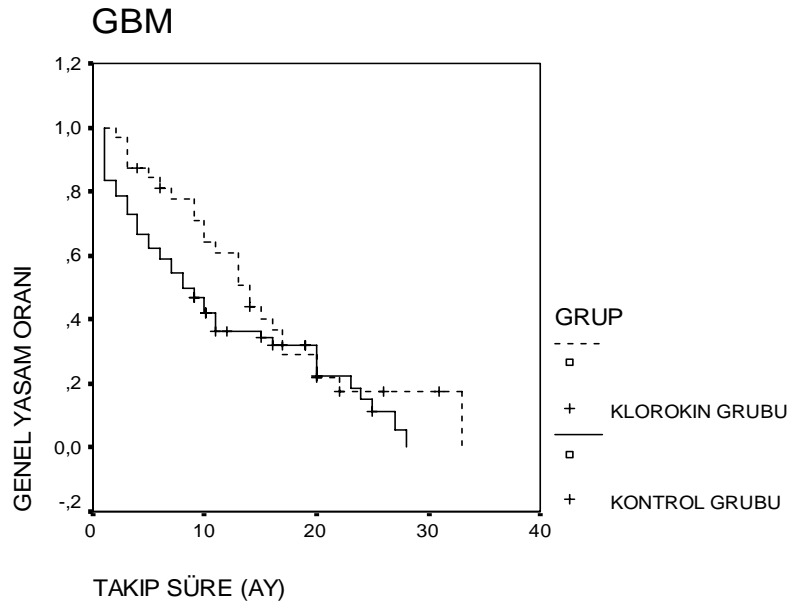
Klorokin alan hasta grubunda; malign astrositoma olarak birlikte değerlendirilen GBM ve anaplastik astrositoma hastaların sırasıyla 32 (%86.5) ve 5 (%13.5) tanesinde görüldü. OYS'ne göre hayatta olan 7 hastanın (%18.91) tamamını GBM oluştururken, AA tanısı alan hastalardan yaşayan yoktu. OYS GBM için 15 ay olarak bulunurken bu değer AA için 13 ay olarak tespit edildi. OYS'leri arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p>0.05$). Şekil-7'de ise klorokin grubunun patolojik tanı ve Kaplan Meier yaşam eğrileri gösterilmiştir.

Kontrol grubunda ise; GBM ve AA hastaların sırasıyla 66 (%81.5) ve 15 (%18.5) tanesinde görüldü. Ortalama takip süresine göre (30 ay) hayatta olan 21 hastanın (%25.9) 15 tanesini (%22.7) GBM oluştururken, 6 tanesini (%40.0) AA oluşturdu. OYS'i GBM için 12 ay olarak bulunurken bu değer AA için 20 ay olarak tespit edildi. OYS'leri arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.01$).

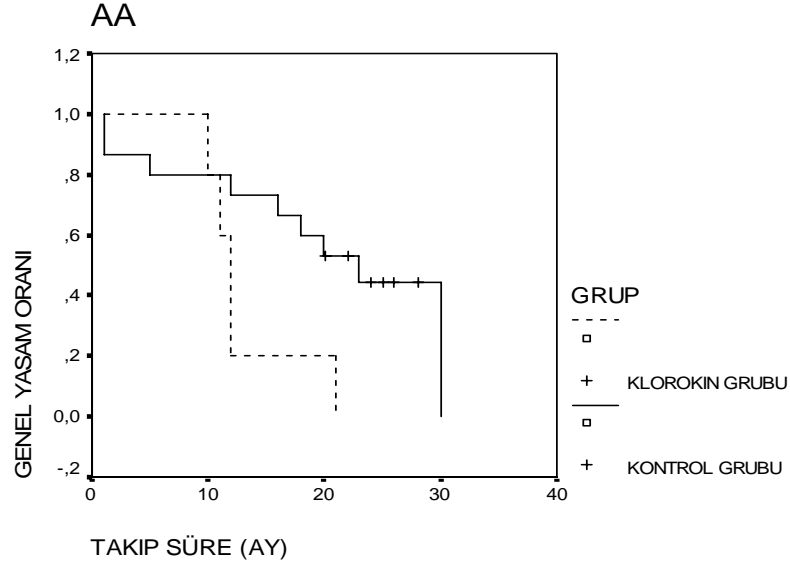
Klorokin alan grup ile kontrol grubu arasında hastalığın prognozu açısından patolojik tanıları arasında hayatta kalma süresi ve oranları istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p>0.05$). Şekil-8-9'da klorokin ve kontrol grubunun patolojik tanılarına göre Kaplan Meier yaşam sürelerinin tahmini eğrileri görülmektedir.



Şekil-7: Klorokin grubunun patolojik tanı ve Kaplan Meier yaşam eğrileri



Şekil-8: Klorokin ve kontrol grubunda GBM olgularına göre Kaplan Meier yaşam eğrileri



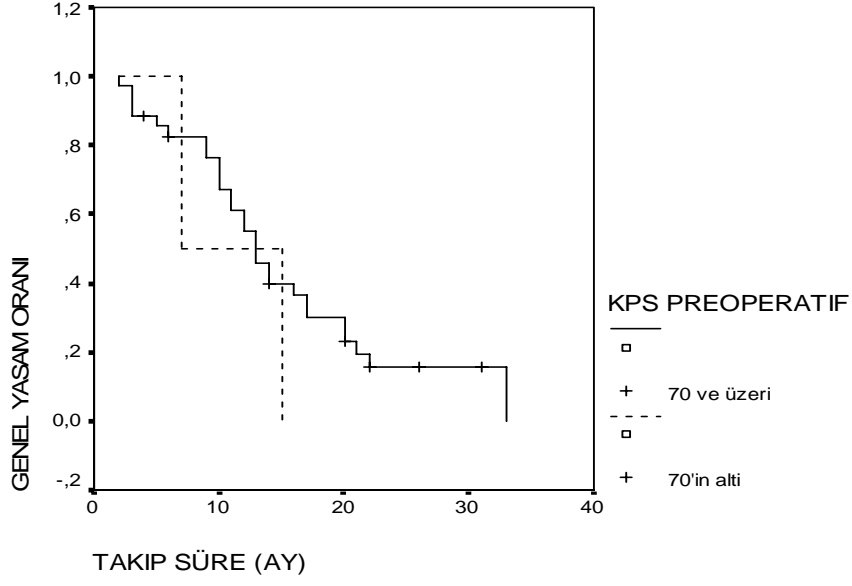
Şekil-9: Klorokin ve kontrol grubunda AA olgularına göre Kaplan Meier yaşam eğrileri

Preoperatif KPS

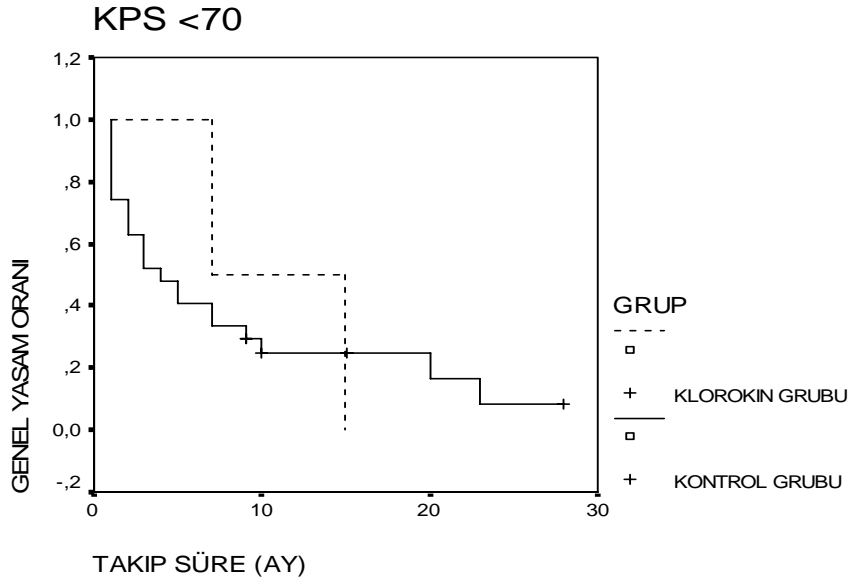
Klorokin alan hasta grubunda; hastaların preoperatif fonksiyonel durumları ve bunların yaşam sürelerine etkisi değerlendirildiğinde, $KPS \geq 70$ olan 35 hastanın 7'si hayatta (%20.0) ve OYS 15 ay olarak bulunurken, $KPS < 70$ olan 2 hastadan hayatta olan yoktu ve OYS 11 ay idi. $KPS \geq 70$ olan hasta grubu $KPS < 70$ göre daha uzun yaşam süresine sahipti ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız idi ($p > 0.05$). Tablo 3'te preoperatif KPS ve OYS'lerinin analizi, Şekil-10'da ise klorokin grubunun preoperatif KPS ve Kaplan Meier yaşam eğrileri göstermektedir.

Kontrol grubunda ise; $KPS \geq 70$ olan 54 hastanın 16'sı hayatta (%29.6) ve OYS 15 ay olarak bulunurken, $KPS < 70$ olan 27 hastadan sadece 5'i (%18.5) hayatta ve OYS 8 ay idi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.01$).

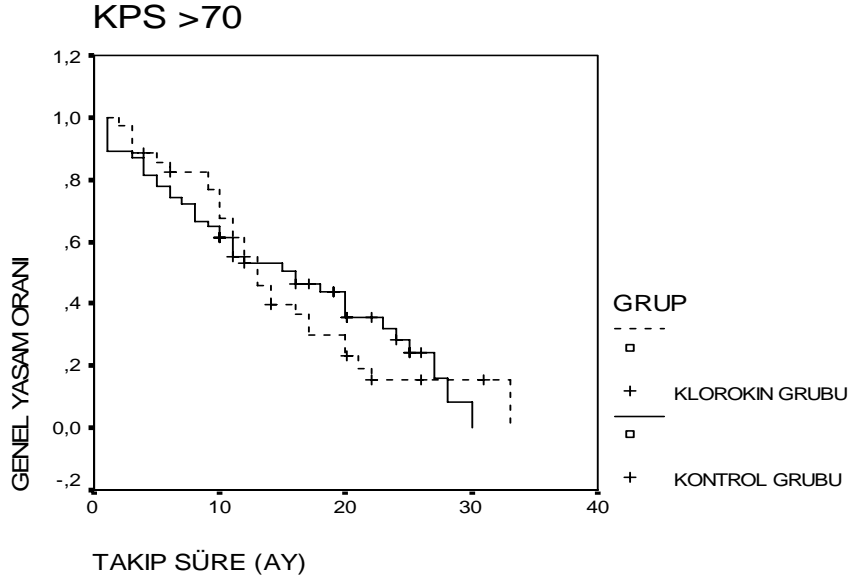
Klorokin alan grup ile kontrol grubu arasında hastalığın prognozu açısından preoperatif KPS'leri arasında hayatta kalma süresi ve oranları istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p > 0.05$). Şekil-11-12'de klorokin ve kontrol grubunun preoperatif KPS'lerine göre Kaplan Meier yaşam sürelerinin tahmini eğrileri görülmektedir.



Şekil-10: Klorokin grubunun preoperatif KPS ve Kaplan Meier yaşam eğrileri



Şekil-11: Klorokin ve kontrol grubunda preoperatif KPS <70 olgularına göre Kaplan Meier yaşam eğrileri



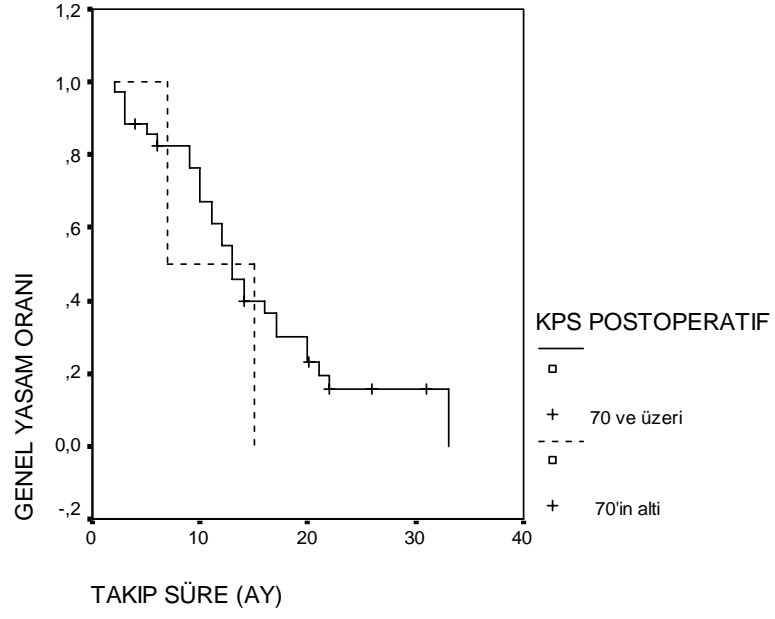
Şekil-12: Klorokin ve kontrol grubunda preoperatif KPS >70 olgularına göre Kaplan Meier yaşam eğrileri

Postoperatif KPS

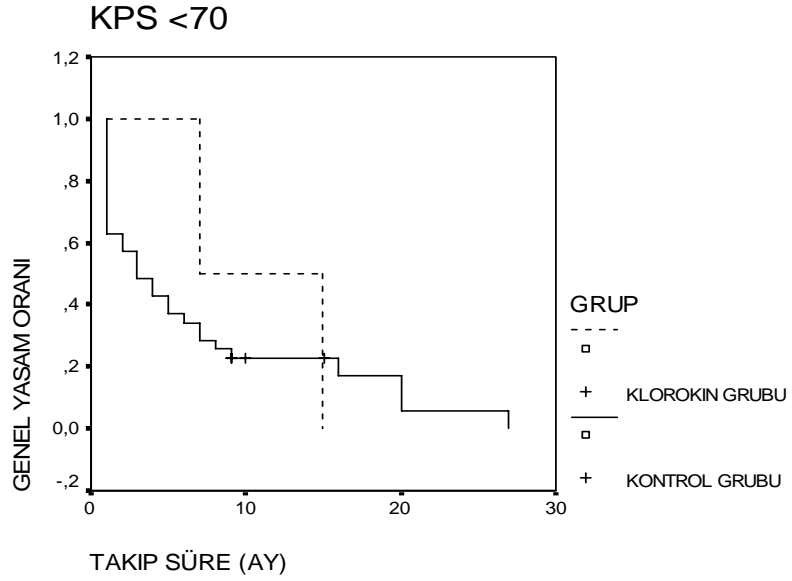
Klorokin alan hasta grubunda; postoperatif KPS ile olguların yaşam süreleri birlikte değerlendirildiğinde KPS \geq 70 olan 35 hastanın 7 tanesi (%20.0) takip süresince hayatta idi ve bu olgularda OYS 15 ay olarak bulundu. KPS<70 olan toplam 2 hastadan hayatta olan yoktu. Bu grupta OYS 11 ay olarak tespit edildi. Gruplar arasındaki sağ kalım, ortalama ve ortanca yaşam sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$). Şekil-13’de klorokin grubunun postoperatif KPS ve Kaplan Meier yaşam eğrileri görülmektedir.

Kontrol grubunda ise; KPS \geq 70 olan 46 hastanın 17 tanesi (%37.0) takip süresince hayatta idi ve bu olgularda OYS 18 ay olarak bulundu. KPS<70 olan toplam 35 hastalık grupta ise takip süresince yalnızca 4 olgu (%11.4) hayatta idi ve bu grupta OYS 7 ay olarak tespit edildi. Gruplar arasındaki sağ kalım, ortalama ve ortanca yaşam sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0.01$).

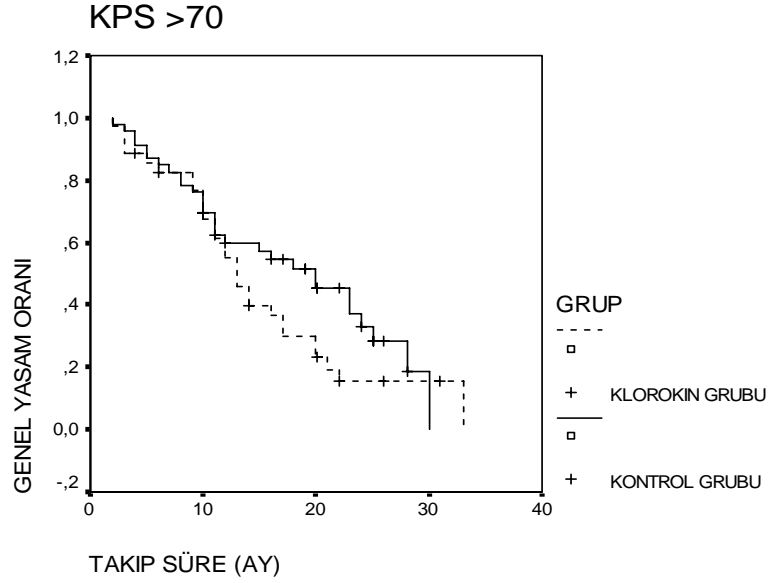
Klorokin alan grup ile kontrol grubu arasında hastalığın prognozu açısından postoperatif KPS’leri arasında hayatta kalma süresi ve oranları istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p>0.05$). Şekil-14-15’de klorokin ve kontrol grubunun postoperatif KPS’lerine göre Kaplan Meier yaşam sürelerinin tahmini eğrileri görülmektedir.



Şekil-13: Klorokin grubunun postoperatif KPS ve Kaplan Meier yaşam eğrileri



Şekil-14: Klorokin ve kontrol grubunda postoperatif KPS <70 olgularına göre Kaplan Meier yaşam eğrileri



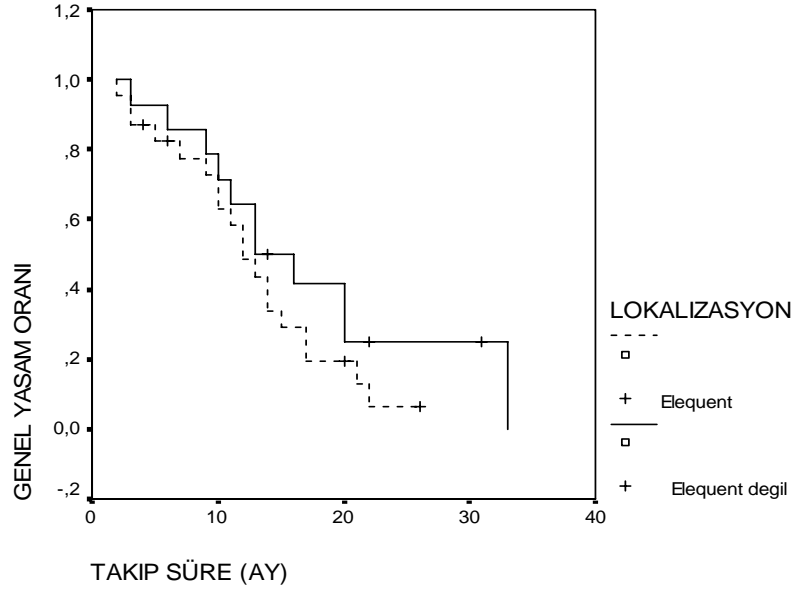
Şekil-15: Klorokin ve kontrol grubunda postoperatif KPS >70 olgularına göre Kaplan Meier yaşam eğrileri

Tümörün fonksiyonel lokalizasyonu:

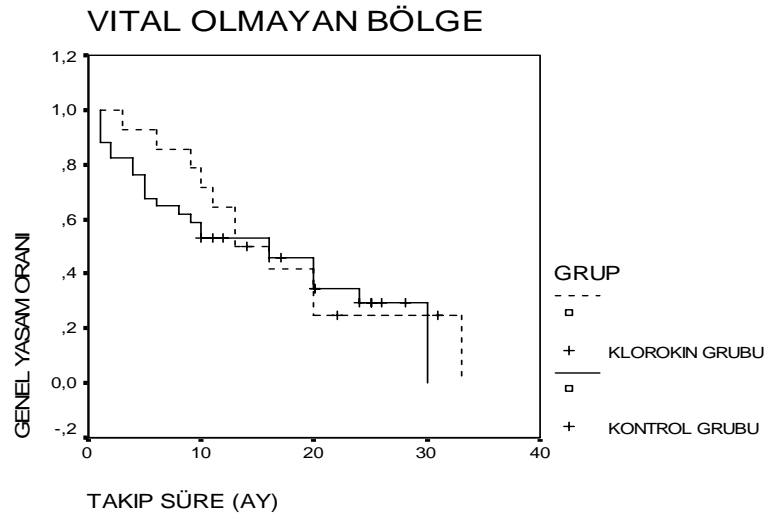
Klorokin alan hasta grubunda; elequent sahada lokalize 23 olgudan 4'ü (%17.3) sağ ve OYS'i 12 ay olarak tespit edilirken, elequent sahada olmayan 14 olgudan 3 tanesi (%21.4) sağ ve OYS'i 17 ay olarak tespit edildi. Olgularda vital alanlara göre tümör lokalizasyonlarının yaşam sürelerini etkilemesinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$). Şekil 16'da klorokin grubunda tümörlerin lokalizasyonları ile Kaplan Meier yaşam sürelerini gösteren tahmini eğriler verilmektedir.

Kontrol grubunda ise; vital olmayan bölgede lokalize 34 olgudan 11'i (%32.3) sağ ve OYS 16 ay olarak tespit edilirken, vital bölgelerde lokalize 47 olgudan 10 tanesi (%21.2) sağ OYS ise 12 ay bulundu. Olgularda vital alanlara göre tümör lokalizasyonlarının yaşam sürelerini etkilemesinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$).

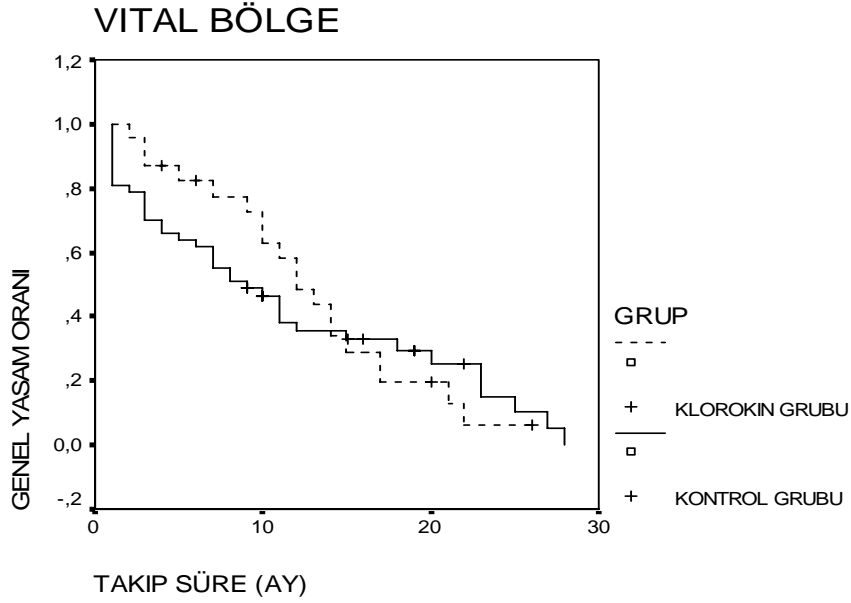
Klorokin alan grup ile kontrol grubu arasında hastalığın prognozu açısından vital alanlara göre tümör lokalizasyonlarının hayatta kalma süresi ve oranları istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p>0.05$). Şekil-17-18'de klorokin ve kontrol grubunun tümörlerin lokalizasyonları ile Kaplan Meier yaşam sürelerinin tahmini eğrileri verilmiştir.



Şekil-16: Klorokin grubunun lokalizasyonlara göre Kaplan Meier yaşam eğrileri



Şekil-17: Klorokin ve kontrol grubunda tümörlerin vital olmayan bölgede lokalizasyonları ile Kaplan Meier yaşam eğrileri



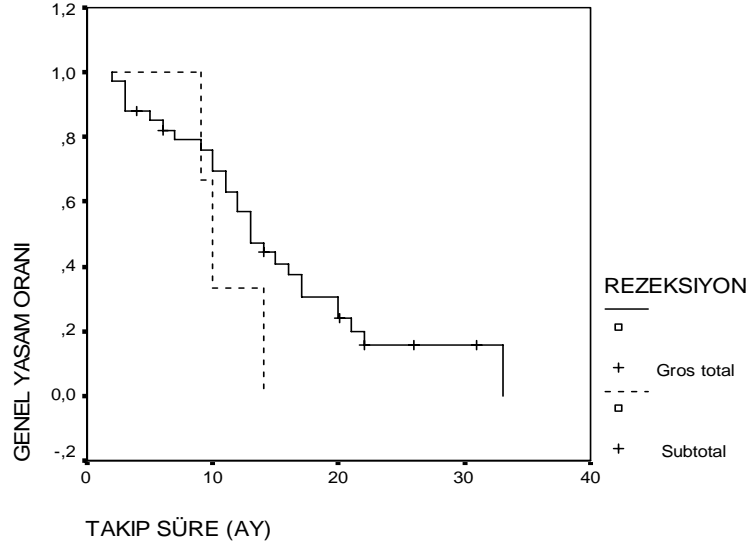
Şekil-18: Klorokin ve kontrol grubunda tümörlerin vital bölgede lokalizasyonları ile Kaplan Meier yaşam eğrileri

Rezeksiyon derecesi (Operatif İzlem)

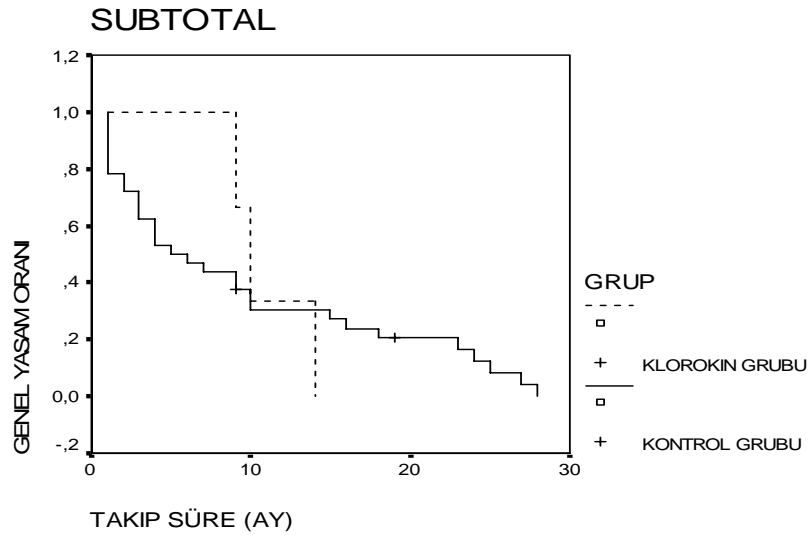
Klorokin alan hasta grubunda; 34 hastaya gross total rezeksiyon yapıldı. Bu olguların 7'si (%20.5) hayatta ve OYS 15 ay olarak bulunurken, subtotal rezeksiyon yapılan 3 hastadan hayatta olan yoktu ve OYS 11 ay olarak tespit edildi. Gross total rezeksiyon yapılan hasta grubu subtotal rezeksiyon grubuna göre istatistiksel olarak anlamsız ($p>0.05$) ve ancak uzun hayatta kalma oranlarına sahipti. Şekil-19'da klorokin grubunun rezeksiyon grupları ve Kaplan Meier yaşam sürelerinin tahmini eğrileri verilmiştir.

Kontrol grubunda ise; 49 hastaya gross total rezeksiyon yapılırken, 19 hasta (%38.9) hayatta ve OYS 16 ay olarak bulundu. Subtotal rezeksiyon yapılan 32 hastanın sadece 2 tanesi (%6.3) hayatta idi ve OYS 10 ay olarak tespit edildi. Gross total rezeksiyon yapılan hasta grubu subtotal rezeksiyon grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.01$) ve daha uzun hayatta kalma oranlarına sahipti.

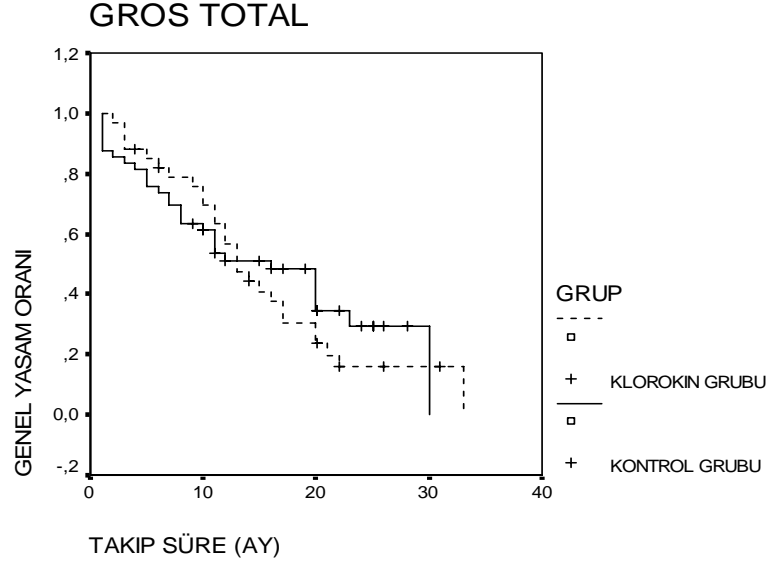
Klorokin alan grup ile kontrol grubu arasında hastalığın prognozu açısından gross total ve subtotal rezeksiyonlar arasında hayatta kalma süresi ve oranları istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p>0.05$). Şekil-20-21'de klorokin ve kontrol grubunun gross total ve subtotal rezeksiyonlara göre Kaplan Meier yaşam sürelerinin tahmini eğrileri verilmektedir.



Şekil-19: Klorokin grubunun rezeksiyon derecesi ve Kaplan Meier yaşam eğrileri (Cerrahi kanı)



Şekil-20: Klorokin ve kontrol grubunda tümörlerin subtotal rezeksiyonuna göre Kaplan Meier yaşam eğrileri



Şekil-21: Klorokin ve kontrol grubunda tümörlerin gross total rezeksiyonuna göre Kaplan Meier yaşam eğrileri

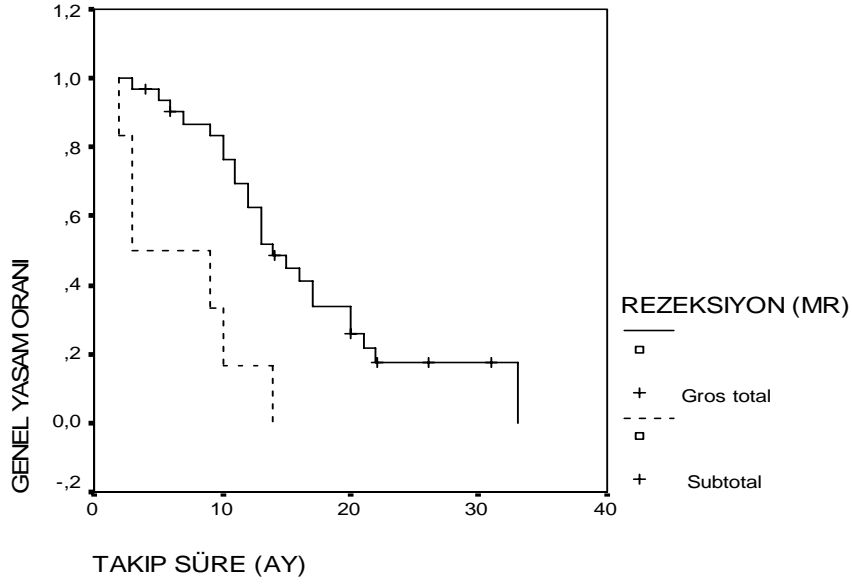
Rezeksiyon derecesi (Postoperatif MR)

Klorokin alan hasta grubunda; gross total rezeksiyon yapılan 31 hastadan 7 tanesinin (%22.5) takip süresince hayatta oldukları görüldü. Bu grubun OYS 16 ay olarak bulunurken, subtotal rezeksiyon yapılan 6 hastadan hayatta olan yoktu ve bu grubun OYS 6 ay olarak tespit edildi. Rezeksiyon grupları, yaşam sürelerine göre analiz edildiğinde; gross total rezeksiyon yapılan grup, subtotal rezeksiyon yapılan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı ve daha uzun yaşam sürelerine sahipti ($p < 0.01$). Şekil-22’de klorokin grubunun rezeksiyon grupları ve Kaplan Meier yaşam sürelerinin tahmini eğrileri verilmiştir.

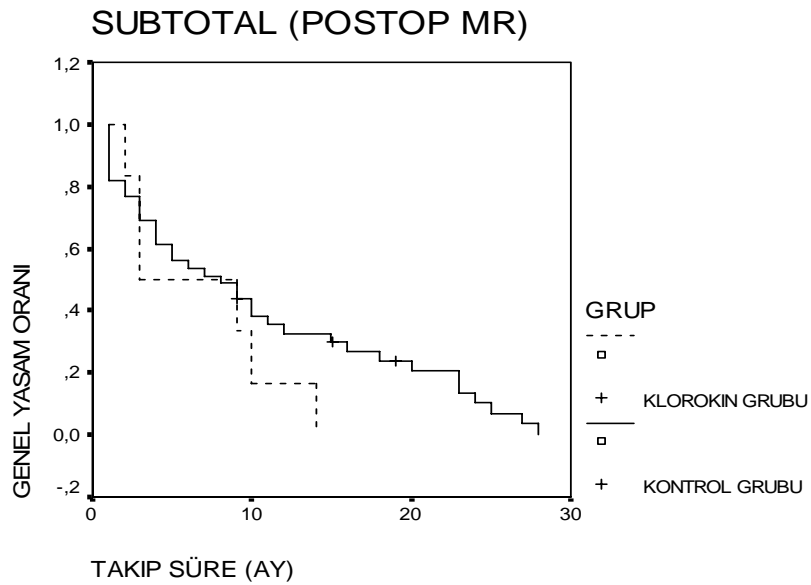
Kontrol grubunda ise; gross total rezeksiyon yapılan 42 hastadan 18 tanesinin (%42.9) takip süresince hayatta oldukları görüldü. Bu grubun OYS 17 ay olarak bulunurken, subtotal rezeksiyon yapılan 39 hastanın yalnızca 3 tanesi (%7.7) hayatta idi ve bu grubun OYS 10 ay olarak tespit edildi. Gross total rezeksiyon yapılan grup, subtotal rezeksiyon yapılan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı ve daha uzun yaşam sürelerine sahipti ($p < 0.01$).

Klorokin alan grup ile kontrol grubu arasında hastalığın prognozu açısından gross total ve subtotal rezeksiyonlar arasında hayatta kalma süresi ve oranları istatistiksel olarak anlamsızdı ($p > 0.05$). Gross total rezeksiyon yapılan grup, subtotal rezeksiyon yapılan gruba göre daha uzun yaşam sürelerine sahipti. Şekil-23-24’de

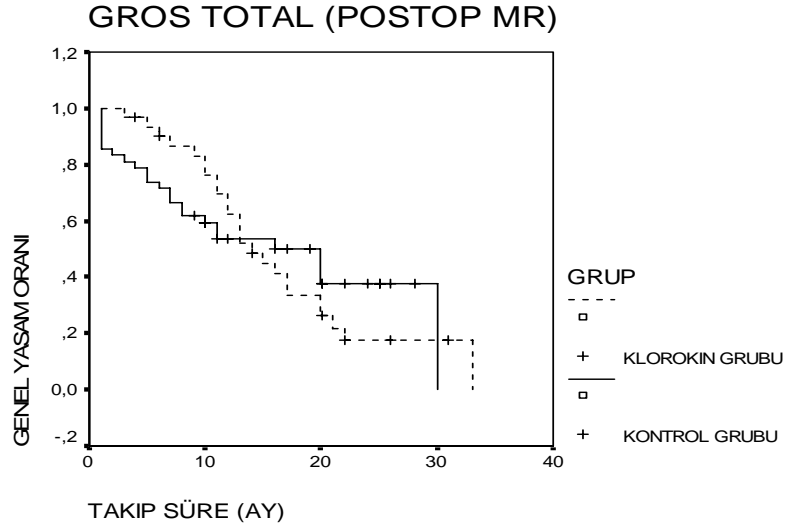
klorokin ve kontrol grubunun gross total ve subtotal rezeksiyonlara göre Kaplan Meier yaşam sürelerinin tahmini eğrileri verilmektedir.



Şekil-22 : Klorokin grubunun rezeksiyon derecesi ve Kaplan Meier yaşam eğrileri (Postop MR)



Şekil-23: Klorokin ve kontrol grubunda tümörlerin subtotal rezeksiyonuna göre Kaplan Meier yaşam eğrileri (Postop MR)



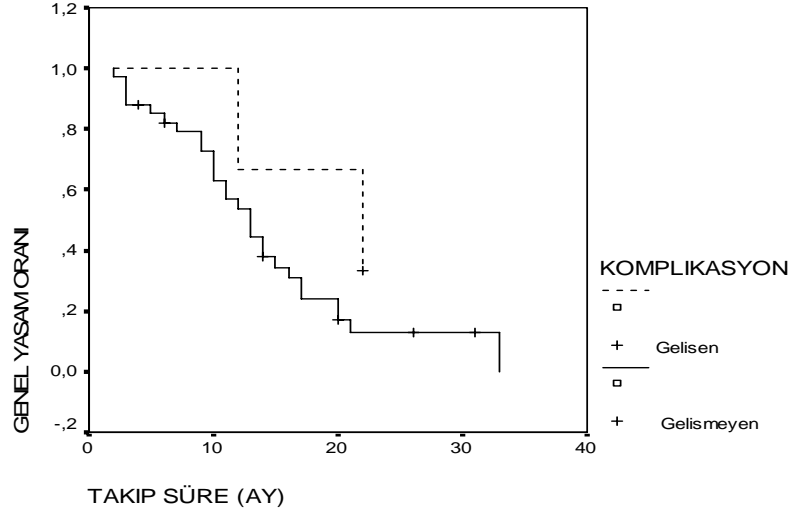
Şekil-24: Klorokin ve kontrol grubunda tümörlerin gross total rezeksiyonuna göre Kaplan Meier yaşam eğrileri (Postop MR)

Postoperatif tespit edilen komplikasyonlar

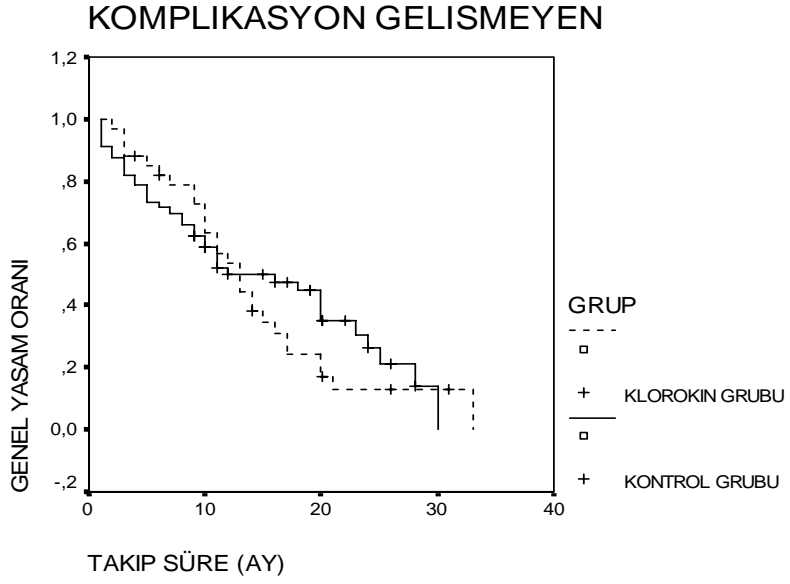
Klorokin grubu; Komplikasyon gelişmeyen 34 hastadan oluşan grup takip süresince %17.6 (6) sağ kalım oranına sahip iken, komplikasyon gelişen 3 hastadan oluşan grupta ise bu oran %33.3 (1) olarak tespit edildi. OYS'leri komplikasyonsuz grupta 14 ay olarak bulunurken, komplikasyon gelişen (İntraserebral hematoma, BOS kaçağı ve menenjit, beyin ödemi, venöz infarkt) grupta ise 18 ay idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamsız olarak tespit edildi ($p>0.05$). Şekil-25'de klorokin grubunun komplikasyon ve Kaplan Meier yaşam sürelerinin tahmini eğrilerini verilmiştir.

Kontrol grubunda ise; komplikasyon gelişmeyen 56 hastadan oluşan grup takip süresince %33.9 sağ kalım oranına sahip iken, komplikasyon gelişen 25 hastadan oluşan grupta ise bu oran %8.0 olarak tespit edildi. Ortalama yaşam süreleri komplikasyonsuz grupta 15 ay olarak bulunurken, komplikasyon gelişen grupta ise 9 ay idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı olarak tespit edildi ($p<0.01$).

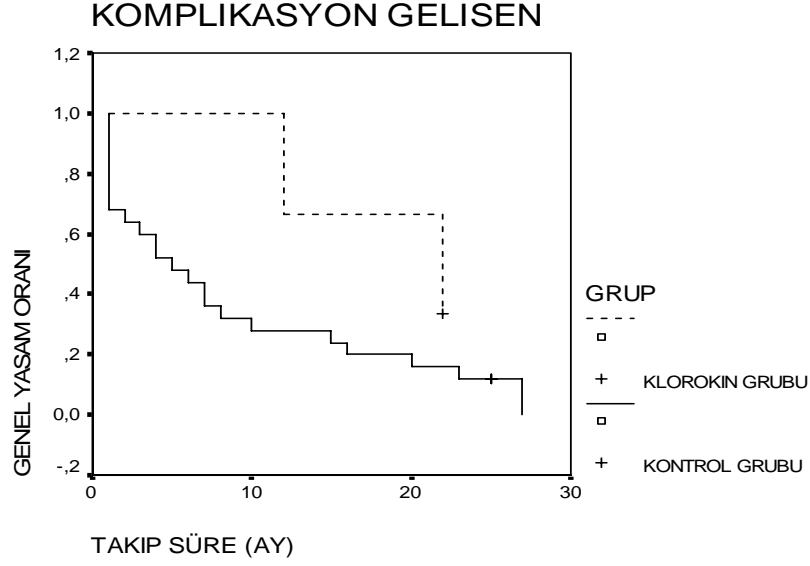
Klorokin alan grup ile kontrol grubu arasında hastalığın prognozu açısından komplikasyon gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında hayatta kalma süresi ve oranları istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p>0.05$). Şekil-26-27'de klorokin ve kontrol grubunun komplikasyon ve Kaplan Meier yaşam sürelerinin tahmini eğrileri görülmektedir.



Şekil-25: Klorokin grubunun komplikasyon ve Kaplan Meier yaşam eğrileri



Şekil-26: Klorokin ve kontrol grubunda komplikasyon gelişmeyen gruplara göre Kaplan Meier yaşam eğrileri



Şekil-27: Klorokin ve kontrol grubunda komplikasyon gelişen gruplara göre Kaplan Meier yaşam eğrileri

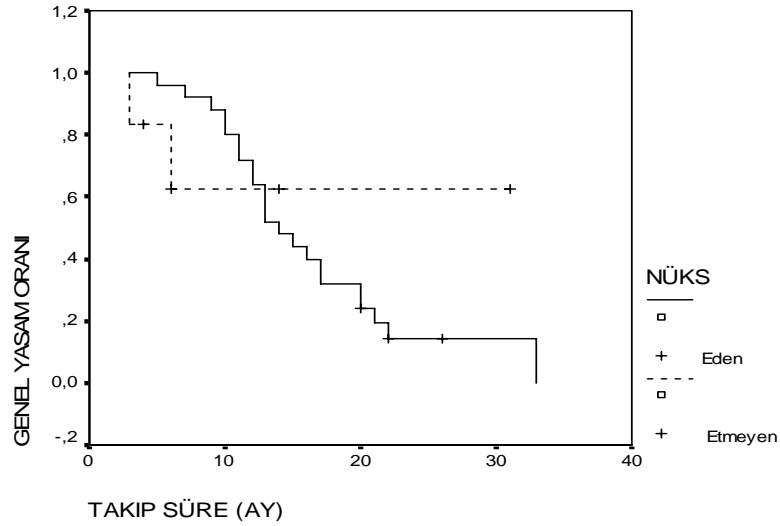
Nüks ve yaşam oranları

Klorokin grubu; Nöroradyolojik olarak gross total rezeksiyon yapıldığı ortaya konulan 31 hastanın 25 (%80.6) tanesinde değişen sürelerde nüks gelişti. Nüks eden grubun 3 tanesinin (%12.0) takip süresince hayatta oldukları görüldü, bu grubun OYS 16 ay olarak bulundu. Takip süresince 6 (%19.3) olguda her hangi bir tümör nüksü gözlenmedi. Nüks etmeyen grubun OYS 21 ay olarak tespit edildi, 4 tanesinin (%66.6) takip süresince hayatta oldukları görüldü (Nüks gelişmeyen 2 olgu değişik sebebler nedeniyle eksitus olmuşlardır). Subtotal rezeksiyon yapılan 6 olgudaki tümör relapsı nüks olarak değil, yeniden büyüme olarak kabul edildi. Gross total rezeksiyon sonrası nüks gelişen olgu grubu ve nüks görülmeyen grubun yaşam sürelerine göre analiz edildiğinde istatistiksel olarak anlamsız ($p>0.05$) bulundu. Şekil-28'de klorokin grubunun nüks ve Kaplan Meier yaşam sürelerine ait eğriler verilmiştir.

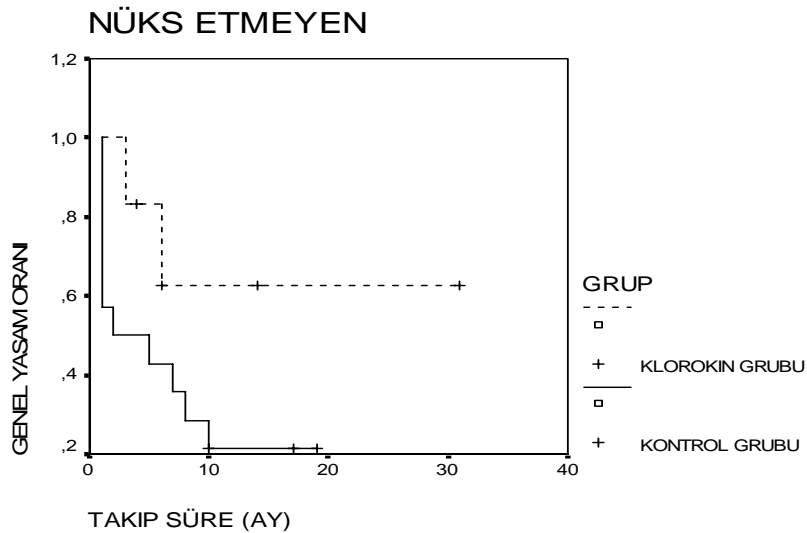
Kontrol grubunda ise; gross total rezeksiyon yapılan 42 hastanın 28 (%66.7) tanesinde değişen sürelerde nüks gelişti. Nüks eden grubun OYS 21 ay olarak bulunurken, geri kalan 14 (%33.3) olguda takip süresince her hangi bir tümör rekürrensi gözlenmedi. Ancak nüks etmeyen grubun OYS 7 ay olarak tespit edilmesi, olgulardaki kısa süreli yaşamın nüks gelişmesine izin vermemesi olarak yorumlandı. Grosstotal rezeksiyon sonrası nüks gelişen olgu grubu ve nüks görülmeyen grubun

yaşam sürelerine göre analiz edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.01$) fark bulundu.

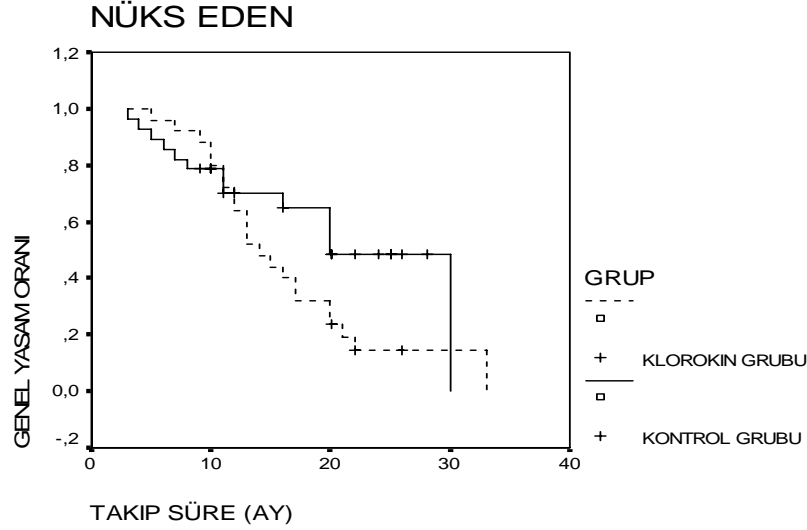
Klorokin alan grup ile kontrol grubu arasında hastalığın prognozu açısından nüks gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında hayatta kalma süresi ve oranları istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p > 0.05$). Şekil-29-30'da klorokin ve kontrol grubunun nüks ve Kaplan Meier yaşam sürelerinin tahmini eğrileri verilmiştir.



Şekil-28: Klorokin grubunun nüks ve Kaplan Meier yaşam eğrileri



Şekil-29: Klorokin ve kontrol grubunda nüks gelişmeyen gruplara göre Kaplan Meier yaşam eğrileri



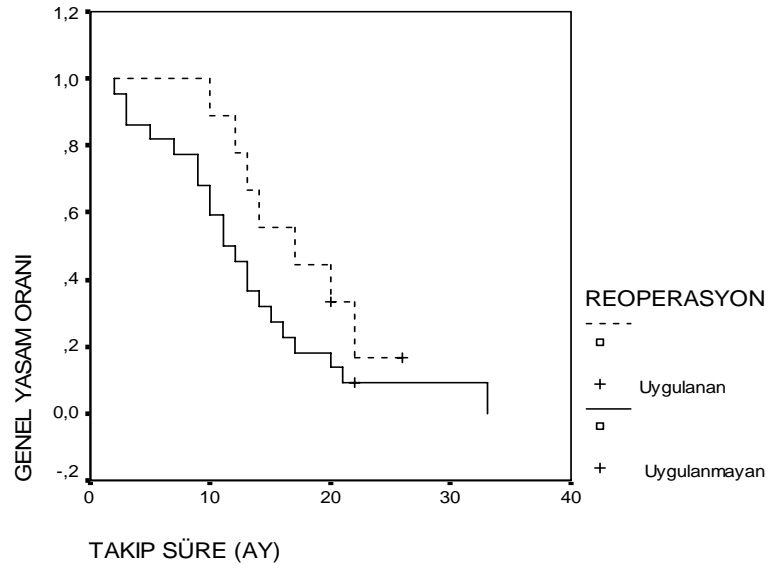
Şekil-30: Klorokin ve kontrol grubunda nüks gelişen gruplara göre Kaplan Meier yaşam eğrileri

Reoperasyon ve yaşam oranları :

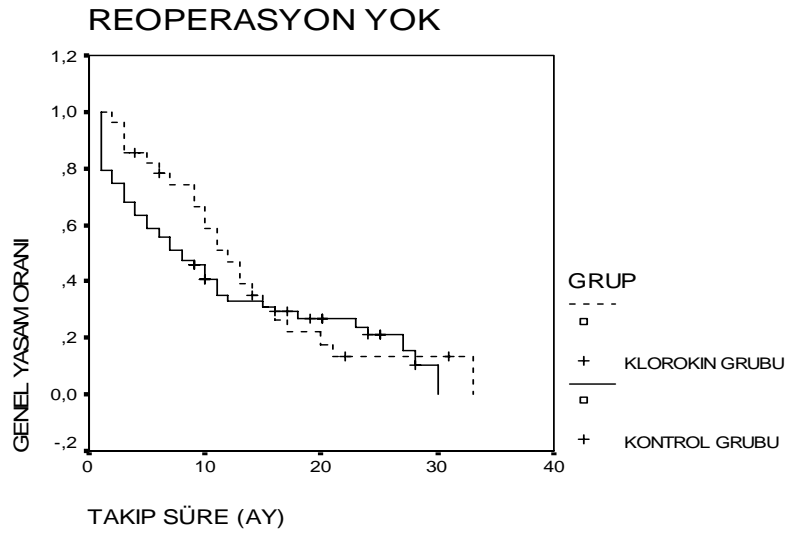
Klorokin grubu; Nüks ya da yeniden büyüme nedeniyle opere edilen 9 hastalık grubun OYS ile nüks ya da yeniden büyüme tespit edilmesine karşın tekrar opere edilmeyen 22 hastalık grubun istatistiksel verileri karşılaştırıldığında, tekrar opere edilen grubun sağ kalma oranı %22.2 (2 olgu), OYS 17 ay olarak bulunurken, tekrar opere edilmeyen olguların sağ kalma oranı %4.5 (1 olgu) ve OYS 13 ay olarak tespit edildi. Sonuçlar, reoperasyonun olguların yaşam sürelerini uzattığını göstermekle birlikte gruplar arasında yaşam süreleri açısından farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Şekil-31’de klorokin grubunun reoperasyon ve Kaplan Meier yaşam sürelerinin tahmini eğrileri görülmektedir.

Kontrol grubunda ise; nüks ya da yeniden büyüme nedeniyle 18 hasta grubu opere edildi. Tekrar opere edilen grubun %38.9’luk (7 olgu) sağ kalma oranı, OYS 18 ay olarak bulunurken, tekrar opere edilmeyen grubun % 20.9’luk (14 olgu) sağ kalma oranı ile OYS’nin 12 ay olduğu tespit edildi. Gruplar arasında yaşam süreleri açısından farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

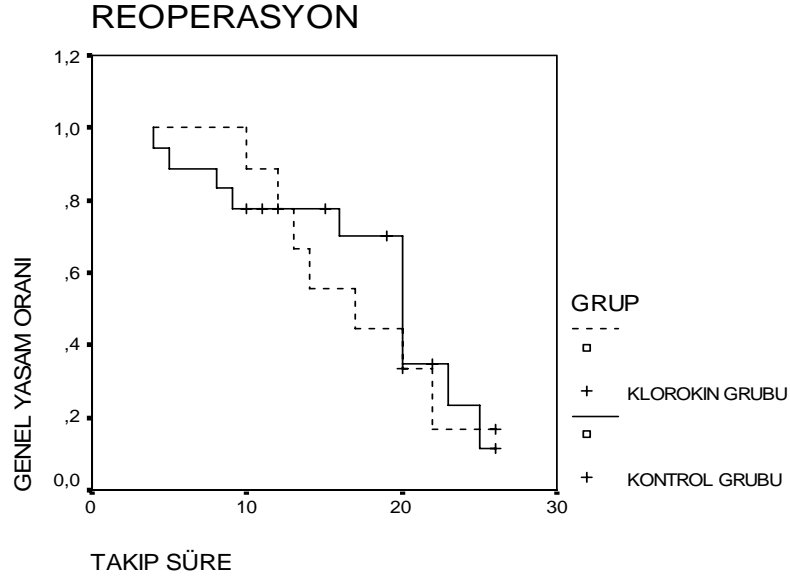
Klorokin alan grup ile kontrol grubu arasında hastalığın prognozu açısından tekrar opere edilen ve edilmeyen gruplar arasında hayatta kalma süresi ve oranları istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p>0.05$). Şekil-32-33’de klorokin ve kontrol grubunun reoperasyon ve Kaplan Meier yaşam sürelerinin tahmini eğrileri görülmektedir.



Şekil-31: Klorokin grubunun reoperasyon ve Kaplan Meier yaşam eğrileri



Şekil-32: Klorokin ve kontrol grubunda tekrar opere edilmeyen olgulara göre Kaplan Meier yaşam eğrileri



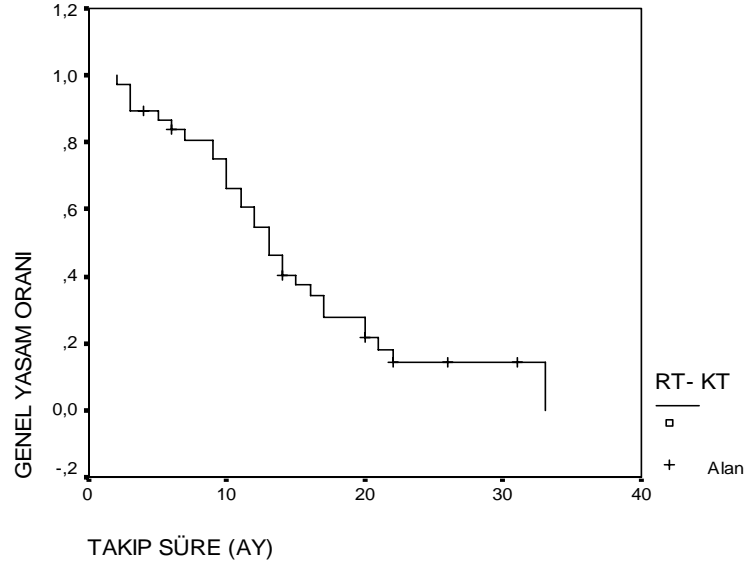
Şekil-33: Klorokin ve kontrol grubunda tekrar opere edilen olgulara göre Kaplan Meier yaşam eğrileri

Radyoterapi-Kemoterapi ve yaşam süreleri :

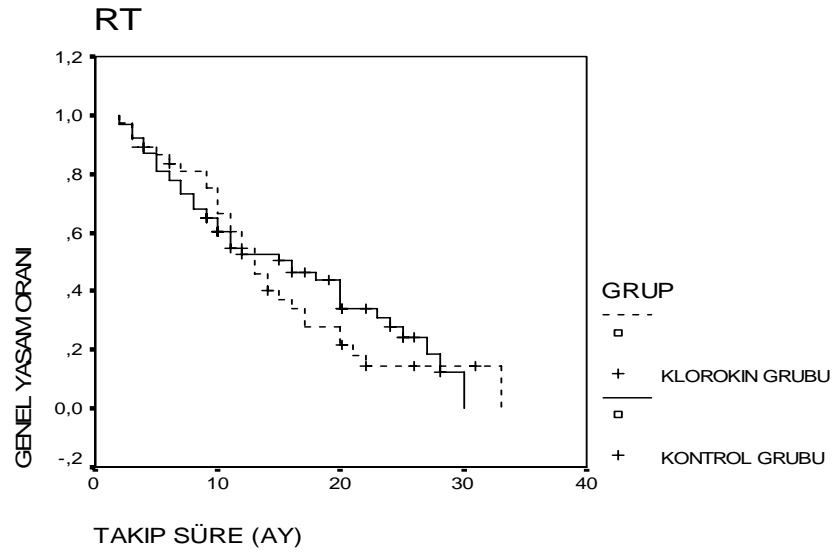
Tablo 3’de klorokin alan hasta grubunda; RT-KT alan hasta grupları, bu hasta gruplarının sağ kalım yüzdeleri ve OYS’leri verilmiştir. Tüm olgular RT-KT almışlardır. RT-KT alan hastaların OYS 15 ay olarak bulunurken bu olguların 7 (%18.9) tanesi takip süresince hayatta idi. Şekil-34’de klorokin grubunda RT-KT alan olguların Kaplan Meier yaşam sürelerinin tahmini eğrilerini göstermektedir.

Kontrol grubunda ise; radyoterapi alan hastaların OYS 16 ay olarak bulunurken bu olguların %31.8’i (20 olgu) takip süresince hayatta idi. RT almayan grubun OYS’i 4 ay olarak tespit edildi. Gruplar arasındaki yaşam süreleri arasındaki farklılık, istatistiksel olarak anlamlı olarak tespit edildi. ($p < 0.01$). Kemoterapi alan gruptaki hastaların % 35.1’i (20 olgu) hayatta ve bu grubun OYS’i 17 ay olarak bulundu. Kemoterapi almayan grubun OYS’i 4 ay olarak tespit edildi. Gruplar arasındaki yaşam süreleri arasındaki farklılık, istatistiksel olarak anlamlı olarak tespit edildi. ($p < 0.01$).

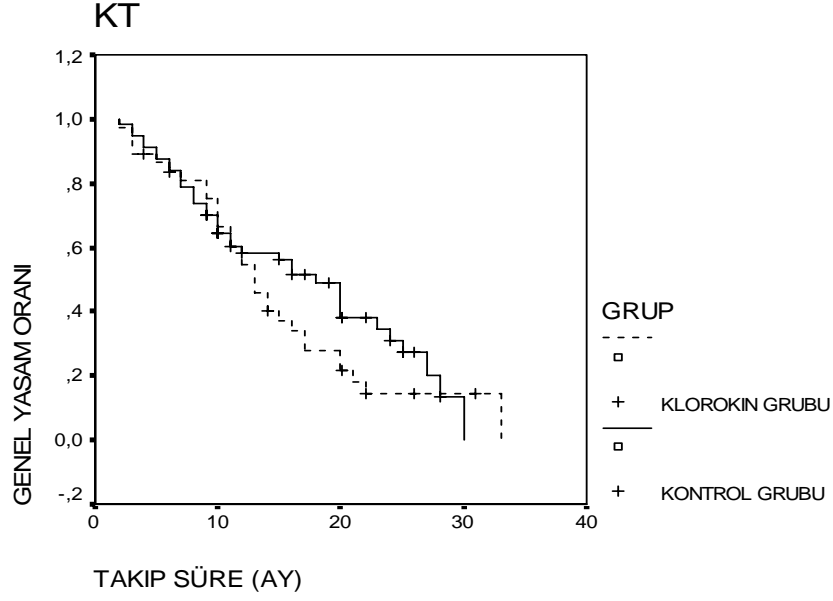
Klorokin alan grup ile kontrol grubu arasında hastalığın prognozu açısından RT ve KT alan gruplar arasında hayatta kalma süresi ve oranları istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p > 0.05$). Şekil-35-36’da klorokin ve kontrol grubunun RT-KT ve Kaplan Meier yaşam sürelerinin tahmini eğrileri görülmektedir.



Şekil-34: Klorokin grubunun RT-KT ve Kaplan Meier yaşam eğrileri



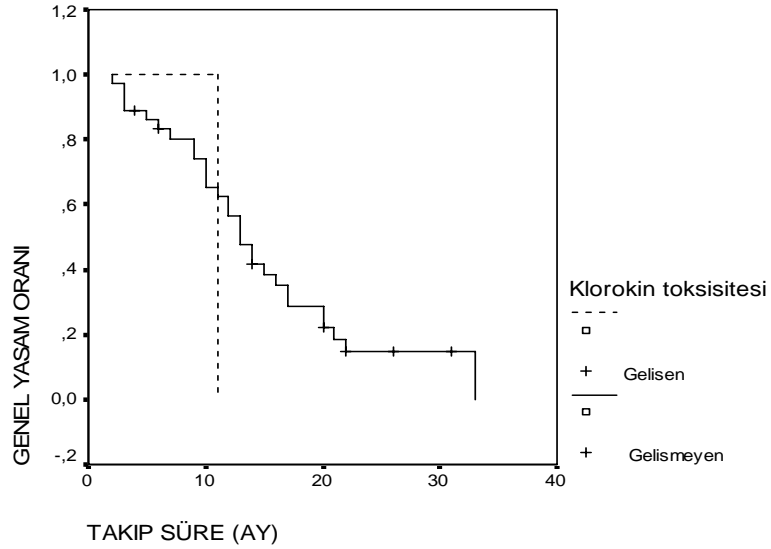
Şekil-35: Klorokin ve kontrol grubunda RT alan olgulara göre Kaplan Meier yaşam eğrileri



Şekil-36: Klorokin ve kontrol grubunda KT alan olgulara göre Kaplan Meier yaşam eğrileri

Klorokin toksisitesi

Tablo 3’de klorokin toksisitesi gelişen ve gelişmeyen grupların yaşam sürelerinin analizi verilmiştir. 1 hastada takip süresinin 7. ayında retinopati gelişmesi klorokin toksisitesine bağlandı ve klorokin tedavisi kesildi. Toksikite gelişmeyen 36 olgunun 7 tanesinin (%19.4) takip süresince hayatta oldukları görüldü, bu grubun OYS 15 ay olarak bulundu. Toksikite gelişen 1 olgunun OYS 11 ay olarak bulundu. Klorokin toksisitesi gelişen olgu grubu ve gelişmeyen grubun yaşam sürelerine göre analiz edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı ($p>0.05$) fark bulunmadı. Şekil-37’de klorokin toksisitesi ve Kaplan Meier yaşam sürelerinin tahmini eğrilerini verilmiştir.



Şekil-37: Klorokin toksisitesi ve Kaplan Meier yaşam eğrileri

Yeniden büyüme

Tablo 5’de klorokin alan hasta grubunda; subtotal rezeksiyon uygulanan ve yeniden büyüme gelişen 6 hastaya ait Kaplan Meier yaşam sürelerinin analizi verilmektedir. Subtotal rezeksiyon grubundaki 6 olgudan hayatta olanı yoktu. Yeniden büyüme gelişen grupta OYS 6 aydı. Cox regresyon çoklu analizinde yeniden büyüme ve yeniden büyüme süresi istatistiksel olarak anlamsız olduğundan yeniden büyüme süresine etki eden değişkenlerin analizi ayrı bir tablo şeklinde verilmedi.

Tablo 5: Klorokin grubunda subtotal rezeksiyon, yeniden büyüme ve yaşam oranları

Yeniden büyüme	Sayı	Sağ Kalım %	Ortalama yaşamsüresi (Ay) (95%CI)	Ortanca yaşamsüresi (Ay) (95%CI)
Eden	6	0	6 (2-10)	3 (0-8)
Etmeyen	0			

Kontrol grubunda; subtotal rezeksiyon yapılan 39 olgunun hayatta kalma oranı %7.7 idi ve 3 olgu hayatta idi. Mevcut tümör hacminde yeniden büyüme gözlenen 25 olguluk grupta 2 olgu hayatta, sağ kalım oranı %8.0 idi. Yeniden büyüme gelişen grupta OYS’i 13 aydı. Yeniden büyüme gelişmeyen grupta OYS 5 aydı, olgulardaki kısa ömür nedeni ile yeniden büyüme görülmedi. Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0.01$).

Tablo 6: Kontrol grubunda subtotal rezeksiyon, yeniden büyüme ve yaşam oranları

Yeniden büyüme	Sayı	Sağ Kalım %	Ortalama yaşamsüresi (Ay) (95%CI)	Ortanca yaşamsüresi (Ay) (95%CI)
Eden	25	8.0 (2)	13 (10-17)	10(7-13) **
Etmeyen	14	7.1(1)	5(1-7)	1(, ;)

**** p < 0.01**

Klorokin alan grup ile kontrol grubu arasında hastalığın prognozu açısından yeniden büyüme ve yaşam oranları istatistiksel olarak anlamsız bulundu (p>0.05).

Nüks Süresi

Nüks tekli analizde hayatta kalım üzerine etkili ve cox regresyon analizinde nüks süresi prognostik faktör olarak etkili bulunurken, yeniden büyüme ve yeniden büyüme süresi (postoperatif MR'da subtotal rezeksiyon saptanan olgular) çoklu analizde hayatta kalım üzerine etkisiz bulunduğundan sadece nüks süresine etki eden faktörler analiz edildi ve sonuçları Tablo 7'de özetlendi.

Tablo 7: Klorokin grubunda nüks süresiyle ilişkili olabilecek faktörlere ait değişkenlerin analizi

Faktörler	Değişkenler	Sayı	Sağ Kalım %	Ortalama Nüks süresi(Ay) (95%CI)	Ortanca Nüks süresi (Ay) (95%CI)
Patoloji	GBM	20	15.0 (3)	13 (9-17)	11 (8-13) * ¹
	AA	5	0	9 (5-14)	10 (8-11)
Grostopal Rezeksiyon (Nüks)	Eden	25	12.0 (3)	12 (9-16)	11 (9-12) *
	Etmeyen	6	66.6 (4)	-	-
RT-KT	Alan	25	12.0 (3)	12 (9-16)	11 (9-12)
	Almayan				
Lokalizasyon	Vital bölge	15	13.3 (2)	11 (8-14)	11 (8-13) * ¹
	Vital olmayan bölge	10	10.0 (1)	14 (8-20)	11 (6-15)

*¹ p>0.05

* p<0.05

** p<0.01

Tablo 8: Kontrol grubunda nüks süresiyle ilişkili olabilecek faktörlere ait değişkenlerin analizi

Faktörler	Değişkenler	Sayı	Sağ Kalım %	Ortalama Nüks süresi(Ay) (95%CI)	Ortanca Nüks süresi (Ay) (95%CI)
Patoloji	GBM	33	36.4 (12)	6 (4-7)	4 (0 ; 9)
	AA	9	66.7 (6)	15 (11-19)	16 (, ;) **
GT Rezeksiyon (Nüks)	Eden	28	53.6 (15)	9 (6-11)	9 (3-15) *
	Etmeyen	14	21.4 (3)	-	-
Kemoterapi	Alan	31	54.8 (17)	11 (9-14)	13 (5-21)**
	Almayan	11	9.1 (1)	1 (0-2)	0 (, ;)
Radyoterapi	Alan	34	31.8 (20)	10 (8-13)	13 (7-19)**
	Almayan	8	5.6 (1)	1 (0-1)	0 (, ;)
Lokalizasyon	Vital bölge	18	38.9 (7)	7 (4-11)	4 (0-9) * ¹
	Vital olmayan bölge	24	45.8 (11)	10 (7-13)	9 (1-17)

*¹ p>0.05

* p<0.05

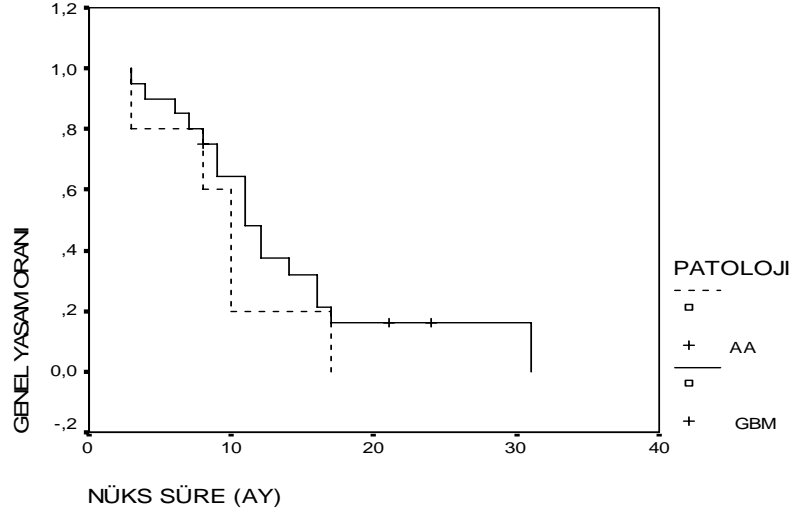
** p<0.01

Patolojik tanı ve nüks süresi:

Tablo 7'de klorokin alan hasta grubunun histopatolojik tanıları ve nüks süreleri incelendi. Klorokin alan hasta grubunda; AA'lu hastalarda ortalama nüks süresinin 9 ay, GBM'de ise 13 ay olduğu tespit edildi. Histopatolojik alt grupların nüks süreleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamsız bulundu (p>0.05). Şekil-38'de klorokin grubunun patolojik tanı ve nüks sürelerine göre Kaplan Meier yaşam sürelerinin eğrilerini görülmektedir.

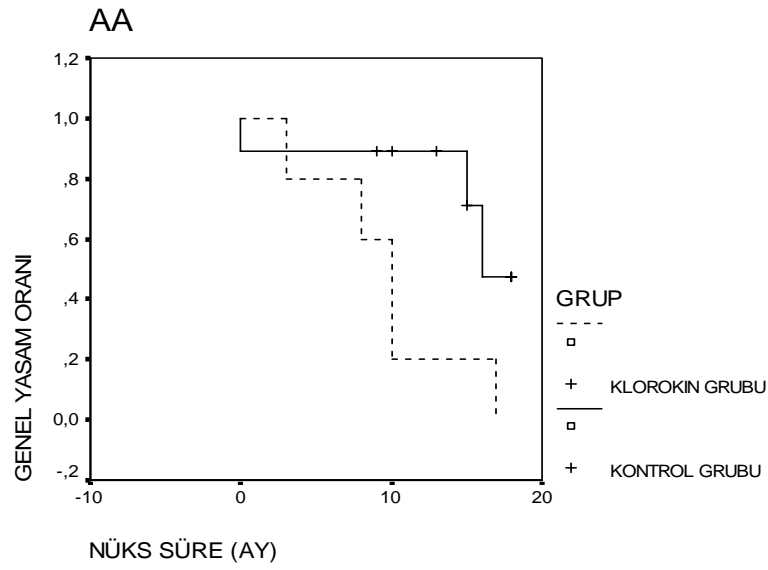
Kontrol grubunda ise; AA'lu hastalarda ortalama nüks süresinin 15 ay, GBM'de ise 6 ay olduğu tespit edildi. Histopatolojik alt grupların nüks süreleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.01).

Klorokin alan grup ile kontrol grubu arasında hastalığın prognozu açısından patolojik tanı ve nüks süresi oranları istatistiksel olarak anlamsız bulundu (p>0.05). Şekil-39-40'da klorokin ve kontrol grubunun patolojik tanı ve nüks sürelerine göre Kaplan Meier yaşam sürelerinin tahmini eğrileri görülmektedir.

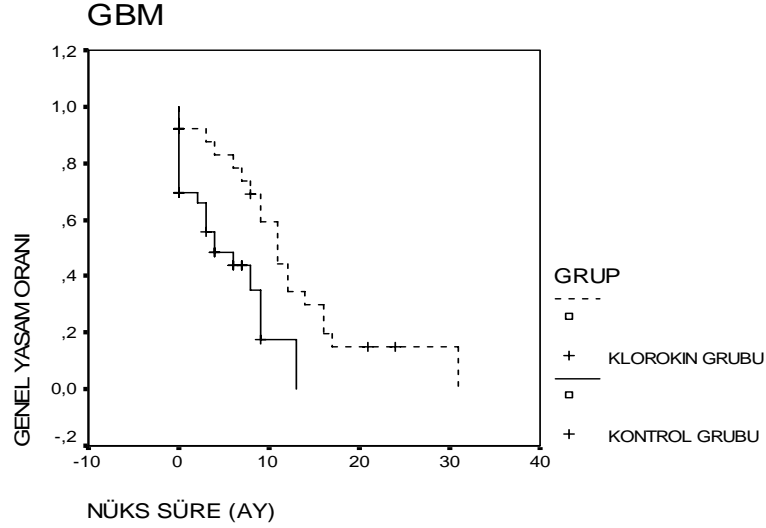


Şekil-38: Klorokin grubunun Patolojik tanı ve nüks sürelerine ait Kaplan

Meier yaşam eğrileri



Şekil-39: Klorokin ve kontrol grubunda AA'lu olgularda nüks sürelerine göre Kaplan Meier yaşam eğrileri



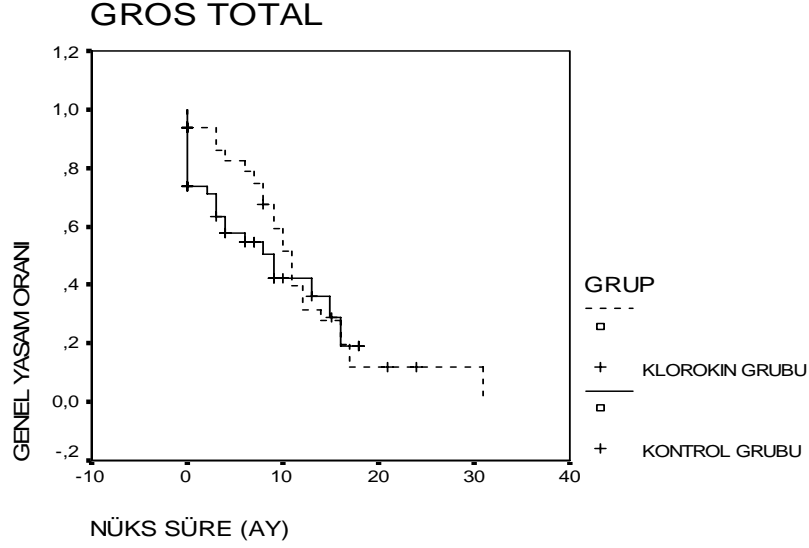
Şekil-40: Klorokin ve kontrol grubunda GBM’li olgularda nüks sürelerine göre Kaplan Meier yaşam eğrileri

Rezeksiyon derecesi, nüks süresi ve yeniden büyüme süresi

Klorokin grubu; gross total rezeksiyon grubunun nüks süreleri ve subtotal rezeksiyon grubunun yeniden büyüme süreleri analiz edildiğinde, gross total rezeksiyon yapılan gruptaki ortalama nüks süresi 12 ay olarak bulundu. Subtotal rezeksiyon yapılan grupta ortalama yeniden büyüme süreleri 3 ay olarak tespit edildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p < 0.05$).

Kontrol grubunda ise; gross total rezeksiyon yapılan gruptaki ortalama nüks süresi 9 ay olarak bulunurken, subtotal rezeksiyon yapılan grupta ortalama yeniden büyüme süreleri 5 ay olarak tespit edildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p < 0.05$).

Klorokin alan grup ile kontrol grubu arasında hastalığın prognozu açısından rezeksiyon derecesi ve nüks süresi oranları istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p > 0.05$). Şekil-41’de klorokin ve kontrol grubunun rezeksiyon derecesi ve nüks sürelerine göre Kaplan Meier yaşam sürelerinin tahmini eğrileri görülmektedir.



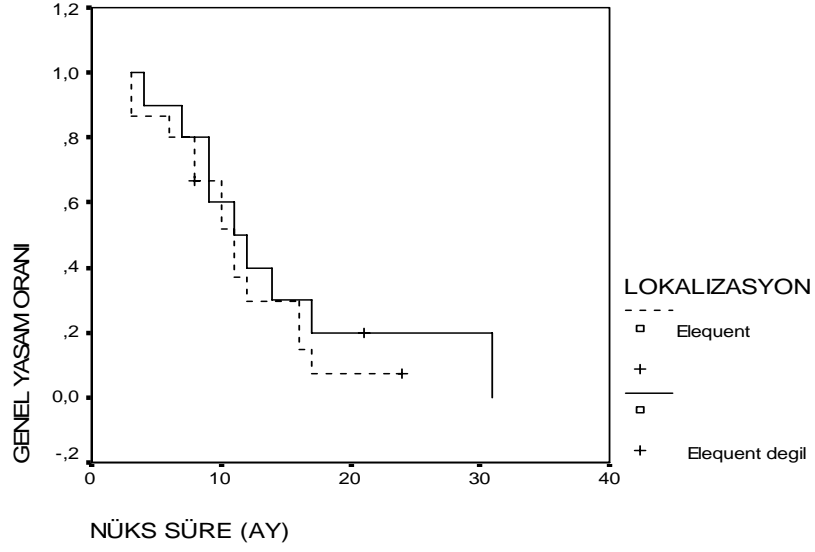
Şekil-41: Klorokin ve kontrol grubunun rezeksiyon derecesi ve nüks sürelerine göre Kaplan Meier yaşam sürelerinin tahmini eğrileri

Fonksiyonel lokalizasyon ve nüks süreleri :

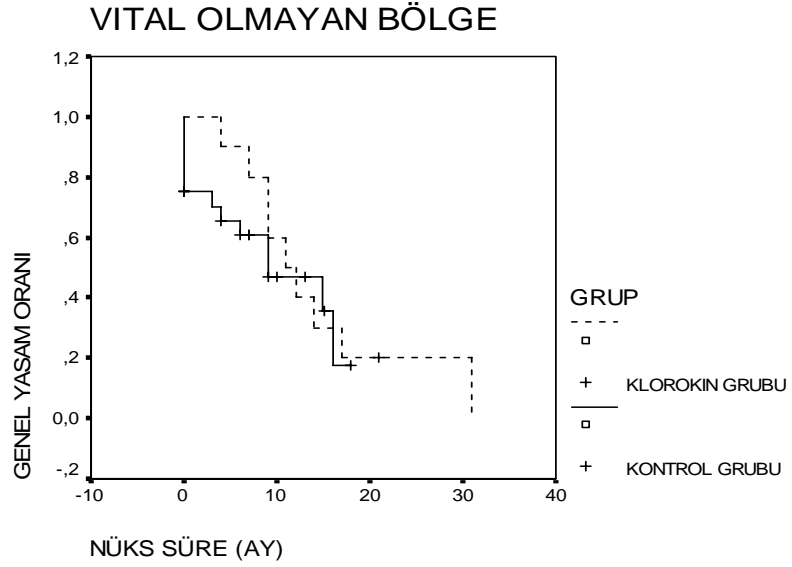
Klorokin alan hasta grubunda; fonksiyonel olmayan bölgeye lokalize tümörlü olguların ortalama nüks süresi 14 ay, fonksiyonel bölgede yerleşen tümörlü olguların ortalama nüks süresi 11 ay olarak tespit edildi. Tümör lokalizasyonu ve nüks süreleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p>0.05$). Şekil-42’de klorokin grubunun lokalizasyonlara göre nüks sürelerinin Kaplan Meier yaşam eğrileri verilmiştir.

Kontrol grubunda ise; fonksiyonel olmayan bölgeye lokalize tümörlü olguların ortalama nüks süresi 10 ay ve fonksiyonel bölgede yerleşen tümörlü olguların ortalama nüks süresi 7 ay olarak tespit edildi. Tümör lokalizasyonu ve nüks süreleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p>0.05$).

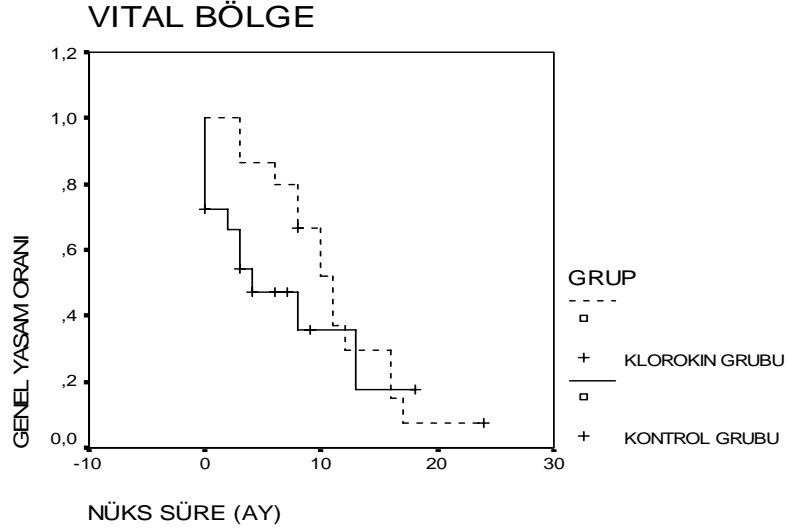
Klorokin alan grup ile kontrol grubu arasında hastalığın prognozu açısından tümör lokalizasyonu ve nüks süreleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p>0.05$). Şekil-43-44’de klorokin ve kontrol grubunun tümör lokalizasyonu ve nüks sürelerine göre Kaplan Meier yaşam sürelerinin tahmini eğrileri görülmektedir.



Şekil-42: Klorokin grubunun lokalizasyon ve nüks sürelerine ait Kaplan Meier yaşam eğrileri



Şekil-43: Klorokin ve kontrol grubunda vital olmayan bölgeler ve nüks sürelerine ait Kaplan Meier yaşam eğrileri



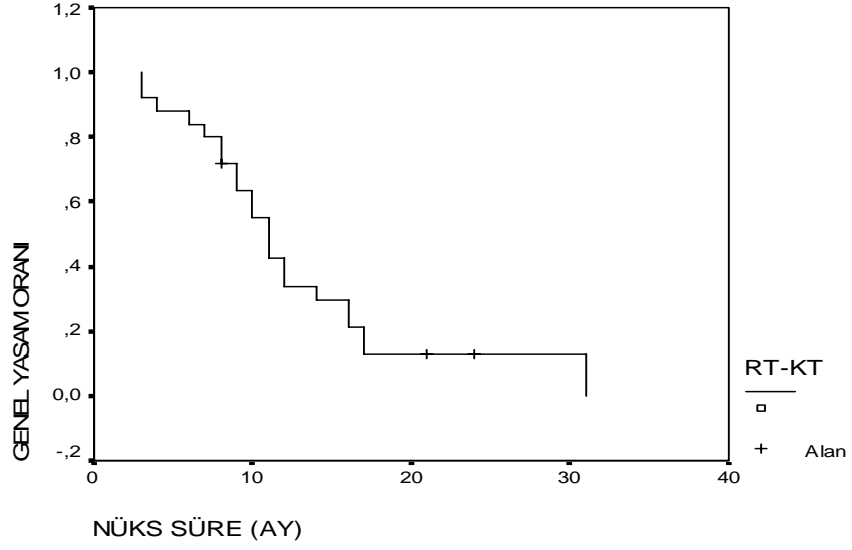
Şekil-44: Klorokin ve kontrol grubunda vital bölgeler ve nüks sürelerine ait Kaplan Meier yaşam eğrileri

Radyoterapi-Kemoterapi ve nüks süreleri

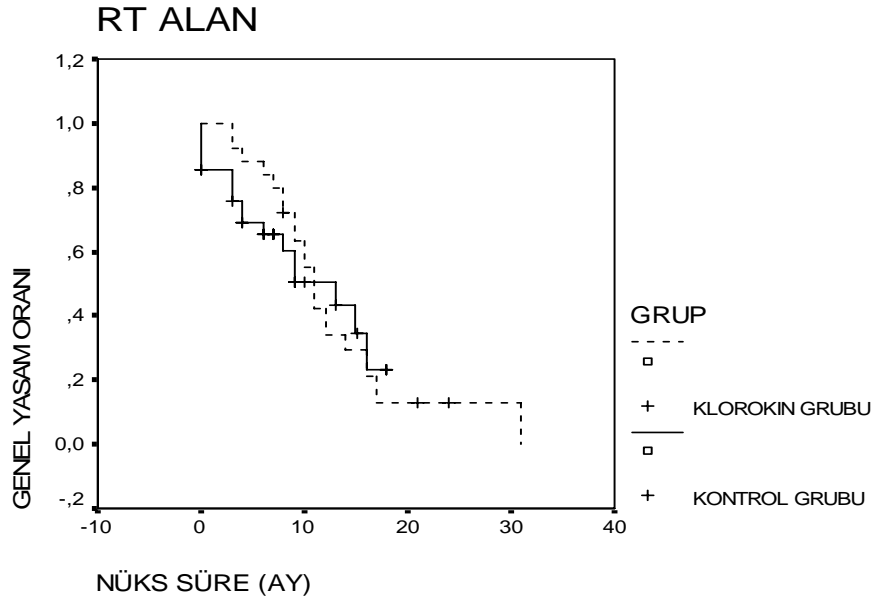
Klorokin grubu; RT ve KT alan olgulardan 25 tanesinde nüks tespit edildi. 25 hastanın 3 tanesi (%12.0) takip süresince hayatta idi ve ortalama nüks süreleri 12 ay olarak tespit edildi. Şekil-45’de klorokin grubunun RT ve KT alan hasta gruplarına ait nüks sürelerinin Kaplan Meier tahmini yaşam eğrileri görülüyor.

Kontrol grubunda ise; radyoterapi ve kemoterapi alan hasta gruplarında ortalama nüks süreleri 6 ay olarak tespit edilirken, bu değer radyoterapi almayan grupta <1 ay, kemoterapi almayan grupta ise 1 ay olarak bulundu. Gruplar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.01$).

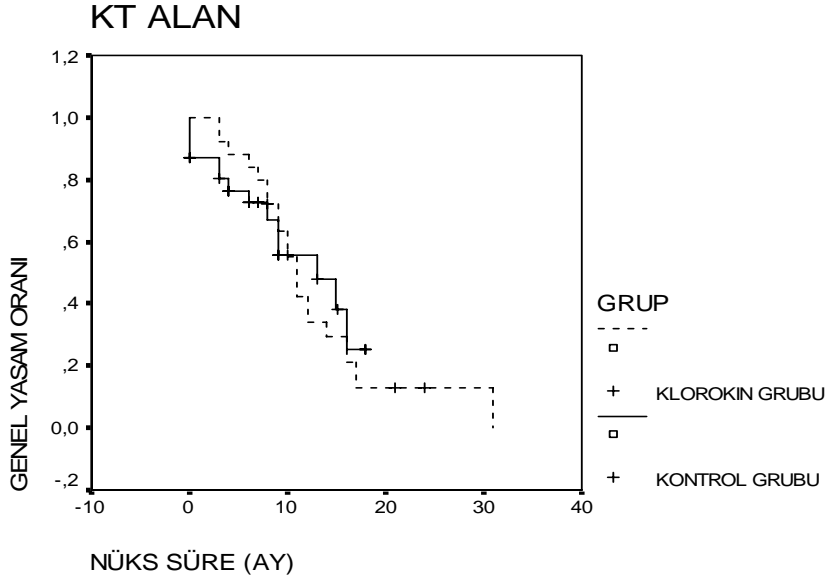
Klorokin alan grup ile kontrol grubu arasında hastalığın prognozu açısından RT-KT ve nüks süreleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p > 0.05$). Şekil-46-47’de klorokin ve kontrol grubunun RT-KT ve nüks sürelerine göre Kaplan Meier yaşam sürelerinin tahmini eğrileri görülmektedir.



Şekil-45: Klorokin grubunun RT ve KT ve nüks sürelerine ait Kaplan Meier yaşam eğrileri



Şekil-46: Klorokin ve kontrol grubunda RT ve nüks sürelerine ait Kaplan Meier yaşam eğrileri



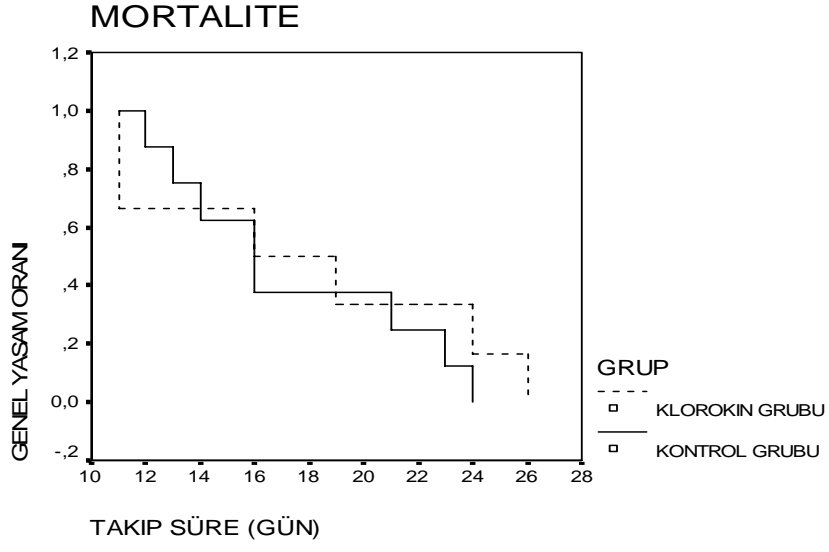
Şekil-47: Klorokin ve kontrol grubunda KT ve nüks sürelerine ait Kaplan Meier yaşam eğrileri

Mortalite

Klorokin grubu; Kraniyotomi yapılan toplam 44 olgudan ilk 30 gün içerisinde kaybedilen 6 olgunun ölüm nedeni cerrahi ile ilgili varsayıldı ve cerrahi mortalite oranı %13.6 olarak hesaplandı. 6 olguya ait veriler çalışma dışı tutuldu.

Kontrol grubunda ise; kraniyotomi yapılan toplam 89 olgudan ilk 30 gün içerisinde kaybedilen 8 olgunun ölüm nedeni cerrahi ile ilgili varsayıldı ve cerrahi mortalite oranı %8.9 olarak hesaplandı. 8 olguya ait veriler çalışma dışı tutuldu.

Klorokin alan grup ile kontrol grubunun mortaliteleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p > 0.05$). Şekil-48: Klorokin ve kontrol grubunda mortalitelere ait Kaplan Meier yaşam eğrileri görülmektedir.



Şekil-48: Klorokin ve kontrol grubunda mortalitelere ait Kaplan Meier yaşam eğrileri

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, klorokin verilen MA'lı hastaların hayatta kalış süresi üzerine etki eden bağımsız değişkenlerin (rezeksiyon derecesi, yaş, operasyon öncesi ve sonrası KPS skoru, fonksiyonel lokalizasyon, patolojik tanı, radyoterapi, kemoterapi, nüks ve nüks süresi, yeniden büyüme süresi, postoperatif gelişen komplikasyonlar, reoperasyon) prognoz üzerine olan etkileri analiz edilmiştir. Analiz hem gurup içi hem de kontrol gurubu olarak kabul edilen ancak klorokin almayan MA'lı hastaların parametreleri ile de kıyaslanmıştır.

MA'lı yetişkin hastalarda hasta yaşının genç olması ile hastaların daha uzun süre yaşaması arasında ilişki olduğunu gösteren önemli kanıtlar bulunmaktadır (1, 159-161). Bu nedenle hastanın yaşı, seçilen cerrahi yöntemin türünü ve dolayısıyla buna bağlı yaşam süresini etkileyen bağımsız bir değişken olarak kabul edilmektedir.

Yaş arttıkça ölüm riski de artmaktadır. Yaşlı hastalara uygulanan agressif tedavi, genç hastaların aksine, yaşam süresinin uzatılması yönünde daha az etkili olmaktadır (160, 162, 163).

Yaşlı hastalarda MA görülme oranı, hastanın yaşına bağlı olarak artış gösterebilmektedir (164). MA'lı yaşlı hastalar ile ilgili olarak, hem büyük hasta grupları üzerinde yapılan çok değişkenli analizlerde (165, 166), hem de uzun süre yaşayan hastalar üzerine yapılan analizlerde (167, 168) bu popülasyonun daha kısa yaşam sürelerine sahip oldukları bulunmuştur. Tanıda gecikmenin nedenlerinden biri, yaşlı hastalardaki beyin atrofisi nedeni ile büyük hacimlere ulaşan tümör

kitesinin semptomsuz olarak tolere edilebilmesi olabilir. Yaşlı hastalardaki GBM'lerin farklı histolojik yapıda oldukları ve radyoterapiye rezistans gösterdikleri yönünde bazı fikirler ileri sürülse de bu görüş pek tatmin edici gibi görünmemektedir. Çünkü, böyle bir tümör özelliğinin oluşması için radyosensitiviteyi kodlayabilen farklı bir tümör genetik abnormalitesinin olması gerekir. Üstelik, yaşlı hasta popülasyonundaki GBM'lerin daha yüksek bir bromodeoksiüridin etiketleme indeksine sahip olmadıkları da klinik olarak gösterilmiştir (169, 170).

Barker ve arkadaşları (160) tarafından toplam 223 hasta üzerinde yapılan çalışmada geniş cerrahi rezeksiyon, yüksek preoperatif KPS gibi değişkenlerin yanı sıra hasta yaşının genç olmasının da radyasyona olan cevabı iyileştirildiğini tespit edilmiştir.

Sunulan bu çalışmada klorokin alan hasta grubunda; 40 yaşın altındaki 13 olgunun OYS 17 ay olarak bulunurken, 40 yaş ve üzeri grubundaki 24 olgunun 13 aylık OYS'ne sahip olduğu tespit edildi. Kontrol grubunda ise; OYS, 40 yaş altı hasta grubunu oluşturan 33 olguda 19 ay, 40 ve üzeri yaş grubunu oluşturan 48 olguda 10 ay olarak bulundu. Klorokin alan grup ile kontrol grubu arasında hastalığın prognozu açısından yaş grupları arasında hayatta kalma süresi ve oranları istatistiksel olarak farklılık göstermedi ($p>0.05$). Ancak 40 yaş altı olgu grubunun, 40 ve üzeri yaş grubuna göre daha uzun bir yaşam sürelerine sahip oldukları görüldü. Bu bulgular literatür verileri ile uyumlu bulundu.

MA'larda histopatolojik alt gruba göre hayatta kalma oranlarının farklı olması son derece doğal bir sonuçtur. Tümörleri sınıflamada kullanılan histolojik klasifikasyon sistemlerinin çeşitliliği (33, 35, 42), farklı histopatolojik grade'deki hastaların analiz edilmesinde farklı yöntemlerin kullanılması, olgulara ait örneklerin farklı patoloğlar tarafından incelenmesi, tüm merkezler tarafından kabul edilmiş özel bir histopatolojik klasifikasyon sisteminin kullanılmaması (58, 62) ve multiforme olarak tanımlanan bir tümörde cerrahi yonteme bağılı olarak lezyonun her sahasından örnek alınma olasılığının az olması gibi nedenlerden dolayı çalışmaların sonuçları farklı olabilmektedir (1, 45, 62, 63, 95).

Farklı histopatolojik sınıflandırma sistemleri kullanılması nedeniyle farklı yaşam oranları bildirilse de literatürde AA'lı olgular GBM'lere kıyasla daha uzun yaşam oranlarına sahiptir (96, 171). Ayrıca GBM kendi içerisinde nekroz içermeyen alt gruplarında daha uzun yaşam oranlarına sahip bir özellik sergileyebilir (34, 35,

159, 172). GBM'li hastalar AA'lı hastalara göre 4.4 kat fazla ölüm riskine sahiptir (161).

Doğru bir histopatolojik sınıflandırmanın önemi, Jelsma ve Bucy'nin (173) çalışmasında açık olarak ortaya konulmuştur. Bu çalışmada, operasyondan sonra 2 yıl ve daha fazla yaşayan bütün hastalara yeniden kapsamlı tümör rezeksiyonu uygulanarak, bu hastaların incelenen patolojik örneklerinde MA özelliklerinin yerine, "glioblastoma tarzı değişiklik gösteren astrositoma" özelliği görülmüştür. Tümör histopatolojisi ve tedavi sonuçları birçok çalışmada farklılıklar göstermektedir. Bunun en önemli sebebi ise farklı histopatolojik sınıflandırmalarının kullanılmasıdır. En temel soru, histopatolojinin alınan sonuçlar üzerindeki etkisinin yanısıra çeşitli cerrahi altgruplar içinde farklı tümör derecelerinin gösterilmesi ile ilgilidir. Bu durum, Kernohan'ın sistemine göre 3. ve 4. derece olarak sınıflandırılan tümörler, 3'lü histolojik sınıflandırma sistemine göre yeniden sınıflamaya tabi tutulduğunda, önemli derecede uzun yaşam süresine sahip farklı bir hasta alt grubunun ortaya çıkmasıdır (34, 95, 172).

Briceno (174) ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada; klorokinle tedavi edilen GBM'li 9 hastanın OYS 33 ± 5 ay, kontrol grubundaki diğer 9 hastanın OYS 11 ± 2 ay olduğu tespit edilmiştir. Yazarlar klorokin tedavisinin olguların OYS ve nüks süresini olumlu yönde etkilediğini bildirmişlerdir. Ancak, sunulan bu çalışmada klorokin alan hasta grubunda; 32 GBM'li olgunun OYS 15 ay olarak bulunurken, 5 AA'lı olguda bu süre 13 ay olarak tespit edildi. Kontrol grubunda ise; OYS'i GBM için 12 ay olarak bulunurken bu değer AA için 20 ay olarak tespit edildi. Ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0.05$). Klorokin alan hasta grubunda; AA'lı olguların ortalama nüks süresinin 9 ay, GBM'de ise 13 ay olduğu tespit edildi. Kontrol grubunda ise; AA'lı hastalarda ortalama nüks süresinin 15 ay, GBM'de ise 6 ay olduğu tespit edildi. Gruplar içi ve gruplar arası kıyaslamalarında hastalığın prognozu açısından patolojik tanı ve nüks süresi oranları istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p > 0.05$). Bizim bulgularımız, Briceno (174) ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma bulgularını desteklememektedir.

Hastaların operasyon öncesi KPS'ü planlanan cerrahinin türünü belirlediğinden, olguların KPS'üne göre elde edilen sonuçlar arasındaki farklılıklar, farklı skorlama sistemlerinin kullanılmasından ve ilk performansının yanlış değerlendirilmesinden kaynaklanabilmektedir (54, 175). Üstelik bazı çalışmalarda ameliyat öncesi fonksiyon durumuna ait veriler ihmal edilirken, bazılarında da

agressif cerrahilere ilişkin hastanın ameliyat öncesi klinik durumuyla ilgili bir klinik bilgi verilmemektedir (58, 62, 176). Genel olarak preoperatif fonksiyonel durum bağımsız bir değişken olarak incelendiğinde, yüksek Karnofsky skoruna sahip olgularda sonuçların daha iyi olduğu bildirilmiştir (24, 95, 161, 177).

Konu ile ilgili çalışmalardaki önemli bir eksiklik, yüksek ölüm oranlarıyla anlamlı derecede ilişkili preoperatif düşük KPS puanı istatistiksel olarak değerlendirmeye alınırken, çok değişkenli analizlerde önemli bir prognostik faktör olan cerrahi rezeksiyon derecesinin değerlendirmeye katılmamasıdır (177). Benzer şekilde Kinsela (178), cerrahi rezeksiyon türünü yaşam süresi üzerinde etkisiz bulurken, yardımcı tedavi öncesi performans durumunun en önemli prognostik değişken olduğunu ileri sürmüştür. Bunun tersine, Chang ve Nelson (45, 95) hem preoperatif KPS'nin hem de cerrahinin türünün yaşam süresiyle anlamlı ilişkisi olduğunu açıklamıştır.

Sunulan bu çalışmada klorokin alan hasta grubunda; preoperatif KPS'u <70 olan 2 olgunun OYS 11 ay olarak bulunurken, KPS'u ≥ 70 olan 35 olgunun OYS ise 15 ay olarak tespit edilmiştir. Kontrol grubunda ise; $KPS \geq 70$ olan 54 hastanın OYS 15 ay olarak bulunurken, $KPS < 70$ olan 27 hastanın OYS 8 ay idi. Klorokin alan grup ile kontrol grubu arasında operasyon öncesi sonuçlarımız yüksek KPS'nun daha iyi bir prognozla birlikteliğini göstermesine karşın, sağ kalım üzerinde etkili bir bağımsız değişken faktör olarak istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

GBM'li olgularda radyasyon tepkisini belirleyen klinik değişkenlerden birisi, RT öncesi olguların KPS ve uygulanan cerrahi rezeksiyonun derecesidir (1, 160, 178). Curran, (179) daha iyi performans gösteren ve daha kapsamlı reseksiyon uygulanan MA'lı hastalarda RT'e karşı alınan yanıtın daha iyi olduğunu ileri sürmüştür. Başka bir çalışmada da, radyasyon tedavisine tam cevap veren 11 GBM hastasının tümü, 80 veya üzeri KPS'una sahipti (180). KPS ile radyasyon tepkisi arasındaki korelasyonun nedeni belli değildir. Düşük KPS puanlı hastalardaki MA'larda, 18-florodeoksiglüköz pozitron emisyon tomografisiyle (PET taramasıyla) yüksek tümör metabolizması görülebildiği bildirilmektedir (181).

Postoperatif KPS'nu değerlendirirken rezeksiyon derecesi göz ardı edilemez. Gross total rezeksiyon yaşam kalitesini azaltıcı yan etkilere sahip kronik kortikosteroid tedavisine olan gereksinimi azaltabilmektedir. Bu yüzden preoperatif ve postoperatif KPS ile uygulanan rezeksiyon derecesi birbirleriyle sıkı ilişkilidir (160).

Sunulan bu çalışmada klorokin alan hasta grubunda; postoperatif KPS'u <70 olan 2 olgunun ortalama yaşam süresi 11 ay olarak bulunurken, KPS'u ≥ 70 olan 35 olgunun ortalama yaşam süresi 15 ay olarak hesaplandı. Kontrol grubunda ise; KPS ≥ 70 olan 46 hastanın OYS 18 ay olarak bulunurken, KPS<70 olan toplam 35 hastanın OYS 7 ay olarak tespit edildi. Ancak, klorokin alan grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$). Tekli ve çoklu analizde operasyon sonrası yüksek KPS'nin önemli sağ kalım avantajı ile birlikte olduğunun bulunduğu bu çalışmanın bulguları daha önceki çalışmalarla uyumluluk göstermektedir (1, 45, 160, 177, 178).

Supratentoryal malign neoplazmların cerrahi rezeksiyon derecesini, çoğunlukla lezyonun yeri ve büyüklüğü belirler. Nörolojik fonksiyonları koruma isteği, beynin vital alanlarına yerleşimli tümörlerin biyopsi veya kısmi rezeksiyonla, hassas olmayan bölgelerdeki lezyonların ise daha agresif rezeksiyonla çıkartılması eğilimini yaratır (24). Bu nedenle, cerrahi rezeksiyonun derecesi ile yaşam süresi arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalarda, tümör lokalizasyonunun da rezeksiyon derecesine etki eden bağımlı bir değişken olarak göz önünde bulundurulması gerekir (23- 25, 158).

Jelsma ve Bucy (182) merkezi bölgede yer almayan tümör lokalizasyonu ile ilgili olarak agresif cerrahinin uzun yaşam süresine işaret ettiğini açıklamıştır. Coffey (24) cerrahinin türünden ziyade tümör lokalizasyonunun uzun süreli sonuçları iyileştiren önemli bir prognostik faktör olduğunu belirtmiştir. Buna karşılık Chang (95) lezyonun lokalizasyonunun değil, cerrahi türünün yaşam süresindeki farklılaşmayı etkilediğini belirtmiştir. Kelly (64) ise, talamik lezyonlu hastalarda biyopsi ile elde edilemeyen yaşam sürelerinin, tümör rezeksiyonu sonrası elde edilebileceğine dikkat çekmiştir.

Cerrahi müdahalenin derecesi ile uzun süreli yaşam arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda; tümör bölgesi bağımsız bir değişken olarak ele alınarak tümör lokalizasyonu ile yaşam süresi arasındaki ilişki birkaç çalışma dışında göz önünde bulundurulmamıştır (23-25, 64, 158). Cerrahinin yaşam süresi üzerindeki etkisini inceleyen bu çalışmaların çoğunda, agresif tümör rezeksiyonunu destekleyen bulgular elde edilmiştir (64, 95).

Sunulan bu çalışmada klorokin alan hasta grubunda; vital olmayan bölgeye lokalize 14 olgunun OYS 17 ay olarak tespit edilirken, vital bölgede lokalize 23 olguda ise bu süre 12 ay olarak tespit edildi. Kontrol grubunda ise; vital olmayan

bölgede lokalize 34 olguda OYS 16 ay olarak tespit edilirken, vital bölgelerde lokalize 47 olgunun OYS ise 12 ay bulundu. Gruplar içinde ve gruplar arasında olguların vital alanlara göre tümör lokalizasyonlarının yaşam sürelerini etkilemesinde OYS vital olmayan bölgelerde daha uzun tespit edilmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemesine karşın ($p>0.05$), bulgular daha önceki çalışmaların verilerini destekler niteliktedir.

Cerrahinin immünoterapi üzerindeki yararlı etkisinin yanısıra, cerrahi yolla nitrozor kemoterapisinin gücünün artırılabilceği laboratuvarıda gösterilmiştir (183). Cerrahinin immünoterapi üzerindeki etkisi, tümör yükünün redüksiyonu ve kan-beyin bariyerindeki mekanik bir bozukluk yoluyla ortaya çıkabilir (22). Rezeksiyonun; hastanın fonksiyonelliğini hemen hemen her zaman idame ettirdiği ya da iyileştirdiği ve beynin operasyondan uzak bölgelerinde dahi faydalı metabolik etkiler doğurduğu gösterilmiştir (184).

Pek çok çalışmada tümör rezeksiyonuna yönelik bilgiler, cerrahi esnasındaki izlenimlerden sağlanmıştır (1, 54, 57, 59). Ayrıca pek çok çalışmada farklı cerrahlar tarafından ameliyat edilen hastaların kayıtlarını geriye dönük tarandığında; total, subtotal ve kısmi tümör rezeksiyonlarının kişisel değerlendirmelerdeki subjektifliği de beraberinde getirmektedir (55).

Sunulan çalışmada operasyon sonrası cerrahın izlemine ait rezeksiyon dereceleri kaydedildi ve postoperatif MR ile kontrol edilerek kişilere bağlı subjektif değerlendirmeler önlendi. Nüks ve subtotal rezeksiyon olgularında yeniden büyümeyi değerlendirirken tümöre uygulanan rezeksiyon derecesinin objektif olarak bilinmesi önemlidir (55). Postoperatif gadolinyumlu MR'ın, rezeksiyonundan sonraki 1-3 gün arasında çekildiği zaman, rezidüe tümörü değerlendirmede çok yararlı olduğu tespit edilmiştir (55). Böyle bir zamanlamayla, cerrahinin neden olduğu yanıtıcı kontrast tutulumunun önüne geçilmiş ve yorumlama zorluğu en aza indirgenmiş olur. Subtotal rezeksiyon sonrası rezidüe tümörlerdeki tekrar gözlenen büyümelerin yaklaşık % 80'i ameliyat sonrası ilk MR görüntülemesinde de belirlendiğinden nüks ve yeniden büyüme ayırıcı tanısı için erken postoperatif MR önemlidir (55). Liang (49) MA'larda fokal gelişmelerinin % 100'ünün orijinal tümörün 2 cm lik çevresi içinde gerçekleştiğini belirtmiştir. GBM'de tümör kitlesindeki lokal artışların yüksek yüzdesinin çoğunlukla geride kalan rezidüe tümörle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ameliyat sonrası rezidüe tümörlü hastaların,

rezidü tümörü olmayan hastalara göre 6.595 kez daha çok ölüm riskine sahip oldukları gösterilmiştir (55).

416 hastalık bir intrakranial tümör serisinde nörolojik fonksiyonların korunması için, beynin hassas bölgesindeki tümörlere sadece kısmi rezeksiyon ya da biyopsi yapılması önerilmiş ve hassas olmayan lokalizasyonlardaki lezyonlara daha geniş rezeksiyon uygulanması önerilmiştir (24). Sawaya (158) kraniyotomi uygulanan 400 hastalık serisinde ameliyat sonrası nörolojik defekt riskini belirleyen en önemli değişkenin tümörün fonksiyonel lokalizasyonu olduğunu ileri sürmüştür. Cerrahi müdahale ve hayatta kalma arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde, tümör lokalizasyonlarının ve buna bağımlı olarak değişebilen cerrahi rezeksiyon derecesinin göz önünde tutulması genel olarak kabul gören bir görüştür (24, 25, 158).

Rekürren MA'lı hastalardaki tümörün büyüklüğüne ilişkin sayısal çalışmalarda, ameliyat sonrası tümör büyüklüğü ne kadar küçük olursa yaşam süresinin de anlamlı derecede uzun olduğu bildirilmiştir (185).

Agressif cerrahi ile hastalara daha uzun bir hayatta kalma şansı verilmektedir. Nörolojik fonksiyonların korunması için, beynin hassas bölgesindeki tümörlere sadece kısmi rezeksiyon ya da biyopsi uygulanması gerekliliği üzerinde çok az tartışılan bir konudur. Buna karşılık, beynin hassas olmayan bölgesindeki lezyonlara daha geniş çaplı rezeksiyonlar uygulanmalıdır (24, 55). 75 MA'lı olguyu kapsayan bir çalışmada da cerrahi rezeksiyon derecesinin hayatta kalış süresini iyileştirebileceği ancak bu etkinin yaş, operasyon öncesi KPS ve RT'e göre az olacağı belirtilmiştir (161). Saleman (58, 62), her ne kadar tümör lokasyonuna analizinde yer vermese de, yardımcı tedavi görmeyen seçilmiş hastaların literatür taramasına dayanarak, kapsamlı cerrahinin geçerliliğini savunmuştur.

Buna karşın, MA'ya yönelik çalışmalarda rezeksiyon türü ile hayatta kalış süresi arasında önemli bir istatistiksel ilişki bulunamamış (61, 96) ve bulgular bu lezyonların sitogenetik özellikleri ile açıklanmaya çalışılmıştır.

1990 dan önceki 50 yıllık dönemdeki 5691 hastayı kapsayan 20 çalışmanın 16'sında cerrahi yöntemin derecesi ile hayatta kalış süresi arasında bir ilişki gözlemlendiği belirtilmiştir (54). Buna karşın, Nazzaro ve Neuwelt (54), girişilen cerrahi müdahalenin agresifliği ile hastanın hayatta kalış süresini uzatma arasındaki ilişkiyi doğrulayan bir bulguya rastlamadıklarını belirtmişler. Dolayısıyla literatür taramalarında, rezeksiyon ne kadar büyük olursa yaşam süresinin de o kadar uzun

olduğunu belirtilen çalışmaların yanı sıra (24, 55, 57, 160), rezeksiyon derecesinin sağ kalım oranlarına etkisi olmadığını gösteren bazı çalışmaların (23, 161, 177) da olması konuyu karmaşık hale getirmektedir. Ancak, genel prognostik faktörler üzerine yapılan çalışmalarda rezeksiyon genişliğinin hayatta kalış süresi üzerinde istenen türde etkiye sahip olduğu daha sık gözlenen bir sonuç olduğu söylenilebilir (1, 24, 61, 62, 64, 160).

Sunulan bu çalışmada klorokin alan hasta grubunda; gross total rezeksiyon yapılan 31 olgunun OYS 16 ay iken, subtotal rezeksiyon yapılan 6 olgunun OYS 6 ay olarak bulundu. Kontrol grubunda ise; gross total rezeksiyon yapılan 42 olgunun OYS 17 ay olarak bulunurken, subtotal rezeksiyon yapılan 39 hastanın OYS 10 ay olarak tespit edildi. Klorokin alan grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$). Ancak grup içi karşılaştırmalarda hem kontrol hemde tedavi grubunda gross total rezeksiyon yapılan grup, subtotal rezeksiyon yapılan gruba göre daha uzun yaşam sürelerine sahipti. Klorokin alan hasta grubunda; gross total rezeksiyon yapılan olgularda yeniden büyüme süresi 12 ay olarak bulunurken, bu süre subtotal rezeksiyon yapılan grupta 3 ay olarak tespit edildi. Kontrol grubunda ise; yeniden büyüme süreleri sırayla 9 ay ve 5 ay olarak hesaplandı. Hastalığın prognozu açısından rezeksiyon derecesi ve yeniden büyüme süreleri gurup içi karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) ancak gurublar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p>0.05$). Bu bulgular agresif cerrahi rezeksiyonun prognozu iyileştirdiğine dair literatür verilerini desteklemekle birlikte klorokin tedavisinin yeniden büyüme üzerine lehte bir etki yapmadığını göstermektedir.

MA'lı hastalarda tümör rekürrensının veya yeniden büyümenin kaçınılmaz olması ve buna bağlı olarak yeni semptom ve bulguların ortaya çıkması nedeni ile bu hastalarda reoperasyonun yapılıp yapılmaması konusu halen tartışmalıdır. Griffith ve arkadaşları (186) reoperasyona aldıkları olguların histopatolojik tanı, yaş ve KPS'lerinin reoperasyon sonrası yaşam süresine değil, yaşam kalitesi üzerine etkin olduklarını ileri sürmüşlerdir. Reoperasyon MA'lardan özellikle anaplastik astrositomlar için rekürrens durumunda alternatif bir yaşam kalitesini artırma ve uzatma yöntemi olabileceğini ileri süren yazarlar, yaşam süresini GBM'ler için 10 hafta, anaplastik astrositomlar için ise 83 hafta olarak tespit etmişlerdir.

Sunulan bu çalışmada klorokin alan hasta grubunda; reopere edilen 9 olgu mevcuttu. Tekrar opere edilen grubun OYS 17 ay olarak bulunurken, tekrar opere edilmeyen olguların OYS'nin 13 ay olduğu tespit edilmiştir. Kontrol grubunda ise; tekrar opere edilen 18 olgunun OYS 18 ay olarak bulunurken, tekrar opere edilmeyen grubun OYS'nin 12 ay olduğu tespit edildi. Klorokin alan grup ile kontrol grubunda grup içi karşılaştırmalarda, reoperasyonun olguların yaşam sürelerini uzattığını göstermesine karşın, gruplar arası karşılaştırmada yaşam süreleri açısından farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Bulgularımız yeniden operasyonun hasta prognozunu iyileştirdiği şeklindeki genel kanat ile paralellik göstermektedir.

Malign gliomada yaş faktörünün radyosensivite üzerine etkisine ilişkin az bir bilgi mevcuttur. Kumabe (187), radyasyon tedavisi sonrası tam tepki gösteren 22 malign gliomalı hastanın daha az tepki gösteren hastalara göre daha genç olduğunu bulmuştur. Bir başka çalışmada da (180), radyasyona tam tepki gösteren 11 GBM hastası 42 yaş ortalamasına sahip olup, bu yaş ortalaması çoğu çalışmadaki GBM hastasının ortalamasından daha gençtir (7).

Daha iyi radyasyon tepkisine işaret eden diğer önemli klinik değişkenler ise, postoperatif yüksek KPS puanı ve geniş çaplı cerrahi rezeksiyondur (158).

Roth ve Elvidge (188), total ya da kısmi rezeksiyon uygulanmış ışın tedavisi gören hastalar arasında ortalama yaşam süresi farklılığı bulamamıştır. Taveras (189), istatistiksel olarak analiz edilmemiş olsa da, biyopsiye karşılık tümör rezeksiyonu sonrası radyasyon tedavisi almış hastalardan alınan uzun süreli sonuçlarda sadece az bir farklılık olduğunu kaydetmiştir. Avrupa Kanseri Tedavi Araştırmaları Örgütü (EORTC) (190), ameliyat sonrası yaşam süresi uzunluğunun, radyasyon alan hastalardaki cerrahi yöntemlerinin türüne bağlı olmadığını açıklamıştır. Scanlon ve Taylor (38), bölünmüş dozlarla radyasyon tedavisi gören hastalar üzerinde yaptığı çalışmalarında biyopsili hastalarla tümör rezeksiyonlu hastaları karşılaştırdığında, yaşam süreleri arasında bir fark bulamamıştır. Buna karşın, radyasyon tedavisinin etkisini kontrol etme çabasıyla Salcman (58, 62), önceki literatürde yer alan ve yardımcı tedavi uygulanmamış olan 603 cerrahi vaka seçmiştir. İstatistiki karşılaştırmaları yapılmamış olsa da, Salcman en uzun yaşam süresinin kapsamlı rezeksiyon uygulanan hastalarda, en kısa yaşam süresinin de sadece biyopsi ile tedavi edilen hastalarda gözlenmiş olduğunu belirlemiştir.

Teorik tümör modelleri, daha ufak çaplı tümörlerin daha büyük radyosensivite gösterebileceğini işaret etmektedir (191, 192).

Son zamanlardaki çalışmalar, GBM moleküler patolojisindeki farklılıkların sitotoksik tedaviye olan duyarlılık ile ilişkili olabileceğini ortaya koymaktadır. Yount (193) p53 fonksiyonu eksik olan GBM hücrelerinin iyonlaştırıcı radyasyonla yapılan tedavi sonrası daha az apoptozise (hücre yıkımı/ölümüne) maruz kaldığını bulmuştur. Kogan'a göre (194) p53 fonksiyonuyla etkileşimli GBM hücreleri, apoptozisten daha çok uzatılmış hücre siklus arrestine maruz kalır. Bununla birlikte, p53 mutasyonu daha genç hastalardaki GBM de daha yaygındır. Bu da diğer moleküler defektler ile GBM'de radyografik açıdan değerlendirilen radyasyon tepkisi arasında bir korelasyon olduğunu göstermektedir (170). Yaşlı hastalardaki GBM, 10. kromozom delesyonu göstermeye eğilimlidir ve gliomadaki radyosensitivite için önemli genlerin bu kromozomda bulunma ihtimali vardır (169).

Curran (179) daha iyi performans gösteren ve daha kapsamlı reseksiyon uygulanan MA'lı hastalarda görüntüsel olarak daha iyi değerlendirilmiş radyasyon tepkileri bulmuştur. Diğer bir çalışmada da, radyasyon tedavisine tam cevap veren 11 GBM hastasının tümü, 80 veya üzeri KPS puanına sahiptir (180). KPS puanı ile radyasyon tepkisi arasındaki korelasyonun nedeni belli değildir. Ancak yapılan bir çalışmada düşük KPS puanlı hastalardaki MA'ların daha yüksek tümör metabolizmasına sahip olduklarının, pozitron emisyon tomografisiyle gösterilmesi (181) neden için ileri sürülebilecek tek hipotezdir.

Sunulan bu çalışmada klorokin alan hasta grubunda, tüm olgular RT almışlardır. RT alan hastaların OYS 15 ay olarak bulunurken, bu olguların 7 (%18.9) tanesi takip süresince hayatta kalabilmiştir. Kontrol grubunda ise; radyoterapi alan hastaların OYS 16 ay olarak bulunurken bu olguların %31.8'i takip süresince hayatta idi. RT almayan grubun OYS 4 ay olarak tespit edilmiştir. Kontrol grubu hastalığın prognozu açısından RT alan gruplar arasında hayatta kalma süresi ve oranları istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p>0.05$). Bu bulgu ise, bu çalışmanın ana fikri olan tümör hücrelerinin RT'e karşı hassasiyetlerini devam ettirmede klorokin tedavisinin etkin olabileceği tezini desteklemekten uzak bulunmuştur.

Buna karşın, Briceno (174) ve arkadaşlarının çalışmasında; klorokinle tedavi edilen hastaların yaşam süresi, kontrol grubundaki hastalara göre önemli ölçüde daha uzundur (yaşam süreleri sırasıyla; 33 ± 5 ve 11 ± 2 ay). Yazarlar sonuçlarını, radyoterapi ve kemoterapi sırasında dirençli klonların belirmesini engelleyen güçlü

antimutajenik etkiye bağlamışlardır. Bizim bulgularımız, Briceno (174) ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma bulgularıyla örtüşmemektedir ve yukarıda da belirtildiği gibi klorokin alan olgularda tedavi antimutajenik bir etki sağlamamıştır.

GBM’de adjuvant kemoterapinin rolü tartışmalıdır ve son zamanlarda yapılan çeşitli meta-analizlere rağmen bu konu belirsizliğini hala korumaktadır. Steward (195) ile Fine ve arkadaşlarının (196) yaptığı meta-analizler; adjuvant kemoterapinin GBM’li hastaların sağ kalım oranlarında bazı küçük iyileşmeler (1-3 ay) sağladığını göstermektedir.

Iwadata (197) p53 tümör baskılayıcı gende mutasyon olmadığında daha büyük GBM kemosensivitesi bildirmiştir. Yount (193) p53 fonksiyonu eksik olan GBM hücrelerinin iyonlaştırıcı radyasyonla yapılan tedavi sonrası daha az apoptozi’ye (hücre yıkımı/ölümüne) maruz kaldığını bulmuştur.

Tekrarlayan gliomalı yaşlı hastalar, nitrozürelere klinik açıdan daha zayıf tepki gösterirler ve yaşlı hastalarda GBM’in oluşturduğu hücre duvarı kemoterapik ajanlara in vivo olarak daha az geçirendir (198).

Sunulan bu çalışmada klorokin alan hasta grubunda, tüm olgular KT almışlardır. KT alan hastaların OYS 15 ay olarak bulunurken, bu olguların 7 (%18.9) tanesi takip süresince hayatta kalabilmiştir. Kontrol grubunda ise, KT alan hastaların % 35.1’i (20 olgu) hayatta ve bu grubun OYS 17 ay olarak bulunmuştur. Buna karşın, KT almayan kontrol grubundaki subgrubun OYS’i 4 ay olarak tespit edilmiştir. Klorokin alan grup ile kontrol grubu arasında hastalığın prognozu açısından KT alan gruplar arasında hayatta kalma süresi ve oranları istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p>0.05$).

KT ve RT’ye dirençli malign hücre klonları, GBM’li hastalarda tedavinin başarısız olmasına neden olur. Bu dirençten dolayı, konvansiyonel tedaviye yeni tedavilerin eklenmesinin sonuçlarını iyileştirebileceği düşünülmüştür.

MGMT (O^6 -metilguanin-DNA-metiltransferaz) geni, kromozom 10q26’da lokalizedir ve guanin’in O^6 pozisyonundaki alkil gruplarını kaldıran DNA onarıcı proteini şifreler. DNA restorasyonu, hücre içinde yeniden sentezlenmesi gereken MGMT’yi tüketir. Tümörde aşırı MGMT ekspresyonu, alkilleyici ajanla yapılan tedaviye gösterilen dirençle ilişkilendirilmiştir (103, 104). Guanin’in O^6 pozisyonunun Temozolomid (TMZ) ile indüklenen metilasyonu, sitotoksik yanıtı

tetikleyen biyolojik açıdan önemli etkilerden birine neden olur. Bu durum, düzelmediği takdirde hücre ölümüne kadar gidebilir (105).

MGMT geninin promoter metilasyonla inaktivasyonu, DNA onarıcı etkinliği azaltır. Bu olgu, alkile edici ajanlar kullanılarak tedavi edilen GBM'li hastalarda daha uzun toplam yaşam süresiyle ilişkilendirilmiştir (106, 107).

Avrupa Kanser Araştırma Tedavi Kurumu / Kanada Ulusal Kanser Enstitüsü (EORTC/NCIC), tek başına uygulanan radyoterapi, TMZ ile birlikte uygulanan radyoterapiyi karşılaştırmak amacıyla çok merkezli bir randomize Faz III çalışma başlatmıştır (199). Çalışmaya toplam 573 hasta katılmış, bunların 286'sı radyoterapi grubuna, 287'si ise radyoterapi+TMZ grubuna randomize edilmiş. Çalışma için temel kriter olarak, hastaların yaşam süresi alınmıştır. Kemoterapinin erken uygulaması ve radyoterapiyle birlikte verilmesi, ölüm riskini % 37 oranında azaltmış ve ortalama yaşam süresini 12.1 aydan 14.6 aya çıkarmıştır. EORTC/NCIC çalışması, radyoterapiye TMZ ilave edilmesinin hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemediğini de ortaya koymuştur (200). Çalışma sonuçlarına göre yeni tanı konulmuş GBM'li hastalarda radyoterapi sırasında ve radyoterapi sonrasında TMZ'nin uygulanması, yaşam kalitesini bozmadan hastaların sağ kalım sürelerini artırmıştır.

Hegi ve arkadaşlarınca yapılan bir çalışmada (201), MGMT promoterine sahip GBM'li hastaların radyoterapi ve temozolomidden faydalandıklarını göstermiştir. Halbuki metile olmuş promoteri olmayan hastalar, bu tedaviden aynı ölçüde yararlanamamıştır. Metilasyonlu hastaların % 46'sı, en az 2 yıl hayatta kalmıştır. Bu oran, metile olmamış MGMT promoterli hastalar için % 14'dür. Bu sonuçlar, MGMT promoter metilasyonunun temozolomid tedavisine cevap verecek hastaları seçmek için uygun bir moleküler marker olabileceğini göstermektedir (202, 203).

Yüksek Protein kinaz C (PKC) aktivitesi, tümör hücresi proliferasyonu ve hareketliliğiyle sıkı bir biçimde ilişkilidir (136, 137). PKC, antiapoptotik protein Bcl-2 ve DNA onarıcı enzim sentezini stimüle edici bir potansiyele sahiptir. Dolayısıyla PKC aktivitesi, hücrelerin hayatta kalmasını sağlar (138).

PKC etkinliğini inhibe ya da azaltmak amacıyla, PKC inhibitörleri (tamoksifen ve hiperisin) kullanmanın GBM de hücre proliferasyonunda azalmaya ve apoptoza yol açtığını bulmuşlardır (137, 138).

Temozolomidin antitümöral etkinliğinin, diğer anti gliomal ilaç tamoksifen ve hiperisinle eşzamanlı kullanılarak optimize edilip edilemeyeceği araştırılmıştır (139, 141). Bu ilaçların her ikisi de, intraselüler büyüme ve hücrelerin hayatta kalması üzerinde özellikle PKC inhibisyonu konusunda bir çok etkiler gösterirler (139, 141). Malign gliomada PKC etkinliği sık sık artış gösterdiği ve hastalığın progresyonu ile ilişkili olduğu için (136, 137) bu büyümeyi stimule eden kinazın tamoksifen ya da hiperisinle inhibisyonunun temozolomidin antitümörel etkinliğini optimize edebileceği varsayılmıştır.

Tümör oluşumu, kontrolsüz hücre proliferasyonuna yol açan tirozin kinaz reseptörleri epidermal büyüme faktör reseptörü (EBFR) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü etkileyebilir. EBFR'ne, genellikle GBM'de bol miktarda rastlanır. Bunun için birkaç sentetik EBFR inhibitörü geliştirilmiştir. Bunlardan ikisi, ZD1839 (Iressa, Astra Zeneca) ve OSI774'dir (Erlotinib) (204). Bu inhibitörler, reseptörün tirozin kinaz kısmında EBFR'ne bağlanmak için adenozin trifosfatla yarışarak EBFR yoluyla sinyallemeği inhibe ederler (205). Klinik çalışma bulguları, beyin tümörlü hastaların bu ilaçları iyi tolere ettiğini göstermiştir. Bu çalışmaların birinde Iressa ile tedavi edilen rekürent GBM'li hastaların ortalama yaşam süresi, 39.4 hafta olarak bulunmuştur (206). GW572016 (lapatinib) gibi diğer EBFR inhibitörlerinin tek başına ya da diğer tedavilerle kombine kullanımları ise, halen araştırılmaktadır.

Malign hücrelerdeki yüksek mutagenез, kemoterapiye dirençli hücre klonlarının belirmesinde primer bir faktördür. Kinakrin, mutagenezi önleyen DNA'ya sıkı bir biçimde bağlanır. Reyes (116), Wistar türü sıçanlara subkutan olarak implante edilen malign C6 gliomaları ve C6 hücre kültürlerinde karmustin tedavisinin kinakrinle optimize edilip edilemeyeceği araştırmıştır. Subkutan olarak C6 glioması implante edilen Wistar sıçanları; insanlarda kullanılan tedavi protokolüne benzer bir biçimde karmustin, kinakrin veya karmustin + kinakrin ile tedavi edilmiştir. C6 hücre kültürüne kinakrin ekilmesi, karmustinin indüklediği sitotoksiteyi değiştirmemiştir. Canlı hücreler, karmustinin 2. kez uygulanmasına duyarlı kalmaya devam etmişlerdir. Oysa kontrol hücrelerinde 2. kez verilen karmustine direnç gelişmiştir. Tümör remisyon oranı, kinakrin + karmustinle tedavi edilen gliomalı sıçanlarda sadece karmustinle tedavi edilen sıçanlara göre daha yüksek bulunmuş. Karmustin tedavisine kinakrin eklenmesi, karmustin tedavisinin antineoplastik etkisini artırmaktadır. Elde edilen sonuca göre, kemoterapi sırasında

malign glial hücrelerde mutagenizin inhibe edilmesi, dirençli klonların ortaya çıkmasını önlemektedir.

Klorokin, nükleik asitlere özellikle DNA'nın CG sekansına sıkı bir biçimde bağlanır. DNA'nın yapısal konfigürasyonunu güçlendirir ve mutagenizi önler. Bu etki; virüsler, bakteriler ve çeşitli kanser hücreleri dahil olmak üzere pek çok ökaryotik hücrede gösterilmiştir (113, 114, 118). Bu önemli özelliğinin dışında klorokin, fosfolipaz A2'yi ve tümör nekroz faktörü inhibe ederek adeta bir immünmodülatör gibi davranır (207, 208). Ayrıca klorokin, alkile edici tedavinin indüklediği yıkıma bağlı DNA hücre onarım mekanizmasını da bozmaktadır (209, 210).

“In vitro” ortamda klorokin, malign glial hücrelerin yüzeyindeki antijenik protein ekspresyonunu bloke ederek bu hücrelerin içine girer. DNA onarım mekanizması ve DNA sentezi üzerindeki azaltıcı etkisi nedeniyle klorokin, radyasyonun hücre çoğalması üzerindeki inhibitör etkisini güçlü bir biçimde açığa çıkarır (211, 212). Klorokin tek başına sitotoksik olmamasına rağmen, iyonlaştırıcı radyasyona eşlik ettiği zaman karsinoma ve melanoma hücre kültürlerinde sonradan ortaya çıkan hücre yapısındaki değişmelerin yanısıra mikrotübül ve mikroflaman artışı, mitokondri yıkımı ve endoplazmik retikul vaküolizasyonu ile karakterize olan ciddi ultrayapısal lezyonlara neden olur (211, 213).

Ayrıca klorokinin diğer intraselüler etkileri de, malign glioma hücrelerinin standart tedaviye olan duyarlılığını artırabilir. Karmustin gibi lipofilik antineoplastik ilaçların konsantrasyonunu artıran ve devam ettiren endozomal ve lizozomal pH'ın elevasyonu nedeniyle kanser hücreleri içindeki sürekliliği artırmaktadır (127, 214). Kanser hücrelerinin multidrug direncini etkin bir biçimde tersine çeviren klorokinin dikkat çekici etkisi, vinkristin gibi antikanserojen ilaçların hücre dışına naklini geciktirir veya önler (119, 214). Son olarak lösemik multidrug dirençli hücre kültürlerine klorokin eklenmesi, vinblastine karşı gösterilen direnci 10-15 kat azaltabilir (214, 215).

Klorokinin tüm bu etkileri nedeni ile GBM tedavisinde iyileşmeye katkıda bulunabileceği düşünülmüştür.

Briceno (174) ve arkadaşları tarafından, antimutajenik profile sahip klorokinin GBM'li hastaların tedavisindeki adjuvant rolü araştırılmıştır. GBM'li 18 hastanın 9 tanesi, cerrahiden 1 gün sonra standart tedaviye ek olarak takip periyodu da dahil

olmak üzere her gün 150 mg. klorokin almış. Bu hastalarla aynı özelliklere sahip diğer 9 hasta ise, kontrol grubuna alınmış. Tüm hastalara tümör rezeksiyonu, radyoterapi, kemoterapi (intravenöz karmustin 200 mg/m²) uygulanmış. Klorokinle tedavi edilen hastaların yaşam süresi, kontrol grubundaki hastalara göre önemli ölçüde daha uzun olarak tespit edilmiştir (yaşam süreleri sırasıyla; 33±5 ve 11±2 ay). Klorokin uygulamasının, GBM'in antineoplastik tedaviye verdiği yanıtı büyük ölçüde artırdığı ileri sürülmüştür. Bu sonuçlar, radyoterapi ve kemoterapi sırasında dirençli klonların ortaya çıkmasını engelleyen güçlü antimutajenik etkiye bağlanmıştır.

Bizim bulgularımız, Briceno (174) ve Reyes (116) tarafından yapılan çalışma bulgularını desteklememektedir ve klorokin tedavisi RT ve KT'e olan duyarlılığı artırmada etkili olarak bulunmamıştır.

Malign astrositomalı hastaların belirtilen konvansiyonel tedavisi, genellikle tatmin edici sonuçlar vermez. Çünkü doğrusal ve sıralı bir tedavi planı, tümörün terapötik rezistansı ve aşırı selüler heterojenitesiyle etkili olarak başa çıkamaz. Çoğu katı tümörler; morfolojik, kinetik, metabolik, vasküler artış, oksijenasyon, genetik ve antijenetik anlamda birbirinden ayrılan çeşitli hücreleri içerir (22). Tümör içindeki bu hücre bölümlerinin, farklı tedavi yöntemlerine terapötik hassaslık bakımından da farklı oldukları varsayılır.

GBM'in tanısında önemli ilerlemeler sağlanmasına rağmen, tedavisinde pek fazla bir yol katedilememiştir. Ayrıca GBM'li hastaların prognozu, son 10 yılda önemli bir değişiklik göstermemiştir. Son çalışmalar; cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi kombinasyonundan oluşan agresif tedaviden sonra hastaların ortalama yaşam süresinin, yaklaşık 1 yıl olduğunu göstermektedir (84, 85).

6. SONUÇLAR

Tekli analizlerde istatistiksel olarak hayatta kalma üzerine etkisi olan bağımsız değişkenlerden; klorokin gurubunda yalnızca rezeksiyon derecesi, kontrol gurubunda ise rezeksiyon derecesine ilaveten, hasta yaşı, preoperatif ve postoperatif KPS, RT, KT, tümörün histopatolojisi gurup içi karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı ancak guruplar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur.

Çoklu analize nüks süresi dahil edildiğinde; klorokin gurubunda rezeksiyon derecesi, kontrol gurubunda ise RT, KT rezeksiyon derecesi gurup içi karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı ancak guruplar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamsız olduğu tespit edildi.

Bu çalışmanın eleştirel eksikliklerinden en önemlisi tedavi grubundaki hasta sayısının az olmasıdır. Bunun en önemli nedenlerinden birisi, araştırma süresinde elde edilen ham veriler kabaca değerlendirildiğinde klorokin tedavisinin guruplar üzerine etkili olmadığı klinik olarak gözlemlenmesi ve araştırmanın daha fazla hasta üzerinde devam ettirilmesinin yararlı olmadığı kanaatine varılmasıdır.

Tedavi gurubunda hasta sayısının az olmasının bir başka nedeni ise, araştırmanın planlanması aşamasında araştırmaya olgu temelinde katkı sağlayacağını beyan eden klinisyenlerden bazılarının daha sonraki dönemde kişisel nedenlerden dolayı bu katkılarını geri çekmeleridir.

Hangi tedavi uygulanırsa uygulansın GBM'lerin büyük bir bölümü kendini tekrarlar. Agresif stratejilere rağmen malign GBM'in tedavisi zordur ve olguların tedaviye verdiği yanıt istenilen düzeyde değildir.

GBM'in cerrahi tedavisine KT ve RT gibi adjuvant tedavilerin ilave edilmesi, orta vadede hastaların yaşam süresini artırabilir. Bununla birlikte, uzun süreli prognoz hala yetersizdir. Laboratuvar çalışmalarında antimitojenik özelliği kanıtlanan ve klinik kullanımı ile hastaların prognozu üzerinde belirgin bir iyileştirme sağladığı belirtilen klorokinle ilgili veriler, bu çalışmanın planlanmasında temel dayanak olmuştur. Buna karşın, elde ettiğimiz sonuçlar bu konudaki çalışmalarını desteklemekten uzak, hastaların prognozuna etki açısından hayal kırıklığı yaratacak düzeydedir. Klorokinle ilgili laboratuvar ve klinik çalışmaların tek merkezde yapılmış olması, sunulan çalışmanın sonuçları ile birlikte değerlendirildiğinde, Faz I, Faz II ve özellikle Faz III çalışmalarının çok merkezli prospektif, randomize kontrollü çalışmalarla desteklenmesi gerekliliği aşıkardır. Bu arayış içerisinde geniş ölçekli randomize çalışmalara gerek vardır.

Sonuç olarak, önceki çalışmaların aksine, klorokin uygulaması GBM'in antineoplastik tedaviye verdiği yanıtı artırmamıştır. Bizim bulgularımız, bu konu ile ilgili yapılan daha önceki çalışma bulgularını desteklememektedir ve yüksek grade astrositomların medikal tedavisinde klorokin etkili bulunmamıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Shapiro WR, Green SB, Burger PC et al: Randomized trial of three chemotherapy of malignant gliomas. Brain Tumor Cooperative Group Trial 8001. J Neurosurg 1989; 71: 1-9.
2. Kokunai T, Tamaki N, Matsumoto S: ACNU-resistant mutants of 9L rat glioma cell line. Isolation and preliminary characterization of these subclones. J Neurosurg 1985; 63: 583–588.
3. Shapiro JR, Ebrahim SA, Mohamed AN, et al: BCNU-sensitivity in parental cells and clones from four freshly resected near-diploid human gliomas: an astrocytoma, an anaplastic astrocytoma and two glioblastomas multiforme. J Neurooncol 1993; 15: 209–227.
4. Goodman LS, Gilman A (eds): The Pharmacological Basis of Therapeutics; a Textbook of Pharmacology, Toxicology, and Therapeutics for Physicians and Medical Students, ed 2. New York: Macmillan, 1955
5. Schonberg BS, Schonberg DC, Christine BW et al: The epidemiology of primary intracranial neoplasms of childhood: a population study. Mayo Clin Proc 1976; 51: 51-6.
6. Cohen A, Modan M: Some epidemiologic aspect of neoplastic disease in Israeli immigrant population III. Brain tumors. Cancer 1968; 22: 1323-28.
7. Mahaley MS, Mettlin C, Natarajan N et al: National survey of patients of care for brain-tumor patients. J Neurosurg 1989; 71: 826-36.
8. Ohaegiobula SC, Sddecki N, Ikerionwu S: Intracranial tumors in Enugu, Nigeria. Cancer 1980; 46: 2322-24.
9. Li FP, Fraumeni JF: Prospective study of a family cancer syndrome. JAMA 1982; 247: 2692-94.
10. Salzman M, Solomon L: Occurrence of glioblastoma multiforme in three generations of cancer family. Neurosurgery 1984; 14: 557-61.
11. Barker DJP, Israel MA: Molecular genetic. In: Berger M, Wilson CB (eds) The Gliomas. Philadelphia W.B. Saunders 1999; ch 5: pp 39-51.

12. Janes CD, Carlborn E, Dumanski JP et al: Clonal genomic alterations in glioma malignancy stages. *Cancer Res* 1988; 48: 5546-51.
13. Salzman M: Glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. In: Kaye AH, Laws ER (eds). *Brain Tumors*. Churchill Livingstone Toronto 2001; 26: pp 493-523 .
14. Wu JK, Folkerth RD, Ye Z et al: Agresive oligodendroglioma predicted by chromosome 10 restriction fragment length polymorphism analysis: Case study. *J Neurooncol* 1992; 15: 29-35.
15. Pollack IF, Randall MS, Kristofik MP et al: Response of malignant glioma cell lines to epidermal growth factor and platelet-derived growth factor in a serum-free medium. *J Neurosurg* 1990; 73: 10-2.
16. Muller W, Afra D, Schoder R: Supratentorial recurrences of gliomas: morphological studies in relation to time intervals with astrocytomas. *Acta Neurochir* 1977; 37: 75-91.
17. Tohma Y, Grates C, Biernat W et al: PTEN (MMAC) mutations are frequent in primary glioblastomas (de novo) but not in secondary glioblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998; 57: 684-9.
18. Salzman M: The unconscious patient. In: Salzman M (ed.) *Neurologic Emergencies, Recognition and Management*, 2nd edn. New York: Raven Press 1990d; pp 17-38.
19. Salzman M: Intracranial hemorrhage caused by brain tumor. In: Kaufman H H (ed.) *Intracerebral Hematomas*. New York: Raven Press 1992; pp 95-106.
20. Roberts WG, Delaat J, Nagane M et al: Horst microvasculature influence on tumor vascular morphology and endothelial gene expression. *Am J Pathol* 1998; 153:1239-1248.
21. Hylton PD, Reichman OH: Clinical manifestation of glioma before computed tomographic appearance: the dilemma of a negative scan. *Neurosurgery* 1987; 21: 27-32.

22. Salcman M, Broadwell RD: The blood-brain barrier. In: Salcman M (ed). Neurobiology of Brain Tumors, vol. 4. Baltimore 1991: Williams&Wilkins; pp 229-49.
23. Coffey RJ, Lunsford LD, Taylor FH: Survival after stereotactic biopsy of malignant gliomas. Neurosurgery 1988; 22: 465-473.
24. Lacroix M., Abi-Said D, Fourney DR et al: A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, an survival. J Neurosurgery 2001; 95: 190-8.
25. Gehan EA, Walker MD: Prognostic factors for patients with brain tumors. Natl Cancer Inst Monogr 1977; 46: 189-95.
26. Burger PC, Dubois PJ, Schold Jr et al: Computerized tomographic and pathologic studies of the untreated, quiescent, recurrent glioblastoma multiforme. J Neurosurg 1983; 58: 159-169.
27. Burger PC, Heinz ER, Shibata T et al: Tomographic anatomy and CT correlations in the untreated glioblastoma multiforme. J Neurosurg 1988; 68: 698-704.
28. Kelly PJ, Daumas-Duport C, Kispert DB et al: Imaging based stereotactic serial biopsies in untreated intracranial glial neoplasms. J Neurosurg 1987; 66: 865-74.
29. Ishikawa M, Kikuchi H, Miyatake S et al: Glucose consumption in recurrent gliomas. Neurosurgery 1993; 33: 28-33.
30. Asakura A, Hirakawa W: Proton magnetic resonance spectroscopy for the evaluation of treatment of brain tumors. Crit Rev Neurosurgery 1996; 6: 20-5.
31. Wald L, Nelson SJ, Day MR et al: serial magnetic resonance spectroscopy imaging of glioblastoma multiforme after brachytherapy. J Neurosurgery 1997; 87: 525-34.
32. Kernohan JW, Mabon RF, Svien HJ et al: A simplified classification of gliomas. Proc Staff Meet Mayo Clin 1949; 24:71-5 (35 sıra numaralı kaynaktan alınmıştır).

33. Kleihues P, Cavenee WK: Pathology and Genetics of Tumors of the Nervous System, IARC Pres Lyon 2000.
34. Nelson JS, Tsukada Y, Schoenfeld D et al: Necrosis as a prognosis criteria in malignant supratentorial astrocytoma gliomas. *Cancer* 1983; 52: 550-4.
35. Daumas-Duport C, Scheithauer B, Fallon J et al: Grading of astrocytomas. A simple and reproducible method. *Cancer* 1988; 62: 2152-65.
36. Rubinstein LJ: Tumors of the central nervous system. In: Atlas of Tumor Pathology, series 2, fascille 6. Washington, DC: Armed forces Institute of Pathology, 1972.
37. Bailey P, Cushing H: A classification of the tumors of the glioma group on histogenetic basis with a correlated study of prognosis. Philadelphia. JB Lippincott 1926 (35 sıra numaralı kaynaktan alınmıştır).
38. Scanlon PW, Taylor WF: Radiotherapy of intracranial astrocytomas. Analysis of 417 cases from 1960 through 1969. *Neurosurgery* 1979; 5:301-7.
39. Burger PC, Vogel FS, Green SB et al: Glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma: Pathologic criteria and prognostic implications. *Cancer* 1985; 56: 1106-11.
40. Garcia DM, Fulling KH, Marks JE: The value of radiation therapy in adution to surgery for astrocytoma of the adult cerebrum. *Cancer* 1985; 55: 919-27.
41. Ringetz N: "Grading" of gliomas. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1950; 27: 51-64.
42. Burger PC, Vogel FS: *Surgical Pathology of the Nervous System and it is Coverings* ed. 2. New York: John Wiley & Sons, 1982; 226-66.
43. Bigner DD: Biology of gliomas: potential clinical implications of glioma cellular heterogenity. *Neurosurgery* 1981; 9: 320-26.
44. Cohadan F, Aouad N, Rugier A et al: Histologic and non-histologic factors corraleted with survival time in supratentorial astrocytroma tumors. *J Neurooncol* 1985; 3: 105-11.
45. Nelson DF, Nelson JB, Davis DR et al: Survival and prognosis of patients with astrocytoma with atypical or anaplastic fetures. *J.Neurooncol* 1985; 3: 99-103.

46. Salzman M: Survival glioblastoma: Historical perspective. *Neurosurgery* 1980; 7: 435-9.
47. Schiffer D: Patterns of tumor growth In: Salzman M (ed), *Neurobiology of Brain Tumors* Baltimore 1991: Williams et Wilkins (13 sıra numaralı kaynaktan alınmıştır).
48. Chocair AK, Levin VA, Gutin PH et al: Development of multiple lesions during radiation therapy and chemotherapy in patients with gliomas. *J Neurosurg* 1986; 65: 654-8.
49. Liang BC, Thornton AF, Sandler HM et al: Malignant astrocytomas: focal tumor recurrence after focal external beam radiation therapy. *J Neurosurg* 1991; 75: 559-63.
50. Vertosik FT, Selker RG: Brain stem and spinal metastasis of supratentorial glioblastoma multiforme. A clinical series. *Neurosurgery* 1990; 27: 516-22.
51. Cerame MA, Guthikonda M, Kohli CM: Extraneural metastases in gliosarcoma. A case report and review of the literature. *Neurosurgery* 1985; 17: 413-18.
52. Smith DR, Hardman JM, Earle KM: Metastasizing neuroectodermal tumors of the central nervous system. *J Neurosurg* 1969; 31: 50-8.
53. Schuster H, Jellinger K, Grund A et al: Extracranial metastasis of anaplastic cerebral gliomas. *Acta Neurochir* 1976; 35: 247-59.
54. Nazzaro JM, Neuwelt EA et al: The role of surgery in the management of supratentorial intermediate and high-grade astrocytoma in adults. *J Neurosurg* 1990; 73: 331-44.
55. Albert FK, Forsting M, Sartor K et al: Objective evaluation of residual tumor and its influence on regrowth and prognosis. *Neurosurgery* 1994; 34: 45-61.
56. Nitta T, Sato K: Prognostic implications of the extent surgical resection in patients with intracranial malignant gliomas. *Cancer* 1995; 75: 2227-31.
57. Winger MJ, McDonalds DR, Cairncross JG: Supratentorial anaplastic gliomas in adults. *J Neurosurg* 1989; 71: 487-493.

58. Salcman M: Supratentorial gliomas: clinical features and surgical therapy. In: Wilkins RH, Rengachary SS (eds): Neurosurgery, New York: McGraw-Hill, 1985; Vol 1, pp 579-90.
59. Quligley MR, Marron JC: The relationship between survival and the extent of resection patients with supratentorial malignant gliomas. Neurosurgery 1991; 29: 385-9.
60. Kreth FW, Warnke PC, Scheremnt R et al: Surgical resections and radiation therapy versus biopsy and radiation therapy in the treatment of glioblastoma multiforme. J Neurosurg 1993; 78: 762-6.
61. Curran WJ, Scott CB, Horton J et al: Does extent of surgery influence outcome for astrocytoma with atypical or anaplastic foci (AAF)? A report from three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial. J Neurooncol 1992; 12: 219-27.
62. Salcman M: Surgical decision making for malignant brain tumors. Clin Neurosurg 1987; 35: 285-313.
63. Ammirati M, Vick N, Liao Y et al: Effect of the extent of surgical resection on survival and quality of life in patients with supratentorial glioblastoma and anaplastic astrocytomas. Neurosurgery 1987; 21: 201-6.
64. Kelly PJ: Stereotactic biopsy and resection of thalamic astrocytomas. Neurosurgery 1989; 25:185-195.
65. Cairncross JG, Pexman JHW, Rathbone MP et al: Postoperative contrast enhancement in patients with brain tumor. Ann Neurol 1985; 17: 570-2.
66. Jeffries BF, Kishore PRS, Singh KS et al: Contrast enhancement in the postoperative brain. Radiology 1981; 139: 409-13.
67. Hoshino T: A commentary on the biology and growth kinetics of low grade and high grade gliomas. J Neurosurgery 1984; 61: 895-900.
68. Apuzzo MLJ, Chandrasoma PT, Cohen D et al: Experience and perspective related to 500 procedures applied to brain masses. Neurosurgery 1987; 20: 930-37.

69. Bernstein M, Gutin PH: Interstitial irradiation of brain tumors: a review. *Neurosurgery* 1981; 9: 741-50.
70. Kayama T, Yoshimoto T, Fjimoto S et al: Intratumoral oxygen pressure in malignant brain tumor. *JNeurosurgery* 1991; 74: 55-9.
71. Walker MD, Strike TA, Sheline GE et al: An analysis of dose effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979; 5: 1725-31.
72. Liebel SA, Gutin PH, Wara WM et al: Survival and quality of life after interstitial implantation of removable high activity iodine-125 sources for the treatment of patients with recurrent malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 1129-39.
73. Bernstein M, Laperrier NA, Leung P et al: Interstitial brachytherapy for malignant brain tumors, preliminary results. *Neurosurgery* 1990; 26: 371-80.
74. Gutin PH, Prados MD, Phillips TL et al: External irradiation followed by an interstitial high-activity iodine-125 implant boost in the initial treatment of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 601-6.
75. Salcman M, Ebert PS: In vitro response of human glioblastoma and canine glioma cells to hypothermia, radiation and chemotherapy. *Neurosurgery* 1991; 29: 526-31.
76. Tatter SB, Shaw EG, Rosenblum ML, et al: An inflatable balloon catheter and liquid 125I radiation source (GliaSite Radiation Therapy System) for treatment of recurrent malignant glioma: multicenter safety and feasibility trial. *J Neurosurg* 2003; 99: 297–303.
77. Larson DA, Prados M, Lamborn KR et al: Phase II study of central dose gamma knife radiosurgery and marimastat in patients with recurrent malignant glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 1397-403
78. Hidalgo M, Echhardt SG: Development of matrix metalloproteinase inhibitors in cancer therapy. *J Nat Cancer Inst* 2001; 93: 178-93.
79. Larson DA, Gutin PH, McDermott M et al: Gamma knife for glioma: selection factors and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 1; 36 (5): 1045-53.

80. Hall WA, Djalilian HR, Sperduto PW et al: Stereotactic radiosurgery for recurrent gliomas. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1642-8.
81. Shieve DC, Alexander E, Wen PY et al: Comparison of stereotactic radiosurgery and brachytherapy in the treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *Neurosurgery* 1997; 41: 776-83.
82. Nwokedi EC, Di Biase SJ, Jabbour S et al: Gamma knife stereotactic radiosurgery for patients with glioblastoma multiforme. *Neurosurgery* 2002; 50: 41-47.
83. 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 multiforme: report of Radiation Therapy Oncology Group 93-05 protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 60: 853-60.
84. Grossman SA, Batarra JF. Current management of glioblastoma multiforme. *Semin Oncol.* 2004; 31: 635-44.
85. Lopez-Gonzalez MA, Sotelo J. Brain tumors in Mexico: characteristics and prognosis of glioblastoma. *Surg Neurol.* 2000; 53:157-62.
86. Matsumoto T, Tani E, Kaba K et al: Amplification and expression of multidrug resistance gene in human glioma cell lines. *J Neurosurg* 1990; 72: 96-100.
87. Bredel M: Anticancer drug resistance in primary human brain tumors. *Brain Res Brain Res Rev* 2001; 35: 161–204.
88. Feun LG, Savaraj N, Landy HJ: Drug resistance in brain tumors. *J Neurooncol* 1994; 20: 165–176.
89. Goldie JH, Coldman AJ: The genetic origin of drug resistance in neoplasms: implications for systemic therapy. *Cancer Res* 1984; 44: 3643–3653.
90. Horie Y, Arai K, Endoh S, et al: Specific induction of ACNUresistance in V79 Chinese hamster cells and C6 rat glioma cells. *J Neurosurg* 1987; 67: 553–557.

91. Mineura K, Ishiyama Y, Kowada M: Cross-resistance pattern in brain tumour cells resistant to antitumour chloroethylnitrosoureas. *Neurol Res* 1992; 14: 45–48.
92. Phillips PC: Antineoplastic drug resistance in brain tumors. *Neurol Clin* 1991; 9: 383–404.
93. Mahaley MS, Whaley RA, Blue M et al: Neurotoxicity following intracarotid BCNU chemotherapy for malignant gliomas. *J Neurooncol* 1986; 3: 297-314.
94. Brem H, Mahaley S, Vick N et al: Interstitial chemotherapy with drug polymer implants for the treatment of recurrent gliomas. *J Neurosurg* 1991; 74: 441-6.
95. Chang CH, Horton J, Schoenfeld D et al: Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. A joint radiation therapy oncology group and eastern cooperative oncology group study. *Cancer* 1983; 52: 997-1007.
96. Prados MD, Gutin PH, Phillips TL et al: Highly anaplastic astrocytoma; a review of 357 patients treated between 1977-1989. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 3-8.
97. Brada M, Judson I, Beale P, et al: Phase I dose-escalation and pharmacokinetic study of temozolomide (SCH 52365) for refractory or relapsing malignancies. *Br J Cancer* 1999; 81: 1022–1030.
98. Ostermann S, Csajka C, Buclin T, et al: Plasma and cerebrospinal fluid population pharmacokinetics of temozolomide in malignant glioma patients. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 3728–3736.
99. Spiro TP, Liu L, Majka S, et al: Temozolomide: the effect of once-and twice-a-day dosing on tumor tissue levels of the DNA repair protein *O6*-alkylguanine-DNA-alkyltransferase. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 2309–2317.
100. Brock CS, Newlands ES, Wedge SR, et al: Phase I trial of temozolomide using an extended continuous oral schedule. *Cancer Res* 1998; 58: 4363–4367.
101. Stupp R, Dietrich PY, Ostermann Kraljevic S, et al: Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with

- concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1375–1382.
102. Gerson SL: Clinical relevance of MGMT in the treatment of cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2388–2399.
 103. Gerson SL: MGMT: its role in cancer aetiology and cancer therapeutics. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 296–307.
 104. Belanich M, Pastor M, Randall T, et al: Retrospective study of the correlation between the DNA repair protein alkyltransferase and survival of brain tumor patients treated with carmustine. *Cancer Res* 1996; 56: 783–788.
 105. Kaina B, Christmann M: DNA repair in resistance to alkylating anticancer drugs. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002; 40: 354–367.
 106. Hegi ME, Diserens AC, Godard S, et al: Clinical trial substantiates the predictive value of *O*-6-methylguanine-DNA methyltransferase promoter methylation in glioblastoma patients treated with temozolomide. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 1871–1874.
 107. 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.
 108. Nagasubramanian R, Dolan ME: Temozolomide: realizing the promise and potential. *Curr Opin Oncol* 2003; 15: 412–418.
 109. Stupp R, Gander M, Leyvraz S, et al: Current and future developments in the use of temozolomide for the treatment of brain tumors. *Lancet Oncol* 2001; 2: 552–560.
 110. Stupp R, Hegi ME, van den Bent M, et al: Changing paradigms an update on the multidisciplinary management of malignant glioma. *The Oncologist* 2006; 11: 165–180.
 111. Stupp R, Dietrich PY, Ostermann Kraljevic S, et al: Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1375–1382.

112. Stupp R, Mason WP, van den Bent M, et al: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 987–996.
113. Hoffman GR, Deschenes SM, Manyin T, et al: Mutagenicity of acridines in a reversion assay based on tetracycline resistance in plasmid pBR322 in *Escherichia coli*. *Mutat Res* 1996; 351: 33–43.
114. Bach MK: Reduction in the frequency of mutation to resistance to cytarabine in L1210 murine leukemic cells by treatment with quinacrine hydrochloride. *Cancer Res* 1969; 29: 1881–1885.
115. Giampietri A, Fioretti MC, Goldin A, Bonmassar E: Drug-mediated antigenic changes in murine leukemia cells: antagonistic effects of quinacrine, an antimutagenic compound. *J Natl Cancer Inst.* 1980; 64: 297-301.
116. Reyes S, Herrera LA, Ostrosky P, et al: Quinacrine enhances carmustine therapy of experimental rat glioma. *Neurosurgery* 2001; 49: 969–973.
117. Bennett A, Melhuish PB, Patel S, et al: Cancer in mice: effects of prednisolone or mepacrine alone and with cytotoxic drugs. *Br J Cancer* 1987; 55: 385–388.
118. Lober G, Achtert G: On the complex formation of acridine dyes with DNA. VII. Dependence of the binding on the dye structure. *Biopolymers* 1969; 8: 595–608.
119. Inaba M, Maruyama E: Reversal of resistance to vincristine in P388 leukemia by various polycyclic clinical drugs, with a special emphasis on quinacrine. *Cancer Res* 1988; 48: 2064–2067.
120. Hickman MJ, Samson LD: Role of DNA mismatch repair and p53 in signaling induction of apoptosis by alkylating agents. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 10764-10769.
121. Meikrantz W, Bergom MA, Memisoglu A, Samson L: O⁶-Alkylguanine DNA lesion trigger apoptosis. *Carcinogenesis* 1998; 19: 369-372.
122. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R: Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis.* 2003; 3: 722-7.

123. Ferrante A, Goh DH: The effect of anti-malarial drugs on human natural killer cells in vitro. *Parasite Immunol.* 1984; 6: 571-80.
124. Nosa'1 R, Jancinova' V: Cationic amphiphilic drugs and platelet phospholipase A(2) (cPLA(2)). *Thromb Res.* 2002; 105: 339-45.
125. Kunze H, Hesse B, Bohn E: Effects of antimalarial drugs on several rat-liver lysosomal enzymes involved in phosphatidylethanolamine catabolism. *BiochimBiophys Acta.* 1982; 713: 112-7.
126. Capala J, Carlsson J: Influence of chloroquine and lidocaine on retention and cytotoxic effects of [¹³¹I]EGF: studies on cultured glioma cells. *Int J Radiat Biol.* 1991; 60: 497-510.
127. Pozzi D, Zompetta C, Faggioni A, Lisi A, De Ros I, Ravagnan G, et al: Early events of fusion between Epstein Barr virus and human lymphoblastoid cells (Raji) detected by R18 fluorescence dequenching measurements. *Membr Biochem.* 1990; 9: 239-51.
128. Tchernenko V, Halvorson HR, Lutter LC: Topological measurement of an A-tract bend angle: variation of duplex winding. *J Mol Biol.* 2003; 326: 751-60.
129. Snyder RD, Arnone MR: Putative identification of functional interactions between DNA intercalating agents and topoisomerase II using the V79 in vitro micronucleus assay. *Mutat Res.* 2002; 503: 21-35.
130. Allison JL, O'Brien RL, Hahn FE: DNA: reaction with chloroquine. *Science.* 1965; 149: 1111-3.
131. Cohen SN, Yielding KL: Inhibition of DNA and RNA polymerase reactions by chloroquine. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1965; 54: 521-7.
132. Yin F, Guo M, Yao S: Kinetics of DNA binding with chloroquine phosphate using capacitive sensing method. *Biosens Bioelectron.* 2003; 19: 297-304.
133. Riccio ES, Lee PS, Winegar RA, Krogstad DJ, De D, Mirsalis JC: Genetic toxicology testing of the antimalarial drugs chloroquine and a new analog, AQ-13. *Environ Mol Mutagen.* 2001; 38: 69-79.
134. Hulleman E, Helin K: Molecular mechanisms in gliomagenesis. *Adv Cancer Res* 2005; 94: 1-27.

135. Kapoor GS, O'Rourke DM: Mitogenic signaling cascades in glial tumors. *Neurosurgery* 2003; 52: 1425–1435.
136. Chen TC, Su S, Fry D, et al: Combination therapy with irinotecan and protein kinase C inhibitors in malignant glioma. *Cancer* 2003; 97: 2363–2373.
137. Couldwell WT, Hinton DR, Surnock AA, et al: Treatment of recurrent malignant gliomas with chronic oral high-dose tamoxifen. *Clin Cancer Res* 1996; 2: 619–622.
138. Hofmann J: Modulation of protein kinase C in antitumor treatment. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 2001; 142: 1–96.
139. Mandlekar S, Kong AN: Mechanisms of tamoxifen-induced apoptosis. *Apoptosis* 2001; 6: 469–477.
140. Duran N, Song PS: Hypericin and its photodynamic action. *Photochem Photobiol* 1986; 43: 677–680.
141. Agostinis P, Vantighem A, Merlevede W, et al: Hypericin in cancer treatment: more light on the way. *Int J Biochem Cell Biol* 2002; 34: 221–241.
142. Couldwell WT, Gopalakrishna R, Hinton DR, et al: Hypericin: a potential antiglioma therapy. *Neurosurgery* 1994; 35: 705–710.
143. Couldwell WT, Hinton DR, He S, et al: Protein kinase C inhibitors induce apoptosis in human malignant glioma cell lines. *FEBS Lett* 1994; 345: 43–46.
144. Rainov NG, Heidecke V: Long term survival in a patient with recurrent malignant glioma treated with intratumoral infusion of an IL4-targeted toxin (NBI-3001). *J Neurooncol* 2004; 66: 197–201.
145. Rand RW, Kreitman RJ, Patronas N et al: Intratumoral administration of recombinant circularly permuted interleukin-4- *Pseudomonas* exotoxin in patients with high-grade glioma. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 2157–2165.
146. Husain SR, Puri RK: Interleukin-13 receptor-directed cytotoxin for malignant glioma therapy: from bench to bedside. *J Neurooncol* 2003; 65: 37–48.
147. Cha S: Perfusion MR imaging of brain tumors. *Top Magn Reson Imaging* 2004; 15: 279–289.

148. Cha S: Update on brain tumor imaging. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2005; 5: 169–177.
149. Parney IF, Kunwar S, McDermott M, et al: Neuroradiographic changes following convection-enhanced delivery of the recombinant cytotoxin interleukin 13-pE38QQR for recurrent malignant glioma. *J Neurosurg* 2005; 102: 267–275.
150. Smith JS, Cha S, Mayo MC, et al: Serial diffusion-weighted magnetic resonance imaging in cases of glioma: distinguishing tumor recurrence from postresection injury. *J Neurosurg* 2005; 103: 428–438.
151. Meyerand ME, Pipas JM, Mamourian A, et al: Classification of biopsy-confirmed brain tumors using single-voxel MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20: 117–123.
152. Chao ST, Suh JH, Raja S, et al: The sensitivity and specificity of FDG PET in distinguishing recurrent brain tumor from radionecrosis in patients treated with stereotactic radiosurgery. *Int J Cancer* 2001; 96: 191–197.
153. Brandes AA, Tosoni A, Basso U, et al: Second-line chemotherapy with irinotecan plus carmustine in glioblastoma recurrent or progressive after first-line temozolomide chemotherapy: a phase II study of the Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia (GICNO). *J Clin Oncol* 2004; 22: 4779–4786.
154. Hein PA, Eskey CJ, Dunn JF, et al: Diffusion-weighted imaging in the follow-up of treated high-grade gliomas: tumor recurrence versus radiation injury. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25: 201–209.
155. Pinsker M, Lumenta C: Experiences with reoperation on recurrent glioblastoma multiforme. *Zentralbl Neurochir* 2001; 62: 43–47.
156. Hau P, Baumgart U, Pfeifer K, et al: Salvage therapy in patients with glioblastoma: is there any benefit? *Cancer* 2003; 98: 2678–2686.
157. Reardon DA, Quinn JA, Vredenburgh J, et al: Phase II trial of irinotecan plus celecoxib in adults with recurrent malignant glioma. *Cancer* 2005; 103: 329–338.

158. Sawaya R, Hammound M, Schoppa D et al: Neurosurgical outcomes in a modern series of 400 craniotomies for treatment of parenchymal tumors. *Neurosurgery* 1998; 42: 1044-56.
159. Burger PC, Green SB: Patient age, histological features, and length of survival in patients with glioblastoma multiforme. *Cancer* 1987; 59: 1617-1625.
160. Barker FG, Chang M., Larson DA et al: Age and radiation response in glioblastoma multiforme. *Neurosurgery* 2001; 45: 1288-98.
161. Kowalczyk A, Macdonald LR, Amidei C et al: Quantitative imaging study of extent of surgical resection and prognosis of malignant astrocytomas. *Neurosurgery* 1997; 41:1028-38.
162. Kelly PJ, Hunt C: The value of cytoreductive surgery in elderly patients with malignant gliomas. *Neurosurgery* 1994; 34: 62-7.
163. Barker FG II, Chang SM, Gutin PH et al: Age, extent of resection, and survival in patients with glioblastoma multiforme. *Neurosurgery* 1997; 41: 726-7 (abstr).
164. Werner MH, Phuphanich S, Lyman GH: Increasing incidence of malignant gliomas and primary central nervous system lymphoma in the elderly. *Cancer control* 1995; 76: 1634-42.
165. Simpson JR, Horton J, Scott C, Curran WJ et al: Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: Result of three consecutive Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26: 239-44.
166. Sneed PK, Prados MD, McDonald MW et al: Large effect of age on the survival of patients with glioblastoma treated with radiotherapy and brachytherapy boost. *Neurosurgery* 1995; 36: 898-903.
167. Salzman M, Scholz H, Kaplan RS et al: Long-term survival in patients with malignant astrocytoma. *Neurosurgery* 1994; 34: 213-20.
168. Chandler KI, Prados MD, Malec M et al: Long-term survival in patients with glioblastoma multiforme. *Neurosurgery* 1993; 32: 716-20.

169. Leenstra S, Bijlsma EK, Trodts et al: Allele loss on chromosomes 10 and 17p and epidermal growth factor receptor gene amplification in human malignant astrocytoma related to prognosis. *Br J Cancer* 1994; 70: 684-9.
170. Louis DN: The p53 gene and protein in human brain tumors. *J Neuropathol Exp Neurol* 1994; 53: 11-21.
171. Levin VA, Prados MD, Wara VM et al: Radiation therapy and bromodeoxyuridine chemotherapy followed by procarbazine, lomustine, and vincristine for the treatment of anaplastic gliomas. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 75-83.
172. Barker FG II, Davis RL, Chang SM et al: Necrosis as a prognostic factor in glioblastoma multiforme. *Cancer* 1996; 77: 1161-6.
173. Jelsma R, Bucy PC: The treatment of glioblastoma multiforme of the brain. *J Neurosurg* 1967; 27: 388-400.
174. Briceno E, Reyes S, Sotelo J: Therapy of glioblastoma multiforme improved by the antimutagenic chloroquine. *Neurosurg Focus* 2003; 14: 2-3.
175. Byar DP, Green SB, Strike TA: Prognostic factors for malignant glioma. In: Walker MD (ed): *Oncology of the Nervous System*. Boston: Martinus Nijhoff, 1983; pp 379-95.
176. Avellanosa AM, West CR, Tsukada Y et al: Chemotherapy of nonirradiated malignant gliomas. phase II study of the combination of methyl-CCNU, vincristine, and procarbazine. *Cancer* 1979; 44: 839-46.
177. Green SB, Byar DP, Walker MD et al: Comparison of carmustine, procarbazine, and high-dose methylprednisolone as additions to surgery and radiotherapy for the treatment of malignant glioma. *Cancer Treat Rep* 1983; 67: 121-32.
178. Kinsella TJ, Collins J, Rowland CJ et al: Pharmacology and phase I/II study of continuous intravenous infusions of iododeoxyuridine and hyperfractionated radiotherapy in patients with glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 1988; 6: 876-9.

179. Curran WJ, Scott CB, Yung WKA, Scarantino C et al: Imaging response is highly predictive of survival of malignant glioma patients treated with standard of hyperfractionated RT and carmustine in RTOG. In *J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 160-8 (abstr).
180. Murovic J, Turowski K, Wilson CB et al: Computerized tomography in the prognosis of malignant cerebral gliomas. *J Neurosurg* 1986; 65: 790-806.
181. Barker FG II, Chang SM, Valk PE et al: 18 fluorodeoxyglucose uptake and a survival of patients with suspected recurrent malignant glioma. *Cancer* 1997; 79: 115-26.
182. Jelsma R, Bucy PC: Glioblastoma multiforme. Is treatment and some factors effecting survival, *Arch Neurol* 1969; 20:161-71.
183. Brooks W H Et Roszman T L: Cellular immune responsiveness of patients with primary intracranial tumors. In: Thomas D G T Et Graham D I (eds) *Brain Tumors: Scientific Basis, Clinical Investigation, and Current Therapy*. London: Butterworth 1980; pp 121-132.
184. Shapiro WR. Treatment of neuroectodermal brain tumors. *Ann Neurol* 1982;12: 231-237.
185. Rostomily RC, Spence AM, Duong D et al: Multimodality management adult malignant gliomas. *Neurosurgery* 1994; 35: 378-88.
186. Harsh GR, Levin VA, Gutin PT et al: Reoperation for recurrent glioblastoma and anaplastic astrocytoma. *Neurosurgery* 1987; 21: 615-21.
187. Kumabe F, Kamaya T, Yoshimoto, Miozi K: Follow-up study of malignant astrocytomas showing complete response after initial treatment (in Japanese). *No Shinkei Geka* 1994; 22: 545-551.
188. Roth JG, Elvidge AR: Glioblastoma multiforme: a clinical survey: *J Neurosurg* 1960; 17: 736-750.
189. Tavers JM, Thompson HG Jr, Pool JL: Should we treat glioblastoma multiforme? A study of survival in 425 cases. *AJR* 1962; 87: 473-479.

190. E.O.R.T.C. Brain Tumor Group: Effect of CCNU on survival rate of objective remission and duration of free interval in patients with malignant brain glioma: final evaluation. *Eur J Cancer* 1978; 14: 851-856.
191. Bentzen SM, Thames HD: Tumor volume and local control probability: clinical data and radiobiological interpretations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 247-51.
192. Yaes RJ: Tumor heterogeneity, tumor size, and radioresistance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 993-1005.
193. Yount GL, Haas-Kogan DA, Vidair CA et al: Cell cycle synchrony unmasks the influence of p53 function on radiosensitivity of human glioblastoma cells. *Cancer Res* 1996; 56: 500-6.
194. Haas-Kogan DA, Yount GL et al: p53-independent apoptosis influence radiobiologic response of glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 95-103.
195. Stewart LA: Glioma Meta-analysis Trialists (GMT) Group: Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual data from 12 randomised trials. *Lancet* 2002; 359: 1011–1018.
196. Fine HA, Dear KBG, Loeffler JS, et al: Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer* 1993; 71: 2585–2597.
197. Iwamoto Y, Fujimoto S, Tagawa M et al. Associations of p53 gene mutation with decreased chemosensitivity in human malignant gliomas. *Int J Cancer* 1996; 69: 236-40.
198. Grant R, Liag BC, Page MA, Crane DL et al: Age influences chemotherapy response in astrocytomas. *Neurology* 1995; 45: 929-33.
199. 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.

200. Taphoorn MJB, Stupp R, Coens C, et al: Health-related quality of life in patients with glioblastoma: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2005; 6: 937–944.
201. 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.
202. Bobola MS, Silber JR, Ellenbogen RG, et al: O6-methylguanine- DNA methyltransferase, O6-benzylguanine, and resistance to clinical alkylators in pediatric primary brain tumor cell lines. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 2747–2755.
203. Kaina B, Christmann M: DNA repair in resistance to alkylating anticancer drugs. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002; 40: 354–367.
204. Raizer JJ: HER1/EGFR tyrosine kinase inhibitors for the treatment of glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 2005; 74: 77–86.
205. Newton HB: Molecular neuro-oncology and development of targeted therapeutic strategies for brain tumors. Part 1: growth factor and Ras signaling pathways. *Expert Rev Anticancer Ther* 2003; 3: 595–614.
206. Rich JN, Reardon DA, Peery T, et al: Phase II trial of gefitinib in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2004; 22:133–142.
207. Neale ML, Fiera RA, Matthews N: Involvement of phospholipase A2 activation in tumour cell killing by tumour necrosis factor. *Immunology* 1988; 64: 81–85.
208. Spriggs DR, Sherman ML, Imamura K, et al: Phospholipase A2 activation and autoinduction of tumor necrosis factor gene expression by tumor necrosis factor. *Cancer Res* 1990; 50: 7101–7107.
209. Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E, et al: Inactivation of the DNA-repair gene *MGMT* and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *N Engl J Med* 2000; 343: 1350–1354.
210. O'Brien RL, Olenick JG, Hahn FE: Reactions of quinine, chloroquine, and quinacrine with DNA and their effects on the DNA and RNA polymerase reactions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1966; 55: 1511–1517.
211. Biller H, Schachtschabel DO, Leising HB, Pfab R, Hess F: [Influence of x-rays and quinacrine (atebrine) or chloroquine (resoquine)—alone or in

- combination—on growth and melanin formation of Harding-Passey melanoma cells in monolayer culture]. *Strahlentherapie*. 1982; 158: 450-6.
- 212.** Sohn TA, Bansal R, Su GH, Murphy KM, Kern SE: High-throughput measurement of the Tp53 response to anticancer drugs and random compounds using a stably integrated Tp53-responsive luciferase reporter. *Carcinogenesis*. 2002; 23: 949-57.
- 213.** Pfab R, Schachtschabel DO, Kern HF: [Ultrastructural studies of the effect of x-rays and quinacrine (Atebrin) or chloroquine (Resochin)—alone or in combination— on Harding-Passey melanoma cells in monolayer culture]. *Strahlentherapie*. 1985; 161: 711-8.
- 214.** Jensen PB, Sørensen BS, Sehested M, Grue P, Demant EJ, Hansen HH: Targeting the cytotoxicity of topoisomerase II-directed epipodophyllotoxins to tumor cells in acidic environments. *Cancer Res*. 1994; 54: 2959-63.
- 215.** Weber SM, Levitz SM: Chloroquine interferes with lipopolysaccharide-induced TNF-alpha gene expression by a nonlysosomotropic mechanism. *J Immunol*. 2000; 165: 1534-40.

TC.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr Turgay BULUT'a ait “Yüksek Dereceli Astrositomalarda Klorokin Tedavisinin Prognoz Üzerine Etkisi ” adlı çalışma, jürimiz tarafından Nöroşirurji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih : 08.11.2007

Başkan	Prof. Dr. Olgun Kontaş	İmza
Üye	Prof. Dr. Ali Kurtsoy	İmza
Üye	Doç. Dr. İ. Suat Öktem	İmza
Üye	Doç. Dr. Ahmet Menkü	İmza
Üye	Yrd. Doç. Dr. Bülent Tucer	İmza