

40798

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

**YÜKSEK GRADE ' Lİ İNTRAKRANYAL ASTROSİTOMLARIN
RADYOTERAPİSİNDE FARKLI BİR FRAKSİYON ŞEMASI
(CHART)**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. F. Nuran Şenel BEŞE



İstanbul 1994

Uzmanlık eğitimim süresince çağdaş bilgi ve engin deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım, anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Sait Okkan, kliniğimizin kurucusu Sayın Prof. Dr. Reha Uzel, Sayın Prof. Dr. Baki Sübütay ve Sayın Prof. Dr. Ahmet Öber'e teşekkürü bir borç bilirim.

Uzmanlık tezimin hazırlanmasında ve yetişmemde emeği olan Sayın Doç. Dr. Sedat Turkan'a, tezime gösterdiği nazik ilgisi ve bütün yardımlarından dolayı Sayın Doç. Dr. Ömer Uzel'e, mesleğimde yetişmemde ki katkılarından ötürü Sayın Doç. Dr. Gülyüz Atkovar, Sayın Doç. Dr. Sedat Koca, Sayın Doç. Dr. Mahmut Özşahin, Sayın Yard. Doç. Dr. Fazilet Öner Dinçbaş ve Sayın Uzm. Dr. İsmet Şahinler'e, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve tezimin yürütülmesinde emekleri olan sevgili asistan arkadaşlarıma ve de diğer tüm klinik çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca, bu çalışmanın istatistiksel analizlerine yardımcı olan Sayın Zeki Alpay'a ve tezimin yazılması sırasında karşılaştığım her türlü güçlüğü paylaşarak, bana destek veren değerli eşim Uzm. Dr. Tugan Beşe'ye teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
GİRİŞ -----	1
GENEL BİLGİLER -----	2
AMAÇ -----	13
GEREÇ VE YÖNTEM -----	15
BULGULAR -----	21
TARTIŞMA -----	29
SONUÇ -----	35
ÖZET -----	36
KAYNAKLAR -----	37

GİRİŞ

Radyoterapide farklı fraksiyonasyon terimi göreceli bir kavramdır. Bunun nedeni, farklı radyoterapi merkezlerinin kendi donanım ve ekonomik koşullarını göz önüne alarak ve belirli bir radyobiyojik temele dayanarak, tedavi kazancını artırmaya yönelik kendi fraksiyon şemalarını belirlemeleridir. Bununla birlikte haftada 5 fraksiyondan oluşan ve günde tek fraksiyon vererek, fraksiyon başına 180 - 200 cGy doz uyguladığımız şema, konvansiyonel olarak adlandırılmakta ve pek çok radyoterapi merkezince benimsenerek bugün için standart kabul edilmektedir. Ancak konvansiyonel fraksiyonasyon bazı tümörlerin küratif tedavisinde yetersiz kalmaktadır. Radyobiyoji konusunda bilgilerin artması ile birlikte farklı tümörlerin tedavisinde değişik fraksiyon şemaları uygulanmaya başlanmıştır.

Yüksek grade' li astrositomlar, primer intrakranyal tümörlerin % 40 ' ını oluşturur. Beş yıllık sağkalım oranı ise % 10' un altındadır(1). Bu kötü prognoza sahip tümör grubunda radyoterapi en önemli tedavi seçeneğini oluşturmaktadır. Radyoterapiye cevap veren yüksek grade' li intrakranyal astrositomlarda nörolojik bozuklukta ve yaşam kalitesinde düzelme elde edilebildiği gibi, kısa süreli sağkalıma olumlu etkisi randomize çalışmalarla da gösterilebilmiştir(2,3). Buna karşılık konvansiyonel radyoterapi ile uzun süreli tümör kontrolü ve sağkalım elde edilememektedir.

Yüksek grade' li intrakranyal astrositomların tedavisinde farklı fraksiyon şemalarının uygulandığı çalışmalar halen bazı merkezlerce sürdürülmektedir. Yapılmış olan çalışmaların sonuçlarına göre ideal doz ve fraksiyonasyon oluşturulmaya çalışılmaktadır(4,5). Kliniğimizde de belirli radyobiyojik özelliklere dayanılarak, tedavi kazancını artırmayı amaçladığımız ve sonuçların tarihsel seri ile karşılaştırıldığı ileriye yönelik bir çalışma başlatılmıştır.

GENEL BİLGİLER

A-YÜKSEK GRADE'LI INTRAKRANYAL ASTROSİTOMLAR

Primer intrakranyal tümörler, kafa içerisinde bulunan glial dokudan, nöronlardan, meninkslerden, damarlardan ya da endokrin hücrelerden kaynaklanabilirler.

Gliomlar; destekleyici glial dokudan köken alan nöroepitelyal tümörlerden olup astrositomlar, oligodendriogliomlar, ependimomlar olarak sınıflandırılırlar. Astrositomlar tüm gliomların 2/3' sini oluşturmaktadırlar ve Kernohan derecelendirme sistemine göre grade 1 ile grade 4 arasında derecelendirilirler. WHO sınıflamasına göre ise astrositom , anaplastik astrositom ve glioblastom olarak sıralanırlar. Piloitik astrositom ve dev hücreli astrositomlar düşük grade' li gliomlar olup, ayrıca değerlendirilmektedirler(6).

Yüksek grade' li astrositomlar en sık görülen primer habis beyin tümörleridir. Anaplastik astrositom ve glioblastom bu grubu oluşturur. Hücreyel anaplazi derecesi , pleomorfizm, nekroz, endotelyal proliferasyon ve hemorajinin var olması ile birbirlerinden ayırd edilirler(1,6). Radyolojik olarak kompüterize tomografide (CT), yüksek grade' li astrositomlar homojen olmayan hiperdens kitle ve kontrast tutulumu gösterirler, peritümöral ödem buna eşlik eder. Glioblastomlarda kitlenin ortasında hipodens nekroz görünümü de vardır.

Prognostik faktörler:

Yüksek grade' li astrositomlarda en önemli prognostik faktörler; histoloji, yaş, cerrahinin genişliği ve performans durumudur. Nelson ve ark.' ınca; Karnofsky performansı 80 ya da üstünde, biyopsiden daha geniş cerrahi yapılmış olan genç hastaların en iyi prognostik grubu oluşturduğu gösterilmiştir(7). Ayrıca, anaplastik astrositomlu olguların, glioblastomlu olgulara göre daha iyi yaşadıkları da bilinmektedir(8).

Tedavi yaklaşımı:

Cerrahi :

Beyin tümörlerinin cerrahisinde amaç; hastada nörolojik harabiyete neden olmadan, tümörü tamamen çıkartarak kür elde etmektir. Fakat yüksek grade' li astrositomlarda cerrahi kürden söz etmek imkansızdır. Bu nedenle, bu tümör grubunda cerrahi girişimin asıl amacı tümör kitlesini ortadan kaldırarak dekompresyon sağlamaktır(9). Böylece artmış olan kafa içi basıncında etkili palyasyon sağlanırken, nörolojik bozuklukta da genellikle düzelme görülür.

Geriyeye dönük çalışmalar geniş cerrahi girişimin sağkalımı artırdığını ve cerrahi sonrası uygulanacak radyoterapi ve kemoterapinin sonuçlarını düzeltereğini göstermektedir(10,11,12). Bir görüşe göre bu konuda randomize çalışma olmadığı ve sağkalımın tümör yükünün kaldırılmasından çok, tümörün çıkarılabilirliği ile ilgili olduğudur(6).

Bugün için yüksek grade' li intrakranyal astrositumlu olgularda, hastanın performansı ve tümör yerleşimi uygun olduğu sürece, tümör yükünü kaldırmak, biyopsisiz olgularda tanıyı kesinleştirmek ve daha sonra yapılacak radyoterapi ve kemoterapinin etkisini artırmak amacı ile cerrahi girişimde bulunmaktadır.

Radyoterapi:

Yüksek grade' li intrakranyal astrositomlarda tümör olabildiğince tam çıkartılsa da geride kalabilen neoplastik hücreler, normal beyin dokusunda bir odak oluşturarak yeniden çoğalırlar. Bu kalıntı hücrelerin çoğalmasını engellemek ya da kısmi rezeksiyonda geride kalan tümörü kaldırabilmek amacı ile başka bir tedavi metoduna ihtiyaç duyulur ki, bu da radyoterapidir.

Operasyon sonrası büyük tümör kalıntısı olan ya da biyopsi sonrası ışınlanan olgularda radyoterapiye cevap alındığında, palyatif etki sağlanarak nörolojik bozukluk ve yaşam kalitesinde düzelme elde edilebilmektedir.

Bu palyatif etki dışında radyoterapinin en önemli etkisi sağkalım üzerine olanıdır. Yapılan randomize çalışmalar cerrahi sonrası uygulanacak radyoterapinin, yine cerrahi sonrası uygulanan kemoterapi ya da yalnızca cerrahiye göre sağkalım üzerine çok daha etkin olduğunu göstermektedir(2,3,13). Brain Tumor Study Group (BTSG), 6901 sayılı protokolünde rezeksiyon sonrası sadece destekleyici tedavi alanlarda medyan sağkalımın 14 hafta, postoperatif ışınlananlarda ise bu sürenin 36 hafta olduğunu göstermiştir(3).

Cerrahi tedaviye radyoterapi eklenmesinden başka radyoterapi dozunun da sağkalım üzerine etkisi vardır(1,4,14). BTSG tüm beyine konvansiyonel fraksiyonasyon ile uyguladığı 50 Gy lik toplam dozu, yine aynı fraksiyonasyon ile 60 Gy'e çıkarttığına, sağkalımın arttığını göstermiştir. Elli Gray uygulanan grupta medyan sağkalım 28 hafta bulunurken, 60 Gy uygulanan grupta bu süre 42 haftadır. Yüksek grade' li intrakranyal astrositomların radyoterapisinde 60 Gy toplam doz sağkalıma etkili bulunmuş, fakat dozun daha da artırılması ile aynı olumlu etki elde edilememiştir. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)' nin 7401 sayılı protokolünde, tüm beyine konvansiyonel fraksiyonasyon ile 60 Gy uygulandıktan sonra, tümör yatağına ek doz verilerek 70 Gy' e çıkılmıştır. Ancak sağkalımda bir artış sağlanamamıştır(15.) Fakat, elde edilen bu olumsuz sonucun nedenleri tartışmalıdır(4).

Bugün konvansiyonel fraksiyonasyon ile yüksek grade' li astrositomlarda tümör yatağına uygulanan en etkin doz, 60 Gy tümör dozu (TD) olarak bilinmektedir.

Concanon ve Cramer, 30 yıl önce glioblastoma multiforme tanısı ile ışınlanan olguların otopsi serilerini incelemiş ve tümörün diffüz tabiatından ötürü tüm intrakranyal yapıların ışınlanmasını önermişlerdir(16). CT' nin kullanılmaya başlanılmasından sonra Hochberg ve Pruitt , glioblastomlu olguların otopsi serilerini inceleyerek, tümörün nüks ettiği bölgeyi değerlendirmişlerdir.Olguların %80' ninde, CT ile tanımlanan başlangıç tümör hacminde ya da 2 cm lik uzaklık içinde nüks ettiği görülmüştür. Ayrıca , başlangıçta çok odaklı tümörlerin nadir olduğu (%1.1), hiç bir tek odaklı tümörün de, daha sonra çok odaklı olarak nüks etmediği belirlenmiştir(17).

Bu verilere göre CT ve MRI' in da yaygın kullanılması ile tümör yerleşimi doğru olarak saptanabileceğinden, yüksek grade' li beyin tümörlerinde tüm beyin ışınlanması bırakılmaktadır. Radyolojik değerlendirmede, CT de ki kontrast tutan halka tümör sınırını göstermektedir ve parankime uzanmaz. Bu kontrast tutan halkanın çevresinde ki 1 cm lik parankimal ödem alanında izole tümör hücreleri bulunabilir. Buna göre CT de kontrast tutan bölgeden itibaren 3-4 cm lik uzaklığı içeren alan, radyoterapi planlamasında hedef hacim olarak tanımlanabilir(1,6,18,19).

Yüksek grade' li intrakranyal astrositomların radyoterapisinde bugünkü yaklaşım, günde tek fraksiyon ile, 6 haftada toplam 55-60 Gy lik dozu hedef hacime uygulamaktır. Bazı merkezlerde ise başlangıçtan itibaren bölgesel tedavi yerine, 46-50 Gy TD tüm beyine uygulanır. Daha sonra tümör yatağına 10-14 Gy lik ek doz verilerek 60 Gy TD'na ulaşılmaktadır.

Olgulara yapılan cerrahi girişimin derecesi (biyopsi , kısmi ya da tam rezeksiyon), yüksek grade' li intrakranyal astrositumlu olgularda uygulanacak radyoterapinin doz ve hedef hacmini etkilemez. Bu tanıyı almış olgulara yapılan cerrahi ne olursa olsun, hastanın yaşı ve genel durumu göz önüne alınarak postoperatif radyoterapi önerilmektedir. Çok yaşlı ve performansı çok düşük olgularda uzun süreli ve agresif tedaviden kaçınılmalıdır.

Kemoterapi:

Cerrahi sonrası tek başına uygulanan kemoterapinin sağkalım üzerine etkisi gösterilemezken, postoperatif radyoterapiye eklenen kemoterapinin az da olsa sağkalım avantajından söz edilebilir(3,8,13). BTSG 6901 ve 7201 sayılı protokollerinde, cerrahi sonrası radyoterapi ve kemoterapi birlikte uygulanan grup ile, cerrahi sonrası yalnızca radyoterapi uygulanan grup karşılaştırılmıştır. Medyan sağkalım açısından anlamlı farklılık bulunamazken, kombine tedavi uygulanan grupta uzun süreli sağkalım avantajı görülmüştür(3,8,13) .

Nitrosourea Grubu, farmakolojik özelliği nedeni ile kan beyin bariyerini geçerken, özellikle bu gruptan CCNU, BCNU ve methylCCNU, yüksek grade' li astrositomlarda kullanılan en etkin kemoterapötik ajanlardır(6,8).

Yüksek grade' li intrakranyal astrositomlarda sağkalımı artıran esas tedavi, geniş cerrahiye eklenen radyoterapidir(3,13). Kemoterapinin sağkalım üzerine etkisi azdır. Kemoterapi toksitesi de göz önünde bulundurulduğunda, cerrahi ve radyoterapiye kemoterapi eklemenin çok önemli bir üstünlüğü yoktur(6).

Yeni tedavi yaklaşımları:

Yüksek grade' li intrakranyal glial tümörlerde prognozun çok kötü olması, yapılan tedavilere rağmen elde edilen en iyi sağkalımın medyan 50 hafta , 18. ayda yaşayan olgu sayısının % 15-27 olması(13), yeni tedavi arayışlarına yönelmektedir.

Radyoterapide farklı fraksiyonasyon uygulamalarından başka, radyo duyarlaştırıcılar da denenmektedir. Konvansiyonel radyoduyarlaştırıcılar (misonidazole, hiperbarik oksijen) yüksek gradeli glial tümörlerde hipoksiye karşı kullanılmış, ancak sağkalımı artırdığı gösterilememiştir(20). Yeni nesil radyoduyarlaştırıcılardan halojenli pyrimidine analogları (bromodeoxyuridine ve iododeoxyuridine) çoğalma halindeki dokular için seçici olup, halen deneme aşamasındadırlar(20,21).

Yüksek grade' li glial tümörlerde proton ya da nötronların sağkalım avantajları henüz gösterilememiştir. Ayrıca uygulamadaki teknik zorluklar ve donanım güçlüğü de göz önüne alınmalıdır(20). Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) ile tümörlerin seçici olarak ışınlanması denenmektedir. Boron içeren bileşikler damar yolu ile verildikten sonra seçici olarak tümör tarafından tutulmakta, daha sonra ısı reaktörlerinde nötronlar ile ışınlama yapılmaktadır. Fakat, BNCT nin klinik kullanımına geçilmesinden önce, klinik öncesi testlere ve teknik gelişmelere ihtiyaç vardır(20,22).

Normal beyin dokusunda toksiteyi artırmadan tümöre yüksek doz radyasyon uygulanabilen brakiterapi ve stereotaksik eksternal radyoterapi daha çok nüks etmiş olgularda kullanılmaktadır(6). Glioblastomlu olguların başlangıç tedavisinde stereotaksik brakiterapinin kullanıldığı bir çalışmanın sonuçları ümit vericidir. Eksternal tedaviye ek olarak I^{125} ile 50 Gy uygulanan olgularda medyan 18 ay sağkalım elde edilebilmişken, kontrol grubunda bu süre 11 aydır. Üçüncü yılda yaşayan olgu oranı ise % 27 dir(23). Interstisyel uygulamanın hipertermi, halojenli pyrimidine analogları, hipoksik hücre radyoduyarlaştırıcıları ve cisplatin ile birlikte kullanılması denenmektedir (24).

Grade 4 astrositomlu olgularda otolog kemik iliği transplantasyonu ile birlikte yüksek doz kemoterapi uygulanması yapılmış, ancak uzun süreli sağkalım başarısı sağlanamadığından, bu tedavi yaklaşımı önerilmemiştir(25).

B-FARKLI FRAKSİYON ŞEMALARI VE RADYOBİYOLOJİ

Kür elde etmek amacı ile uygulanan radyoterapide ana hedef; tümör kontrolünü artırırken, sağlam doku hasarını en az düzeyde tutmaktır. Bunun için bir radyoterapi şemasında dört değişken faktörden yararlanılır. Bunlar; fraksiyon sayısı, fraksiyon başına uygulanan doz miktarı , toplam doz ve tüm tedavi süresidir(26). Bu faktörlerde yapılan değişikliklerle konvansiyonelin dışına çıkılmakta ve farklı fraksiyon şemaları oluşturulmaktadır.

Radyobiyojoloji

Radyoterapide erken yan etki ve geç sekeller en önemli doz kısıtlayıcı faktörlerdir. Bununla birlikte yavaş ve hızlı çoğalan dokuların ve de farklı tümörlerin radyobiyojolojik davranımları değişmektedir. Bu gerçekler dahilinde değişik tümörlerde optimal doz - zaman - fraksiyon şeması saptanmaya çalışılmaktadır (1,27,28).

Linear - quadratik eşitleme modeli :

Farklı fraksiyon şemaları kullanıldığında, eşit biyolojik etkiyi ortaya koymak amacı ile değişik eşitleme modelleri kullanılmıştır. Bugün için farklı fraksiyonasyona yönelindiğinde en geçerli kabul edilen model, doz -hücre sağkalım eğrisince tanımlanan linear-quadratik eşitleme modelidir. Bu model $\text{Log } e^S: \text{alfa-D} + \text{beta D}^2$ formülü ile ifade edilmektedir. Burada alfa, logaritmik hücre ölümünün onarılamaz linear komponentini gösterirken, sağkalım eğrisinde başlangıç eğimini oluşturur. Beta ise doz artımı ile birlikte bir kısım onarım gerçekleştikten sonraki hücre ölümünü gösterir ve sağkalım eğrisindeki quadratik komponent olup, doz artımı ile birlikte bir omuz oluşturur. Diğer bir ifade ile alfa, tek vuruşlu, beta ise çok vuruşlu ölümü göstermektedir. Her iki komponentin eşitlendiği doz ise alfa/ beta oranını verir(29,30).

Hücre kinetiği ile ilgili çalışmalar alfa/ beta oranının değişik doku ve tümörler için farklı olduğunu göstermektedir. Yavaş çoğalan ve radyasyona geç cevap veren dokularda alfa/ beta oranı düşük, hızlı çoğalan ve radyasyona erken cevap veren dokularda ise alfa/ beta oranı yüksektir. Tümörlere bakıldığında, erken cevap veren normal dokular ile, tümörlerin kinetik benzerliğinden dolayı tümörlerde yüksek alfa/ beta oranları görülmektedir. Örneğin; beyin dokusunun alfa/ beta oranı: 2.1 (0- 14.4) Gy, medulla spinalisin 1.6-5Gy, derinin 9.4(6.1- 14.3) Gy, küçük hücreli dışı akciğer kanserinin ise 50- 90 Gy dir (29,30,31,32,33).

Bu bilgilerin ışığı altında optimal fraksiyon, fraksiyon arası ve toplam tedavi süresinin belirlenmesi:

1- Fraksiyon seçimi: Alfa/ beta oranı düşük, yavaş çoğalan dokularda geç etki daha şiddetlidir. Fraksiyon başına düşen doz ise geç etkiyi belirlemektedir. Radyasyon dozu fraksiyone edildiğinde, bu dokularda onarım kapasitesi artar ve geç etkinin şiddeti azalır. Yavaş çoğalan dokulardan kaynaklanan tümörlerde, fraksiyon başına düşen doz azaltılıp, fraksiyon sayısı artırıldığında, normal dokuda geç oluşan

yan etkininde azaldığı görülmektedir. Buna göre; hiperfraksiyonasyon ile, geç yan etki kontrol altına alınarak doz artırımını yapılabilir ve tümör kontrolü artırılarak tedavi kazancı sağlanır(29,33).

Alfa/ beta oranı yüksek tümörlerde, hiperfraksiyonasyonun bir diğer avantajı da küçük fraksiyonlarla tümör hücresinde redistribüsyonun artması ve radyasyona dirençli hücrelerin azalarak, her fraksiyonda daha fazla hücre ölümü sağlanmasıdır. Ayrıca, fraksiyon sayısının artması ile oksijenlenme de artmaktadır(29,30).

2- Fraksiyon aralığının belirlenmesi: Günde birden fazla fraksiyon uygulandığında, tedavi kazancının fazla olması için, yavaş çoğalan dokularda sublethal hasarın tamamen onarılması gereklidir. Buna göre iki fraksiyon arasındaki onarım için ideal süre 6 saat olarak belirlenmiştir(26,28,29).

3- Toplam tedavi süresi: Flow sitometri tekniği kullanılarak yapılan çalışmalar sonucunda, insan tümörlerinin yarısının hücre sayılarını iki katına çıkartmak için, beş ya da daha az güne ihtiyaç duyduklarını göstermektedir. Radyoterapi başladıktan sonra sağ kalmayı başaran ve iki katına çıkma süresi kısa olan bu hücreler hızla tekrar kümelenme oluşturacaklardır. Bu tip hızla çoğalan tümörlerde, radyoterapi süresi uzadığında tekrar kümeleşmeye bağlı başarısızlık ortaya çıkacağından, hızlandırılmış tedavi önerilmekte ve toplam tedavi süresi kısa tutulmaktadır (26,30,33,34).

Erken yan etkiyi belirleyen faktör, doz birikim oranıdır(haftalık doz hızı). Hızlandırılmış tedavide erken yan etkinin tedavinin tamamlanmasına olanak tanınması için ya tedaviye bir süre ara verilmekte ya da tedavi süresi kısa tutulmaktadır(26,29).

Farklı fraksiyon şemaları:

Farklı fraksiyon şemalarının belirlenebilmesi için konvansiyonel diye adlandırılan standart radyoterapi şemasının tanımı gereklidir. Konvansiyonel fraksiyonasyon: Küratif amaçla belirlenen toplam dozun, günde tek fraksiyon ile haftada 5 fraksiyon uygulayarak, belirli bir sürede verilmesidir.Fraksiyon başına uygulanan doz 180 ile 200 cGy dir.

Hiperfraksiyonasyon: Fraksiyon başına düşen doz miktarı azaltılarak, günde birden fazla sayıda fraksiyonun uygulandığı şemadır. Toplam tedavi süresi konvansiyonel fraksiyon ile aynıdır. Ancak verilen toplam dozda % 10-15 oranında doz artırım yapılr(35).

Hızlandırılmış (accelareted) fraksiyonasyon: Toplam tedavi süresinin konvansiyonel fraksiyona göre kısa tutulduğu fraksiyonasyondur.

Hızlandırılmış fraksiyonasyon çeşitleri:

1- Konvansiyonel şemaya göre toplam doz ve tedavi süresi azaltılır ancak, günde birden fazla fraksiyon uygulanır. Fraksiyon başına düşen doz konvansiyonel ile aynı veya daha azdır.

2- Toplam dozda azaltma yapılmaz, fraksiyon sayısı ve fraksiyon başına verilen doz konvansiyonel ile aynıdır. Ancak tümör lojuna uygulanan ek doz tedavi ile eş zamanlı olarak verilir (eş zamanlı ek doz - concomitant boost).

3- Toplam dozda azaltma yapılmaz ancak, birden fazla günlük fraksiyon uygulaması yapılan bu hızlandırılmış tedavi modelinde, erken yan etkinin tedaviyi etkilememesi amacı ile tedaviye ara verilir. Daha sonra yine günlük çok fraksiyonlu uygulama ile tedaviye devam edilir (bölünmüş tedavi- split course) (29).

CHART (Continuous, hyperfractionated ,accelerated, radiotherapy): Dische ve Saunders tarafından önerilen bu farklı fraksiyonasyon şemasına göre;


Sürekli (continuous); tedaviye hafta sonu nedeni ile ara vermez

Hiperfraksiyone (hyperfractionated); günde 6 saat ara ile 3 fraksiyon uygulanır. Fraksiyon başına düşen doz azaltılmıştır.

Hızlandırılmış(accelerated); toplam tedavi süresi kısa tutulmaktadır. Dische ve Saunders tarafından önerilen modele göre, erken yan etkinin tedavinin tamamlanmasını engellemeden 12 günde tedavi bitirilir (26) (Şekil 1).

Konvansiyonel 

2 Gy / gün

Hiperfraksiyone 

1.15 Gy x 2 / gün

Hızlandırılmış 

1.5 - 2 Gy x 2 / gün



örn: 1.8 Gy / fr (ek doz 1.5 Gy / fr) 6 hafta 69-72 Gy

M.D. Anderson Hospital

(eş zamanlı ek doz- concomitant boost)

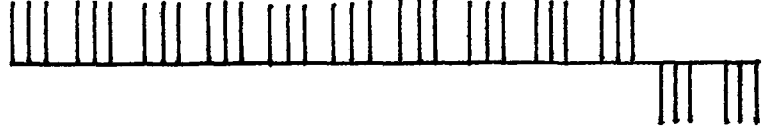


örn: 1.6 Gy / fr 6 hafta 64.0- 67.2 Gy

Masachusetts General Hospital

(bölünmüş tedavi- split course)

CHART



örn: 1.4 - 1.5 Gy fr 12 gün 50.4- 54 Gy

Mt.Vernon Hospital

Şekil 1. Farklı fraksiyon şemaları



AMAÇ

Kötü prognoza sahip yüksek grade' li astrositomlarda tümör kontrolünü sağlamak ve tedavi kazancını artırmak amacı ile farklı fraksiyonasyonlara yönelinmiştir. Bu çalışmada farklı fraksiyon şeması olarak CHART seçilmiştir. Bu modelin seçilmesinin nedenleri:

1- Yüksek grade' li glial tümörler hızlı çoğalma oranına sahiptirler. Bu tümörlerde tedavi süresinin hızlandırılması ve tedavinin aralıksız sürdürülmesi tümör hücrelerinin kendini yenilemesini ve tekrar kümelenmesini engelleyecektir. Böylece sürekli ve hızlandırılmış tedavi ile tümör kontrolünün artması beklenir.

2- Merkezi sinir sisteminin radyasyona cevabı geç ve radyasyon toleransı düşüktür. Bu durum, toplam radyoterapi dozunda kısıtlama yapılmasına ve tümör kontrolünde başarı sağlanamamasına yol açmaktadır. Hiperfraksiyonasyon ile, normal beyin dokusunda oluşacak radyonekroz riski azaltılarak toplam doz artırımı yapılabilir. Glioblastomlardaki hipoksik ortam radyoterapi başarısızlığına neden olmaktadır. Hiperfraksiyonasyon ile oksijenlenme artırılabilir. Ayrıca hızlı çoğalan bu tümör grubunda hiperfraksiyonasyon ile, tümörde redistribüsyon artacak ve radyasyona duyarlı hücrelerin fazlalaşması ile daha çok hücre ölümü sağlanacaktır. Tüm bu faktörler bir arada değerlendirildiğinde, yüksek grade' li astrositomlarda hiperfraksiyonasyon ile tedavi başarısının artması beklenmektedir.

3- Yüksek grade' li astrositumlu olguların sağkalım süreleri haftalar ile ölçülmektedir. Bu olguların yaşamlarının altı haftasını hastanede tedavi ile geçirmeleri olumsuz bir durumdur. CHART ile bu sürenin yarıya indirilmesi büyük avantaj sağlamaktadır.

Dische ve Saunders tarafından ortaya atılan CHART modelinin toplam tedavi süresi 12 gün olarak belirlenmekte ve toplam doz konvansiyonele göre düşük tutulmaktadır (26). Bu çalışmada tümör kontrolünü artırmayı amaçlayarak, tümör bölgesine verilen toplam dozda azaltılmaya gidilmemiş ve yine yüksek grade' li glial tümörlerde verilen konvansiyonel doz (5985 cGyTD) tümör yatağına uygulanmıştır. Bu toplam dozun radyonekroz riskini artırmadan verilebilmesi amacı ile, fraksiyon başına düşen doz oldukça azaltılmış ve 105 cGy TD olarak belirlenmiştir. Normal dokudaki ideal yenilenme süresi 6 saat olduğu için, 6 saat aralıklar ile günde 3 fraksiyon uygulanmış ve buna göre de tedavi 19 günde tamamlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalında, Mayıs 1993 tarihinde CHART protokolü başlatılmış ve Haziran 1994 tarihine kadar bu protokole göre tedavi edilen 24 olgunun sonuçları değerlendirilmiştir. Olgular sonuçların değerlendirildiği 30 Eylül 1994 tarihine kadar izlenmiştir.

Bu çalışmaya aşağıdaki özelliklere sahip olgular dahil edilmiştir:

1. Supratentoryal yerleşimli, histolojik doğrulama ile yüksek grade' li astrositom tanısı alan (WHO sınıflaması; anaplastik astrositom ve glioblastom, Kernohan sınıflaması; grade 3 ve 4 astrositom)
2. Karnofsky performansı 50 ve üzerinde olan
3. On sekiz ile 75 yaş arasında olan
4. Bilinen başka bir kanser ve metabolik hastalığı olmayan olgular.

Tedavi öncesi yapılan incelemeler ise şunlardır:

1. Anamnez
2. Fizik ve nörolojik muayene
3. Hemogram, rutin biyokimya (böbrek ve karaciğer fonksiyonları)
4. Operasyona ait ayrıntılı bilgi (eksizyon derecesi)
5. Histolojik değerlendirme
6. Radyolojik inceleme (ön-arka akciğer grafisi, operasyon öncesi ve sonrasına ait bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ya da kranyal MRI)

Çalışmaya alınan 24 olgudan 12'si kadın , 12'si ise erkektir. En genç olgu 23 , en yaşlı olgu 74 yaşındadır ve medyan yaş 50'dir.

Genel durum değerlendirilmesinde Karnofsky performans skalası kullanılmıştır(36) (Tablo 1).

Tablo1.Karnofsky performans skalası

Karnofsky Performansı

100	Normal, yakınmasız,hastalık belirtisi yok
90	Normal aktivite,hastalık semptom ve belirtisi çok az
80	Efor ile normal aktivite, hastalık semptom ve belirtilerinden bazıları var
70	Kendine bakabiliyor, normal aktivite ya da aktif çalışma yapamıyor
60	Çoęu ihtiyacını karşılıyor, zaman zaman yardım gerekiyor
50	Önemli ölçüde yardıma ihtiyacı var, sık sık tıbbi destek gerekiyor
40	Kendine yetemiyor, özel bakım gerekli
30	Ağır şekilde kendine bakamıyor, hastane bakımı gerekli
20	Aktif destekleyici tedavi gerekli
10	Hasta son dönemde

Olguların Karnofsky performansına göre dağılımı tablo 2' de görülmektedir.

Tablo 2. Olguların Karnofsky performansına göre dağılımı

Karnofsky Skalası	Olgu Sayısı	%
100	7	29
90	3	13
80	2	8
70	3	13
60	4	16
50	5	21
Toplam	24	100

Olguların semptomlarının var oluş süresi medyan 8 haftadır. En kısa süre 3 hafta, en uzun süre ise 6 yıl olup , bu uzun süre epileptik nöbet hikayesine aittir.

Histolojik değerlendirmeye bakıldığında; 20 olgu glioblastom, 4 olgu ise anaplastik astrositom tanısı taşımaktadır. Anaplastik astrositom tanılı olanlar yaş dağılımı 23 ile 35 arasında değişen genç yaştaki olgulardır.

Olgulardan 23' ne cerrahi girişim uygulanmıştır. Sadece 1 olguya stereotaksik biyopsi ile tanı koyulmuştur. Bu olgu 74 yaşında, kranyal MRI incelemesinde her iki beyin yarımküresinde geniş tümoral yayılımı olan ve cerrahi girişime elverişli olmayan bir olgudur.Yirmiüç olgudan 13 olguya cerrahi planda kısmi eksizyon, 10 olguya ise tam eksizyon uygulanmıştır. Ancak cerrahi olarak tamamen çıkartıldığı belirtilen 10 olgudan 4' ünde, operasyon sonrası çekilen erken dönem BBT' lerinde kalıntı tümör görünümü mevcuttur. Buna göre biyopsi uygulanmış olgu ile birlikte, toplam 18 olguda radyoterapi öncesinde makroskopik tümör bulunmaktadır.

Radyoterapi öncesi 5 olguya birden fazla cerrahi girişimde bulunulmuştur. Bunlardan 3 olgu ilk operasyon sonrasında düşük grade' li astrositom tanısı almıştır. Ancak daha sonra nüks nedeni ile tekrar opere edildiklerinde, tümörün yüksek grade dönüştüğü görülmüştür. Diğer 2 olgu ise ilk operasyon sonrası radyoterapi başlamadan geçen süre içerisinde hızlı ilerleme gösterdiklerinden ötürü dekompresyon sağlamak amacı ile tekrar opere edilmiştir.

Operasyon ile radyoterapi başlangıcı arasında geçen süre; en kısa 2 hafta, en uzun 8 hafta ve medyan 4.5 haftadır.

Radyoterapi tekniği:

a. Fraksiyonasyon ve doz belirlenmesi:

Olguların tamamı cobalt 60 teleterapi aygıtı ile tedavi edilmişlerdir. Toplam tedavi süresi 19 gün olarak belirlenmiştir. Buna göre tedaviye pazartesi sabahları başlanmış ve araya giren 2 hafta sonu ara verilmeyerek, 19. gün cuma akşamı radyoterapi tamamlanmıştır. Günde 3 fraksiyon uygulanan bu tedavi protokolünde, iki fraksiyon arasında geçen sürenin 6 saat olması planlanmış ve olgular sabah 08.00, öğlen 14.00, akşam 20.00 saatlerinde radyoterapiye alınmışlardır. Sabah ve akşam fraksiyonlarında tüm beyin ışınlanması yapılırken, öğlen fraksiyonunda ek doz verilen tümör bölgesi ışınlanmıştır. Böylece ek doz tedavi ile eş zamanlı olarak uygulanmıştır.

Fraksiyon başına uygulanan doz, 105 cGy TD' dur. Buna göre tüm beyine, günde iki fraksiyon olmak üzere, 19 günde 38 fraksiyon ile toplam 3990 cGy TD uygulanmıştır. Tümör bölgesi ise günde 3 fraksiyon ışınlanmıştır (sabah ve akşam fraksiyonlarında tüm beyin ışınlanırken, öğlen ek doz ışınlanması ile). Böylece tümör bölgesi ,19 günde 57 fraksiyon ile toplam 5985 cGy TD almıştır (Şekil 2).



105 cGy / gün x 3

Şekil 2. Yüksek grade' li astrositomlarda CHART tedavi protokolü

b. Tedavi planlaması

Tüm beyin birbirine karşılıklı paralel iki yan alandan tedaviye alınmıştır. Belirli anatomik referans noktalarından yararlanılarak tüm beyin alanı belirlenmiş ve bütün intrakranyal yapıların ışınlanması sağlanmıştır. Tüm beyin alanının ön, üst ve arka sınırlarını kalvarye belirlerken, alt sınırda orbita bloklanmış ve kemik kantustan dış kulak yoluna, bu noktadan mastoide ve mastoid çıkıntısından oksipital kemiğin arka ortasına uzanan düzlem alt sınırı oluşturmuştur. Böylece kranyum dışı yapıların korunması sağlanmıştır. Tümör dozu tüm beyin ışınlamasında orta hatta verilmiştir. Olgular yan yatırılarak, kaynak cilt mesafesi (skin source distance-SSD) 80 cm den tedaviye alınmıştır. Özellikle performansı düşük olgularda başın sabitleştirilmesine dikkat edilmiştir. Sabah fraksiyonunda sağ yan alan, akşam fraksiyonunda ise sol yan alan ışınlanarak set up süresi kısaltılmıştır.

Tümör bölgesine ek doz uygularken, hedef hacim saptanmasında operasyon öncesi BBT ya da kranyal MRI' dan yararlanılmıştır. Tümör merkezinden geçen kesit hasta üzerinde belirlenerek kontur alınmış ve kontur planına en geniş tümör boyutu işaretlenmiştir. Hedef hacim, tüm beyin ışınlaması da yapıldığından tümör sınırından itibaren 2 cm lik alan olarak tesbit edilmiş ve izodoz çizilmiştir. Hazırlanan izodoza göre planlanan alan hasta üzerine yerleştirilerek, her olgunun simülasyon grafisi çekilmiştir. Tümör yerleşimine bağlı olarak ek doz alanları değişim göstermektedir. Buna göre olgular 2 wedge' li, 2/1 yan alandan yüklemeli ya da bir yan alan ve ön arka 2 wedge'li 3alanlı tedavi planlaması gibi farklı planlamalar ile tedaviye alınmıştır.

Radyoterapi başladıktan sonra tümör progresyonuna ya da radyoterapinin neden olduğu beyin ödemeine bağlı olarak, olguların bir kısmında nörolojik bulgularda ilerleme gözlenmiştir. Bu olgulara semptomlarının şiddetine göre değişen dozlarda dexamethason (oral veya paranteral) başlanmış ya da düşük dozda kullanılmakta ise doz artırılmıştır. İleri derecede antiödem ihtiyacı olan olgulara % 20 mannitol 2 X 250 cc /gün başlanmıştır.

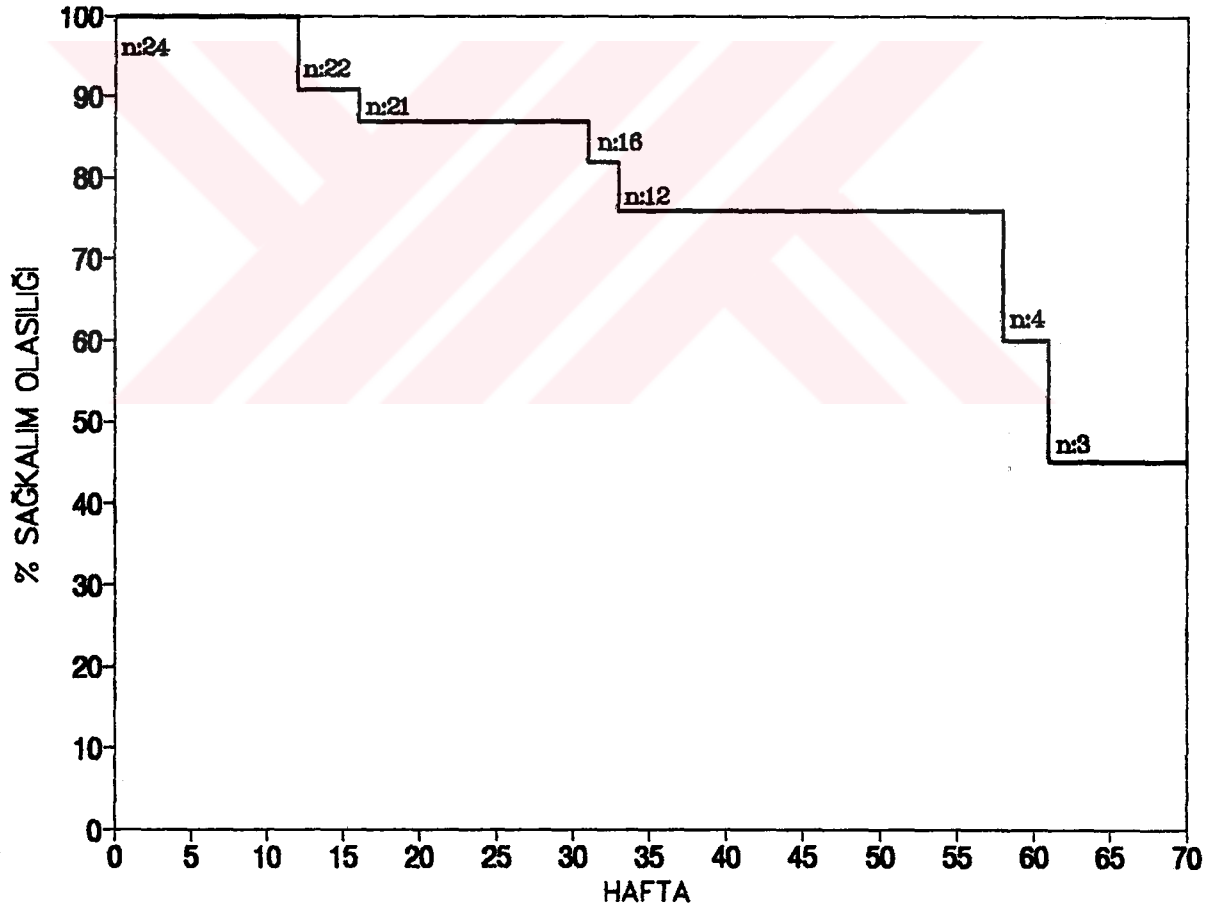
Radyoterapisi tamamlanan olgular, tedavi bitiminden 1 ile 2 ay sonra ilk kontrol BBT' leri ile polikliniğimize çağrılmışlardır. Daha sonra semptomsuz oldukları sürece 2 ay aralıklar ile poliklinikte izlemeye alınmış ve 4 ay aralıklar ile kontrol BBT' leri çekilmiştir. Takipler sırasında hastalığın klinik progresyonu, olgulardaki semptom ve nörolojik muayene bulgularına göre değerlendirilmiştir. Radyolojik olarak, tümör hacmindeki artış progresyon kabul edilmiştir.

Sonuçların değerlendirildiği tarihte, yaşayan olgularda en kısa takip süresi 21 hafta , en uzun takip süresi 70 hafta ve medyan takip ise 40 haftadır.

CHART protokolüne göre tedavi edilen 24 olgunun sağkalım ve progresyonsuz sağkalım oranları Log Rank ki-kare (Kaplan - Meier) yöntemine göre hesaplanmıştır. Histolojik olarak yüksek grade' li astrositom tanısı aldıkları operasyon ya da biyopsi tarihi sağkalım için başlangıç kabul edilmiştir. Bu çalışmada CHART ' ın nörolojik bulgular üzerine olan palyatif etkisi incelenmiş ve de ayrıca, yaş, histoloji, performans, cerrahinin genişliği, semptomların süresi ve cerrahi ile radyoterapinin başlaması arasındaki sürenin sağkalım üzerine olan etkileri tek değişkenli Log Rank ki-kare analizi ile değerlendirilmiştir. Son olarakta bu farklı fraksiyon modelinin tedavi toksitesine bakılmış, tedavi toksitesi olarak erken yan etki incelenmiştir.

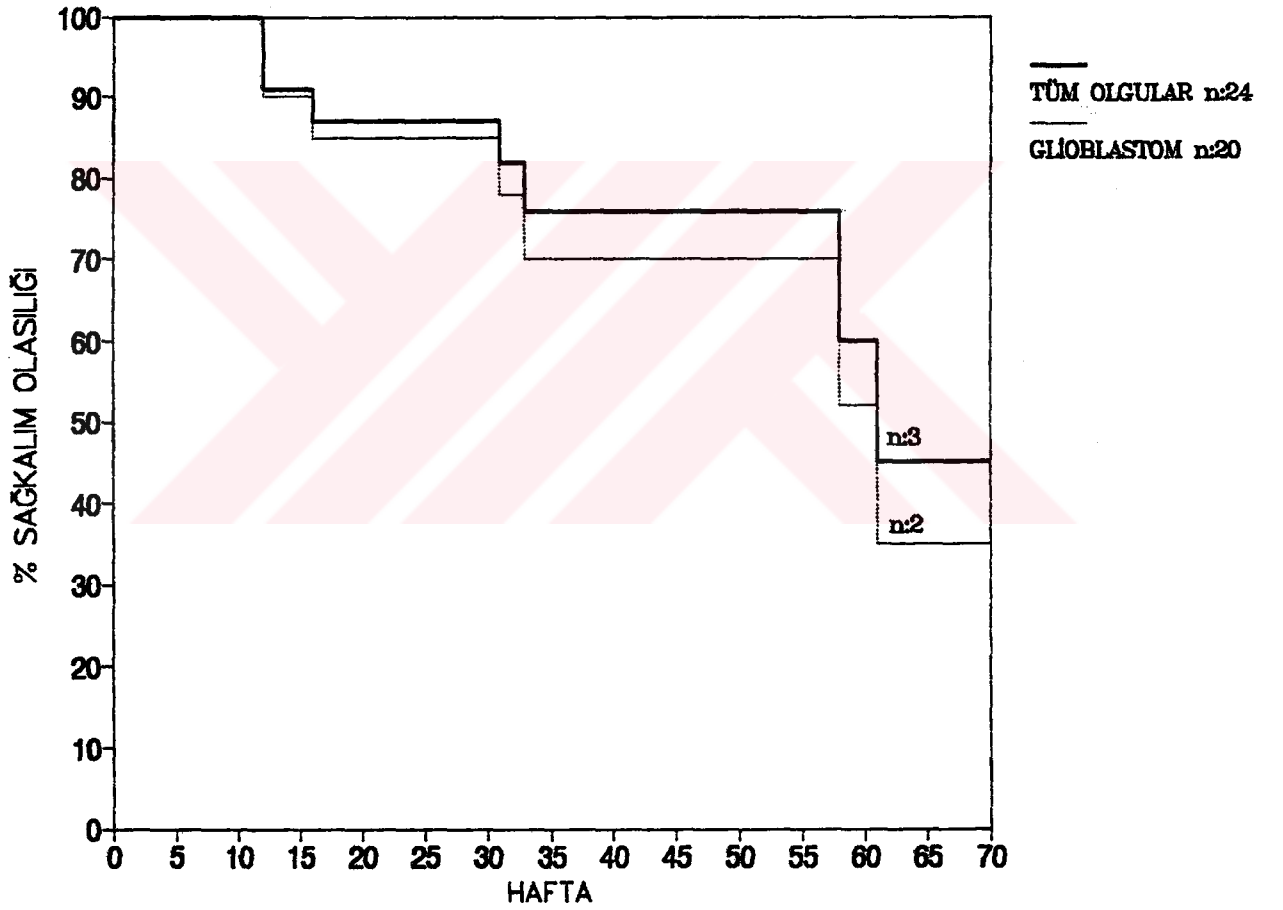
BULGULAR

Bütün olgularda sağkalım değerlendirildiğinde; 24 olgudan 7'sinin öldüğü saptanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda; medyan sağkalım 60 hafta, 1 yıllık sağkalım oranı ise % 76 olarak bulunmuştur (şekil 3).



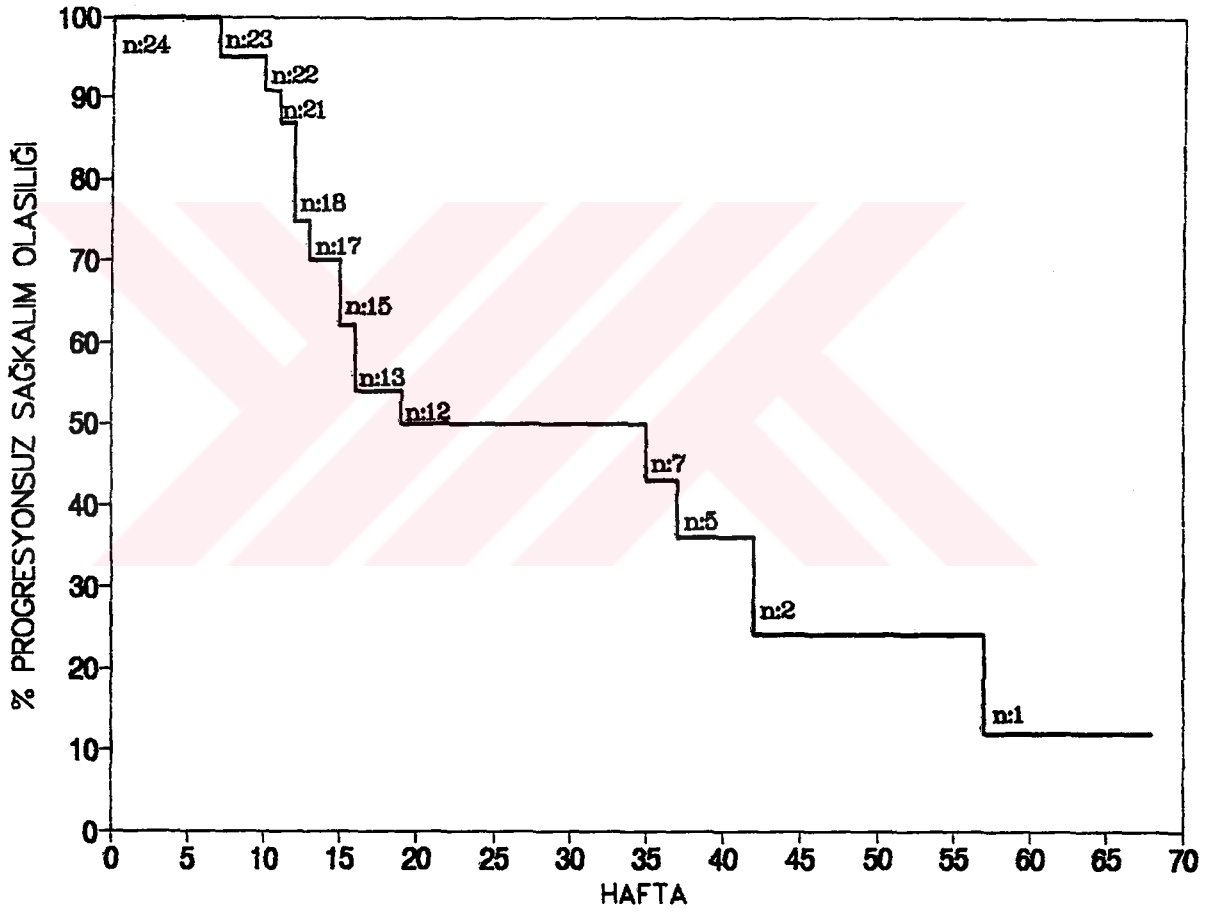
ŞEKİL 3. Tüm olgularda sağkalım eğrisi

Histolojik olarak anaplastik astrositom tanısı olan 4 olgu halen yaşamaktadır. Glioblastom tanılı 20 olguda sağkalım ayrıca değerlendirildiğinde, medyan sağkalım süresinin 59 hafta, 1 yıllık sağkalım oranının ise %70 olduğu görülmüştür(şekil 4).



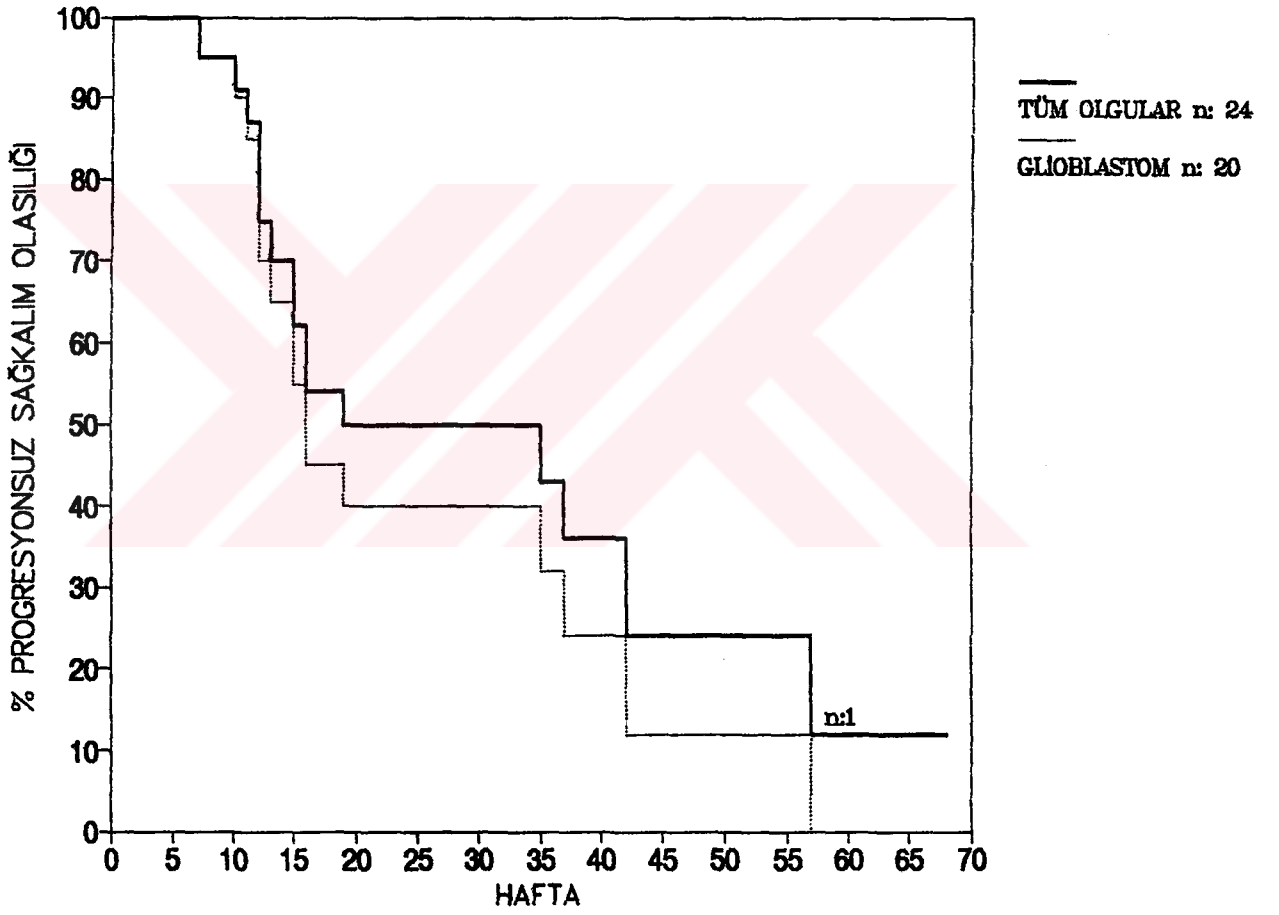
ŞEKİL 4. Glioblastom histolojisi olan olgularda sağkalım eğrisi

Toplam 16 olguda takip sırasında progresyon olduğu saptanmıştır. Progresyona kadar geçen en kısa süre 7 hafta, en uzun süre 68 haftadır. Progresyonsuz sağkalım süresi ise medyan 19 hafta olarak hesaplanmıştır (şekil 5).



ŞEKİL 5. Tüm olgularda progresyonsuz sağkalım eğrisi

Anaplastik astrositömlü olguların hiçbirinde progresyon görülmemiştir. Glioblastömlü olgularda ise progresyonsuz sağkalım süresi medyan 16 haftadır (şekil 6).



ŞEKİL 6. Glioblastömlü olgularda progresyonsuz sağkalım eğrisi

Progresyon saptanan 16 olgudan 2'sinde klinik olarak progresyon bulguları bulunmazken, radyolojik olarak tümör hacminde artış saptanmış ve bu 2 olguya progresyon nedeni ile herhangi bir tedavi uygulanmamıştır. Diğer 14 olgudan 2' sinde ise klinik olarak progresyon tedavinin ilk haftasında ortaya çıkmış ve bu olgulara antiödem tedavi başlanmıştır. Bu 2 olgu radyoterapi bitimi 1. ve 2. hafta içerisinde öldüklerinden, bu olgulardaki nörolojik bulguların ilerlemesi radyoterapinin artırdığı beyin ödemi yerine, klinik progresyon olarak kabul edilmiştir. Tedavi tamamlandıktan sonra klinik ve de radyolojik progresyonu olan 12 olgudan 3' üne ikinci bir cerrahi yaklaşımda bulunulmuş, 3 olguya ise kemoterapi (6 hafta aralıklarla 160mg oral CCNU) başlanmıştır. Altı olguya ise progresyon nedeni ile sadece antiödem tedavi uygulanmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Progresyon sonrası uygulanan tedavi ve progrese olan olgularda son durum

Progresyon Sonrası Uygulanan Tedavi	Olgu Sayısı	Ölen Olgu Sayısı
Yalnızca antiödem	8	5
İkinci cerrahi	3	2
Kemoterapi	3	0
Tedavi uygulanmayan	2	0
Toplam	16	7

Olguların radyoterapi öncesi nörolojik durumları incelendiğinde; 7 olguda (% 29) nörolojik bulgunun olmadığı, 17 olguda (%71) nörolojik bulgunun olduğu gözlenmektedir. Nörolojik bulgusu olan 17 olgudan 8' inde (%47) , radyolojik bulgular gerilemiş ya da kaybolmuştur (Tablo 4).

Tablo 4. Nörolojik bulgusu olan 17 olguda radyoterapi sonrası durum

Nörolojik Durum	Olgu Sayısı	%
Tam düzelme	2	12
Kısmi düzelme	6	35
Aynı	7	41
İlerleme	2	12
Toplam	17	100

Olgu ve tedaviye bağlı özelliklerin sağkalım üzerine olan etkileri değerlendirildiğinde; yaş ve performansın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir. Kırkbeş yaş ve altındaki olgular ile Karnofsky performansı 80 ve üzerindeki olgularda, sağkalım süresi diğerlerine göre daha uzundur. Bununla birlikte histolojinin, radyolojik olarak radyoterapi öncesi tümör varlığının, semptomların süresinin ve de cerrahi ile radyoterapi arasında geçen sürenin sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunamamıştır (Tablo 5).

Tablo 5. Olgu ve tedaviye bağlı özelliklerin sağkalım üzerine etkileri

Özellik	Değişken	p deđeri
Yaş	45 ve altı / st	0.0034
Histoloji	AA* / GB **	0.1761
Performans	80 ve üstü / altı	0.0020
Radyolojik kalıntı	yok / var	0.0542
Semptom süresi	12 hafta üstü / altı	0.3249
Cerrahi- RT başlangıç	4 hafta altı / st	0.1750

Log Rank ki- kare tek değişkenli analiz

* Anaplastik astrositom

** Glioblastom

Tedavi toksitesi:

Tedavi toksitesi olarak erken dönem yan etki değerlendirildiğinde; toplam 11 olguda kafa cildinde hiperemi görülmüştür. Bir olguda kulak arkasında ıslak deskuamasyon, kafa cildindeki hiperemiye eşlik etmektedir. Kafa cildi reaksiyonunun en erken görülme günü, tedavinin 15. günüdür ve 11 olgudan 6' sında tedavinin son günü ortaya çıkmıştır.

Toplam 6 olguda periorbital dem oluşmuştur. Dört olguda çift taraflı, 2 olguda ise tek taraflıdır. Periorbital dem en erken tedavinin 4. günü, en geç ise 18. günü ortaya çıkmıştır.

Radyoterapi öncesinde kısmi rezeksiyon uygulanan 4 olguda, tedavinin 3. ve 12. günleri arasında baş ağrısı, 1 olguda baş ağrısı ile birlikte nörolojik bulguda ilerleme kaydedilmiştir. Bu olgularda kullandıkları dexamethason dozu artırılmıştır. Bu 4 olgudan 2' sinde radyoterapi bitimi nörolojik bulgularda kısmi düzelme görülürken 2' sinde ise aynı kalmıştır. Bu nedenle bu olgularda ortaya çıkan antiödem tedavi ihtiyacı, radyoterapinin artırdığı beyin ödemi olarak değerlendirilmiştir (Tablo 6).

Tablo 6. CHART' a bağlı erken dönem yan etkiler

Erken Dönem Yan Etki	Olgu Sayısı	%
Kafa cildinde reaksiyon	11	46 (11/24)
Periorbital ödem	6	25 (6/24)
Beyin ödemi	4	17 (4/24)

Altı olgu erken dönem yan etki olarak kabul edilen bulgulardan hiçbiri ortaya çıkmadan tedaviyi tamamlamıştır.

TARTIŞMA

Yüksek grade' li intrakranyal astrositomlarda farklı fraksiyonlar uygulanarak yapılan çalışmalar 1970 'li yıllara dayanmaktadır. Douglas ve ark' nın 1974 yılında başlattıkları ve sonuçlarını 1982 yılında yayınladıkları faz 2 çalışmada, grade 3 ve 4 astrositom tanısı almış 30 olgu, süperfraksiyonasyon olarak adlandırılan farklı bir fraksiyonasyon ile tedavi edilmiştir. Fraksiyon başına 1 Gy olmak üzere, 3 saat aralıklar ile günde 3 fraksiyonun uygulandığı bu çalışmada , bu şema ile tüm beyine 45 Gy, 54 Gy, 60 Gy olarak farklı dozlar verilmiş ve daha sonra konvansiyonel fraksiyonasyon ile tümör bölgesine 10 Gy ek doz uygulanmıştır. Medyan sağkalım bu çalışmada 48.6 haftadır. Bu süre çalışmacıların tarihsel serilerinde ise 35.1 hafta olarak bulunmuştur. Sonuç olarak süperfraksiyonasyonun, konvansiyonel fraksiyonun uygulandığı tarihsel seriye üstün olduğu gösterilmiştir(37).

Payne va ark.'nın 1982 yılında yayınlanan 137 olguluk çalışmasında, olgular 2 ayrı gruba randomize edilmiştir. Hiperfraksiyonasyon uygulanan gruba, günde 4 fraksiyon ile toplam 36-40 Gy uygulanmıştır. Diğer gruba ise 25 fraksiyonda toplam 50 Gy verilmiştir. Tüm olgularda medyan sağkalım 48 haftadır. Bu çalışmada, hiperfraksiyonasyon uygulanan grupta toplam doz düşük tutulmasına rağmen, konvansiyonel fraksiyonasyon ile aynı sonucun alındığı gösterilmiştir(38).

Shin ve ark. ise, fraksiyon başına 89 cGy olmak üzere, 3.5 saat aralıklar ile günde 3 fraksiyon uygulayarak tüm beyin bölgesine toplam 40 Gy verdikleri farklı fraksiyonasyon grubunu, konvansiyonel fraksiyonasyon uyguladıkları diğer grup ile karşılaştırmışlardır. Farklı fraksiyonasyon uygulanan olgularda, tümör yatağına ayrıca 10 Gy ek doz verilerek toplam 50 Gy'e çıkmıştır. Konvansiyonel fraksiyonasyonun uygulandığı diğer grupta da, tümör bölgesinin aldığı toplam doz 50 Gy dir. Her iki grubada eşit doz uygulanan bu çalışmada, medyan sağkalım farklı fraksiyonasyon uygulananlarda 13 ay, diğer grupta ise 9 aydır. Bir yıllık sağkalım oranları ise sırası ile %54 ve %32 dir. Bu çalışmada, günlük çok fraksiyonlu uygulama ile, aynı toplam dozda konvansiyonel fraksiyona göre sağkalım üstünlüğü sağlanmıştır(39).

Yine aynı çalışmacı ve ark. glioblastomlarda hipoksik alanların varlığının tedavi başarısını azalttığından ve radyoduyarlaştırıcıların çok sayıda günlük fraksiyonlarda daha etkili olacağından yola çıkarak, yeni bir çalışma başlatmışlardır ve farklı fraksiyonasyon uygulanan olgularda hipoksik hücre duyarlaştırıcısı, misonidazole kullanılmıştır. Ancak misonidazol' ün sağkalım üzerine istatistiksel açıdan anlamlı etkisi olmadığı gösterilmiştir(40).

Douglas ve ark' dan başka, Fulton ' da yüksek grade' li glial tümörlerde hiperfraksiyonasyon ile doz artırımına gitmiştir. Bu çalışmada; hiperfraksiyonasyon ile tümör yatağına uygulanan 3 ayrı toplam doz ; 6141 cGy, 7127 cGy ve 8000 cGy karşılaştırılmıştır. Progresyonsuz sağkalım ve medyan sağkalım açısından aralarında istatistiksel fark olmamakla birlikte, elde edilen sağkalım sonuçları oldukça iyidir. Tümör progresyonuna dek geçen medyan süre 6141 cGy de 28 hafta, 7120 cGy de 27 hafta, 8000 cGy de 36 haftadır. Medyan sağkalım ise sırası ile 46 hafta , 38 hafta , ve 45 haftadır (41).

RTOG' nin 1993 yılında yayınlanan 8302 sayılı protokolünde, Karnofsky performansı 40'ın üzerinde, supratentoryal yüksek grade' li astrositomlu olgular, hiperfraksiyonasyon ile tedavi edilmiştir. Her iki fraksiyon arasında geçen süre 4 ile 8 saat arasında değişmektedir ve fraksiyon başına 1.2 Gy olmak üzere, günde 2 fraksiyon uygulanmıştır. Tümör bölgesine uygulanan 64.8 Gy, 72 Gy, 76.8 Gy, ve 81.6 Gy olan, toplam dozlar karşılaştırılmıştır. Dörtüüzotuzbeş olgunun değerlendirildiği bu çalışmada, uygulanan toplam dozlar arasında sağkalım açısından istatistiksel anlamlılık bulunamamıştır. Ancak medyan sağkalımın 12.8 ay ile, 72 Gy uygulanan grupta diğerlerine göre biraz daha üstün olduğu görülmüştür (4).

Yine RTOG' nin hızlandırılmış, hiperfraksiyone radyoterapi uyguladığı ve ön sonuçlarını yayınladığı çalışmasında, 304 olgu bölgesel alandan tedavi edilerek

toplam 40 Gy ve 54.4 Gy uygulanan iki ayrı kola randomize edilmiştir. Olgular 4 ile 8 saat aralıklar ile fraksiyon başına 1.6 Gy verilerek, günde 2 fraksiyon ile tedavi edilmişlerdir. Toplam dozların düşük tutulduğu bu çalışmada, medyan sağkalım süresi, 48 Gy uygulananlarda 11.7 ay ve 54.4 Gy uygulanan olgularda ise 10.8 aydır. Bu çalışmada; 60 yaş üstü ve Karnofsky performansı 60 'ın altında olup, 54.4 Gy uygulanan olgularda, medyan sağkalım 10.4 ay olarak bulunmuştur. RTOG' nin 7918 sayılı protokolünde konvansiyonel fraksiyonasyon ile tedavi edilen aynı grup olguda, medyan sağkalım süresi sadece 6 aydır. Buna göre yaşlı ve performansı düşük olgularda tümör progresyonu hızlı olmakta ve hızlandırılmış tedavi ile başarı sağlanmaktadır(5).

Tüm bu çalışmalara bakıldığında; yüksek grade' li astrositomlarda farkı fraksiyon uygulamaları ile, konvansiyonel fraksiyonasyona göre daha iyi sağkalım sonuçları elde edilmektedir.

Farklı bir fraksiyon şeması olarak CHART uyguladığımız bu protokolün sonuçları, diğer farklı fraksiyon çalışmaları ve kendi tarihsel serimiz ile karşılaştırıldığında ümit vericidir.

CTF Radyasyon onkolojisinin tarihsel serisi olarak 1978- 1981 yılları arasında tedavi edilen grade 3 ve 4 astrositumlu, 44 olgunun sonuçları göz önüne alınmıştır. Bu seride olguların bir kısmı tüm beyine toplam 55, 57 Gy verilerek ışınlanırken, 1980 yılından sonra tedavi edilen olguların tüm beyin bölgelerine 50 Gy verilmiş ve tümör yatağına 10-16 Gy' lik ek doz uygulaması yapılmıştır. Bu şekilde konvansiyonel fraksiyonasyon ile tedavi edilen olgularda medyan sağkalım süresi 13.7 ay ve 1 yıllık sağkalım oranı % 44 olarak bulunmuştur. Bu seride grade 4 astrositomlar ayrıca değerlendirildiğinde, medyan sağkalım süresinin 12.6 ay , 1 yıllık sağkalım oranının ise % 36 olduğu görülmüştür(42).

CHART protokolü ile elde ettiğimiz sonuçlara baktığımızda; medyan sağkalım 60 hafta ve 1 yıllık sağkalım oranı %76' dır. Yalnızca grade 4 olguların değerlendirilmesi ile elde edilen sonuçlarda, medyan sağkalım 59 hafta,

sağkalım oranı ise %70 'dir. Bu sağkalım değerleri, tarihsel seri ile karşılaştırıldığında medyan sağkalım açısından önemli bir fark olmamakla birlikte, 1 yıllık sağkalım oranları üstünlük göstermektedir.

CHART protokolü başlanırken radyoterapi yönteminin sadece fraksiyonasyon yönünden farklılık taşıması amacı ile, bu çalışmada da tarihsel seride olduğu gibi tüm beyin ışınlanması yapılmış, ayrıca uygulanan toplam dozda da farklılık oluşturulmamıştır. Ancak CHART protokolüne belirli bir performansın üstündeki olgular dahil edilmiştir. Bu çalışmada elde edilen daha üstün sağkalım sonuçları irdelenirken, eski seriye göre daha iyi performanstaki olguların seçildiği ve medyan takibin henüz 40 hafta olduğu gözardı edilmemelidir.

CHART protokolü ile elde ettiğimiz bu sağkalım sonuçlarının, diğer farklı fraksiyonasyon uygulamaları ile elde edilenlere göre daha iyi olduğu görülmektedir. Diğer çalışmalarda elde edilen en iyi sağkalım sonuçları; medyan 52 hafta ile Shin ve ark' na(39) ve medyan 12.8 ay ile RTOG 'nin 8302 sayılı protokolünde 72 Gy uygulanan gruba aittir(4). Fakat şimdiye kadar yapılan farklı uygulamalar arasında, hafta sonu tedaviye ara verilmeksizin yapılan sürekli uygulama bulunmamaktadır. Yüksek grade' li astrositomlardaki hızlı çoğalma gözönüne alındığında süreklilik faktörü büyük önem taşımaktadır. European Organization for Research on Treatment of Cancer Trials (EORTC)' nin 22803 sayılı çalışmasında yüksek grade' li gliyal tümörlerde çok sayıda günlük fraksiyon, 2 hafta ara verilerek uygulanmış ve konvansiyonel fraksiyonasyon ile sağkalım sonuçları arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır(43). Ortalama sağkalımın 9-12 hafta olduğu bu çalışma, bölünmüş tedavinin hızlı çoğalan tümörlerde avantaj sağlamayacağını gösterebilir. Buna göre, ara vermeksizin uygulanan hızlandırılmış tedavi ile elde edilen sonuçların neden daha iyi olduğu açıklanabilir.

Normal beyin dokusunun toleransı yüksek doz radyoterapi uygulanmasını engellemektedir ve yüksek grade' li gliyal tümörlerde geç yan etki olarak ortaya çıkan radyonekroz ile, hastalığın progresyonunu ayırd etmek oldukça güçtür. BBT yada MRI ile radyolojik olarak bir ayırım yapılamaz, ancak position emission tomografi (PET)

ile bu ayırım yapılabilir. Ne var ki bu yöntemin yaygın kullanımı yoktur. Biyopsi ve otopsi de hastaların büyük bir kısmına uygulanamamaktadır. Bu nedenle oluşan radyonekroz sağkalımı etkileyeceğinden, geç toksitenin sağkalım ile birlikte değerlendirilebileceği öne sürülmektedir. RTOG' nin 8302 protokolünde 72 Gy üstündeki dozlarda sağkalımın düşme eğilimi göstermesi, yüksek doz nedeni ile oluşabilecek radyonekroza bağlanmaktadır(4). Ancak yüksek doz uygulamalarının yapıldığı diğer çalışmalarda böyle bir yorum yapılmamaktadır(37,41). Uygulanan dozlar arasında da istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktadır ve bu kadar kısa yaşam süresine sahip olgularda radyonekrozun olmadığı kesin olarak söylenemez. Bizim çalışmamızda da sağkalım üzerinden geç toksite değerlendirmesi yapılabilmesi için medyan takip süresi kısadır. Sadece iki olguda klinik progresyon olmadan radyolojik progresyon vardır. Klinik bulguların olmaması hızlı progresif tümör olmayıp, radyonekroz olabileceği düşüncesini doğurmakta ise de, bu radyolojik görünümün radyoterapi bitiminden 5 hafta sonra oluşması, geç toksite açısından çelişki yaratmaktadır. Ayrıca CHART ile verilen toplam 60 Gy TD, linear quadratik modele göre değerlendirildiğinde radyonekroz riski açısından güvenli bir dozdur.

Çok sayıda günlük fraksiyonların uygulandığı çalışmalarda fraksiyon aralıkları genellikle 3 saat gibi kısa tutulmuştur. Nelson yüksek grade' li glial tümörlerde tümörün hızlı çoğalmasından dolayı, fraksiyon aralıklarının kısa olmasının avantajlı olacağından bahsetmektedir(4). Ancak geç yan etkiler değerlendirildiğinde radyasyon onarımı için ideal sürenin 6 saat olduğu belirtilmektedir. Bazı çalışmacılara göre medulla spinalisin onarımı için 6 saat bile yeterli olmadığından, beyin ışınlamasında 6 saatlik ara, geç etki açısından potansiyel risk taşımaktadır(20). Bu çalışmada hafta sonu da tedaviye ara verilmediğinden, fraksiyon aralıkları kısa tutulmamış ve her iki fraksiyon arasında 6 saat ara verilerek olgular tedaviye alınmıştır.

Çalışmamızda erken dönem yan etkiler değerlendirildiğinde; en fazla yan etki olarak kafa cildinde reaksiyonun görüldüğü, radyoterapinin artırdığı beyin ödemi ve nedeni tam açıklanamayan periorbital ödemin çok az olguda ortaya çıktığı tesbit edilmiştir. Kafa cildinde hiperemi oluşan olguların % 55' de bu reaksiyon, tedavinin son günü ortaya çıkmıştır ve daha erken oluşan reaksiyonlarda tedavinin

tamamlanmasına engel değildir. Buna göre 19 günlük tedavi süresi, birikim dozunun oluşturacağı erken reaksiyonların tedaviyi engellemesi için uzun bir süre sayılmaz. Radyoterapinin artırdığı beyin ödemeine bağlı semptomlar antiödem tedavi ile kontrol altına alınabilmiştir. Periorbital ödem görülen olgularda, radyoterapi sonrası ilk kontrolde ödemin gerilediği görülmüştür. Buna göre beyin tümörlerinde uygulanan bu CHART modeli erken toksite yönünden tolere edilebilir bir modeldir.

Nörolojik bulguları olan olguların %47' sinde radyoterapi bitiminde nörolojik bulgularda gerileme ya da tam düzelme tesbit edilmiştir. Bu da CHART' ın yaşam kalitesi üzerine etkisi olduğunu göstermektedir.

Grade 3 ve 4 astrositomlarda prognozu etkileyen faktörler tek değişkenli analiz ile değerlendirildiğinde, genç yaşın ve yüksek Karnofsky performansının sağkalım üzerine anlamlı derecede etkili olduğu görülmüştür. Anaplastik astrositumlu olgularda da sağkalımın daha iyi olduğu farklı çalışmalarda gösterilmiştir(4,7,8,42). Bu çalışmada da, 4 anaplastik astrositumlu olgu progresyonsuz olarak yaşamaktadır. Ancak, olgu azlığı nedeni ile istatistiksel değerlendirmede histoloji anlamlı sonuç vermemektedir. Toplam olgu sayısının azlığı ve faktörlere olgu dağılımının monotonluğu nedeni ile Cox modeline göre çok değişkenli analiz yapılamamıştır.

Bu çalışmada; tolere edilebilir erken dönem yan etki ile ümit verici sağkalım sonuçlarının elde edilmesi, CHART'ın yüksek grade' li astrositomlarda iyi bir model olduğunu göstermektedir. Bu modelin en önemli avantajı ise tedavinin 6 hafta yerine 3 haftadan da az bir sürede tamamlanmasıdır. Böylece hastalar zaten haftalar ile sayılı yaşamlarında daha kısa bir süreyi tedavi ile geçirmektedirler. Bu protokolün tek dezavantajı ise; günde 3 fraksiyon uygulandığı için ancak yataklı bir kurumda tedavinin yürütülebileceğidir.

SONUÇ

Yüksek grade' li intrakranyal astrositomlarda sağkalım üzerine asıl etkili olan tedavi, geniş cerrahi rezeksiyona eklenen radyoterapidir. Buna rağmen elde edilen en iyi sağkalımın medyan 50 hafta, 5 yıllık sağkalım oranının da %10'un altında olması yeni tedavi arayışlarına yöneltmektedir. Yeni nesil radyoduyarlaştırıcıların kullanılması halen deneme aşamasındadır. Proton ve nötronların ise henüz sağkalım avantajları gösterilememiştir ve ayrıca teknik donanıma gerek vardır. Stereotaksik brakiterapi ile ümit verici sonuçlar alınsa da, bu yöntem için de özel donanım gerekmektedir.

Yeni tedavi arayışlarından birisi de farklı fraksiyonasyonların uygulanmasıdır. Diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında , özel donanım ve ekip gerekmediğinden, eksternal tedavi aygıtı olan tüm merkezlerde kolayca uygulanabilmektedir. Ayrıca, bugüne kadar yapılan farklı fraksiyon çalışmaları ile elde edilen sonuçların, konvansiyonel fraksiyonasyonla elde edilenlere göre daha iyi olduğu görülmektedir.

Farklı fraksiyon şeması olarak CHART uygulanan bu çalışmada; medyan sağkalım 60 hafta, 1 yıllık sağkalım oranı ise %76 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar, diğer farklı fraksiyon çalışmaları ve konvansiyonel radyoterapi uyguladığımız kendi tarihsel serimizle karşılaştırıldığında ümit vericidir. Ne var ki medyan takip süresinin henüz 40 hafta olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Bu modelin en önemli avantajı ise tedavinin 19 gün gibi kısa bir sürede tamamlanabilmesidir. Böylece hastalar, daha kısa bir süreyi hastanede tedavi ile geçirmektedirler. Ayrıca, erken yan etkilerin tedavinin son günlerinde ortaya çıktığı ve tedavinin tamamlanmasını engellemediği görülmüştür. Ancak geç yan etki ve uzun süreli sağkalım değerlendirmesi için, daha uzun takip süresi gerekmektedir.

ÖZET

Yüksek grade' li intrakranyal astrositomlarda konvansiyonel radyoterapi ile uzun süreli tümör kontrolü ve sağkalım elde edilemediğinden farklı fraksiyonlara yönelinmiş ve kliniğimizde de ileriye yönelik bir çalışma başlatılmıştır. Farklı fraksiyon şeması olarak CHART seçilmiştir. Yüksek grade' li astrositomlarda hızlı proliferasyon nedeni ile sürekli ve hızlandırılmış tedavi tercih edilirken, beyin dokusunda radyonekroz riskini azaltmak amacı ile hiperfraksiyonasyon uygun görülmüştür.

Mayıs 1993' de çalışma başlatılmış ve Haziran 1994' e kadar tedavi edilen 24 olgunun sonuçları 30 Eylül 1994 tarihinde değerlendirilmiştir. Olgularda medyan sağkalım süresi 60 hafta, 1 yıllık sağkalım oranı %76' dır. Progresyona kadar geçen medyan süre 19 haftadır. Erken dönem yan etki tolere edilebilir düzeydedir. Nörolojik bulgusu olan olgularda da %47 oranında cevap alınmıştır. Bu çalışmada, yaş ve performansın istatistiksel olarak anlamlı prognostik göstergeler olduğu tek değişkenli analiz ile ortaya koyulmuştur.

Sonuç olarak; yüksek grade' li intrakranyal astrositomlarda CHART, erken dönem yan etkisi tolere edilebilir, yaşam kalitesi üzerine olumlu etkisi gösterilen, toplam tedavi süresi kısa ve de sağkalım sonuçları ümit verici olan, farklı bir fraksiyon modelidir. Ne var ki uzun süreli sağkalım ve geç etkiyi değerlendirmek için henüz çok erkendir. CHART protokolünün her yönden üstün ve tercih edilebilir olduğunun söylenebilmesi için daha çok hasta sayısı ve daha uzun takip süresine ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1- Karlsson U. L., Leibel S.A., Wallner K., Davis L.W., Brady L.W.: Brain. In: Principles and Practice of Radiation Oncology. (eds.): Perez C. A., Brady L.W. J.B Lippincot Company, Philadelphia 1992, Ch 23: 513-563.

2- Kristiansen K., Hagen S., Kollevold T., et al.: Combined modality therapy of operated astrocytomas grade 3 and 4. Confirmation of the value of postoperative irradiation and lack of potentiation of bleomycin on survival time: A prospective multicenter trial of the Scandinavian Glioblastoma Study Group. Cancer 47:649-652, 1981.

3- Walker M.D., Alexander E., Hunt W.E., et al.: Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. J. Neurosurg. 49:333-343, 1978.

4- Nelson D.F., Curran W.J., Scott C., et al.: Hyperfractionated radiation therapy and bis-chlorethyl nitrosourea in the treatment of malignant glioma-possible advantage observed at 72.0 Gy in 1.2 Gy b.i.d fractions: Report of the Radiation Therapy Oncology Group protocol 8302. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 25:193-207, 1993.

5- Curran W.J., Scott C.B., Nelson J.S., et al.: A randomized trial of accelerated hyperfractionated for malignant glioma. A preliminary report of Radiation Therapy Oncology Group 83-02. Cancer 70:2909-2917, 1992.

6- Brada M.: CNS tumours. In: Textbook of Clinical Oncology. Basımda.

7- Nelson D.F., Diener-West M., Weinstein A.S., et al.: A randomized comparison of misonidazole sensitized radiotherapy plus BCNU and radiotherapy plus BCNU for treatment of malignant glioma after surgery: Final report of an RTOG study. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 12:1793-1800, 1986.

8- Shapiro W.R.: Therapy of adult malignant brain tumors: What have the clinical trials taught us ? *Seminars in Oncology* 13: 38-45, 1986.

9- Levin V.A., Sheline G.E., Gutin P.H.: Neoplasms of the central nervous system. In: *Cancer Principles and Practice of Oncology*.(eds.): De Vita V. T., Hellman S., Rosenberg S.A. J.B Lippincott Company, Philadelphia 1989, Ch 46 :1557-1611.

10- Wood J.R., Green S.B, Shapiro W.R.:The prognostic importance of tumor size in malignant gliomas: A computed tomographic scan study by the Brain Tumor Cooperative Group. *J. Clin. Oncol.* 6 (2) :338-343, 1988.

11- Quiqley M.R., Maroon J.C.: The relationship between survival and the extent of the resection in patients with supratentorial malignant gliomas. *Neurosurgery* 29:385-389, 1991.

12- De Vita V.T.: The relationship between tumor mass and resistance to chemotherapy. Implications for surgical adjuvant treatment of cancer. *Cancer* 51:1209-1220, 1983.

13- Walker M.D., Green S.B., Byar D.P., et al.: Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N. Eng. J. Med.* 303:1323-1332, 1980.

14- Walker M.D., Strike T.A., Sheline G.E.: An analysis of dose -effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 5:1725-1731, 1979.

15- Nelson D.F., Diener-West M., Horton J., et al.: Combined modality approach to treatment of malignant gliomas. Reevaluation of RTOG 7401/ECOG 1374 with long term follw-up. *Nat'l Cancer Inst. Monogr.* 6:279-284, 1988.

16- Concannon J.P., Kramer S., Berry R.: The extent of intracranial gliomata at autopsy and its relationship to techniques used in radiation therapy of brain tumors. *AJR* 84:99-107, 1960.

17- Hochberg F.H., Pruitt A.: Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma. *Neurology* 30:907-911, 1980.

18- Halperin E., Burger P., Bullard D. E.: The fallacy of the localized supratentorial malignant glioma. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 15:505-509, 1988.

19- Daumas-Duport C., Scheithauer B. W., Kelly P.J.: A histologic and cytologic method for the spatial definition of gliomas. *Mayo Clin. Proc.* 62:435-449, 1987.

20- Brada M.: Back to the future- radiotherapy in high grade gliomas. *Br. J. Cancer* 60:1-4, 1989.

21- Kinsella T.J., Dobson P.P., Mitchell J.B., et al.: Enhancement of X ray induced DNA damage by pre-treatment with halogenated pyrimidine analogs. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 13:733-739, 1987.

22- Barth R.F., Soloway A.H., Fairchild R.G., et al.: Boron neutron capture therapy for cancer. *Cancer* 70: 2995-3007, 1992.

23- Wen P.Y., Alexander E., Black P.M., et al.: Long term results of stereotactic brachytherapy used in the initial treatment of patients with glioblastomas. *Cancer* 73:3029-3036, 1994.

24- Levin V.A., Gutin P.H., Leibel S.: Neoplasms of the central nervous system. In: *Cancer Principles and Practice of Oncology* (eds.): De Vita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A. J.B. Lippincott Company, Philadelphia 1993, Ch 48: 1679-1738.

25- Mbidde E.K., Selby P.J., Perren T.J., et al.: High dose BCNU chemotherapy with autologous bone marrow transplantation and full dose radiotherapy for grade 4 astrocytoma. *Br. J. Cancer* 58:779-782, 1988.

26- Dische S., Saunders M.I.: Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART). *Br. J.Cancer* 59: 325-326, 1989.

27- Cox J. D.: Presidential address: Fractionation: A paradigm for clinical research in radiation oncology. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 13:271-1281, 1987.

28- Withers H.R.: Biologic basis for altered fractionation schemes. *Cancer* 55:2086-2095, 1985.

29- Peters L.J., Ang K.K., Thames H.D.: Altered fractionation schedules. In: *Principles and Practice of Radiation Oncology*. (eds.): Perez C.A., Brady L.W. J.B Lippincott Company, Philadelphia 1992, Ch 3:97-113.

30- Hall E.J.: Time, dose, and fractionation in radiotherapy. In: *Radiobiology for the Radiologist* (ed.): Hall E.J. J.B. Lippincott Company, Philadelphia 1988, Ch 12:239-259.

31- Hornsey S., Morris C.C., Myers R., et al.: Relative biological effectiveness for damage to the central nervous system by neutrons. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 7:185-189, 1981.

32- Thames H.D., Suit H.D.: Tumor radioresponsiveness versus fractionation sensitivity. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 12: 687-691, 1986.

33- Thames H.D., Withers H.R., Peters L.J., et al.: Changes in early and late radiation responses with altered dose fractionation: Implications for dose-survival relationships. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 8:219-226, 1982.

34- Trott K.R., Kummermehr J.: What is known about tumour proliferation rates to choose between accelerated fractionation or hyperfractionation ? *Radiotherapy and Oncol.* 3:1-9, 1985.

35- Withers H.R., Peters L.J., Thames H.D., et al.: Hyperfractionation. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 8:1807-1809, 1982.

36- Karnofsky D.A., Burchenal J.H.: The clinical evaluation of chemotherapeutic agents. In: *Evaluation of chemotherapeutic agents*, ed. by Mc Leod, Columbia University Press, New York, 1949, 191-205.

37- Douglas B. G., Worth A.J.: Superfractionation in glioblastoma multiforme- Results of a phase 2 study. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 8:1787-1794, 1982.

38- Payne D.G., Simpson W.J., Keen C., et al.: Malignant astrocitoma. Hyperfractionated and standard radiotherapy with chemotherapy in a randomized prospective clinical trial. *Cancer* 50:2301-2306, 1982.

39- Shin K. H., Muller P.J., Geggie P.H.S.: Superfractionation radiation therapy in the treatment of malignant astrocytoma. *Cancer* 52:2040-2043, 1983.

40- Shin K.H., Urtasun R.C., Fulton D., et al.: Multiple daily fractionated radiation therapy and misonidazole in the management of malignant astrocitoma. A preliminary report. *Cancer* 56:758-760, 1985.

41- Fulton D.S., Urtasun R.C., Scott-Brown I., et al.: Increasing radiation dose intensity using hyperfractionation in patients with malignant glioma. Final report of a prospective phase 1-2 dose response study. *J. Neurooncol.* 14(1):63-72, 1992.

42- Akyıl G., Uzel R., Okkan S., ve ark.: Glioblastoma multiformede radyoterapi sonuçları. *Cerrahpaşa Tıp Fak. Derg.* 14:331-336, 1983.

43- Horiot J.C., Van den Bogaert W., Ang K.K., et al.: European Organization for Research on Treatment of Cancer trials using radiotherapy with multiple fractions per day. A 1978-1987 survey. *Front. Radiat. Ther. Onc.*, vol.22, pp.149-161 Karger., Basel 1988.