



**T.C.  
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI**

**GLİOBLASTOME MULTİFORME TANISI İLE TEMOZOLAMİD VE  
EŞ ZAMANLI KONFORMAL RADYOTERAPİ VEYA YOĞUNLUK  
AYARLI RADYOTERAPİ TEKNİĞİYLE EŞ ZAMANLI ENTEGRE EK  
DOZ UYGULANAN VE UYGULANMAYAN HASTALARIN TEDAVİ  
SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Ozan Cem GÜLER**

**ADANA / 2015**



**T.C.**

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI**

**GLİOBLASTOME MULTİFORME TANISI İLE TEMOZOLAMİD VE  
EŞ ZAMANLI KONFORMAL RADYOTERAPİ VEYA YOĞUNLUK  
AYARLI RADYOTERAPİ TEKNİĞİYLE EŞ ZAMANLI ENTEGRE EK  
DOZ UYGULANAN VE UYGULANMAYAN HASTALARIN TEDAVİ  
SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ozan Cem GÜLER**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Erkan TOPKAN**

**Proje No: KA14/37 ANKARA / 2015**

## TEŞEKKÜR

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi'ne başladığım ilk günden bu yana bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, medikal ve sosyal her konuda yardım ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, uzmanlık tezimin tüm aşamalarında büyük katkısı olan danışmanım ve Anabilim Dalı başkanım Doç. Dr. Erkan Topkan'a, dört yıllık eğitimim boyunca bana sevgi ve desteklerini her zaman hissettiren hocam Doç. Dr. Cem Önal'a, ihtiyaç duyduğumda yardımlarını hiç esirgemeyen ve akademik anlamda ufkumu genişleten hocam Yrd. Doç. Dr. Cem Parlak'a ve Öğr. Gr. Dr. Berna Yıldırım'a, her ne kadar birlikte uzun zamanlar geçiremesek ilk günlerinde yanımda olan kıdemlilerim Uz. Dr. Öznur Yüksel, Uz. Dr. Ezgi Oymak ve Uz. Dr. Ayşe Kötek'e, üzerimde çok emeği olan ve bana mesleği tanıtan sevgili kıdemlim Uz. Dr. Savaş Topuk'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimdeki katkılarından dolayı kurucu rektörümüz sayın Prof. Dr. Mehmet Haberal, Rektörümüz sayın Prof. Dr. Ali Haberal'a, Tıp Fakültesi Dekanımız sayın Prof. Dr. Haldun Müderrisoğlu'na ve Adana Uygulama ve Araştırma Hastanesi Başhekimimiz Prof. Dr. Ali Fuat Yapar'a ayrıca eğitimim sırasında ve bu çalışmanın gerçekleşmesinde sağladıkları tüm imkanlardan dolayı Adana Uygulama ve Araştırma Hastanesi Merkez Müdürü Sayın Yrd. Doç. Dr. Turgut Noyan'a teşekkür ederim.

Dr. Ozan Cem GÜLER

Nisan – 2015

## ÖZET

### GLİOBLASTOME MULTİFORME TANISI İLE TEMOZOLAMİD VE EŞ ZAMANLI KONFORMAL RADYOTERAPİ VEYA YOĞUNLUK AYARLI RADYOTERAPİ TEKNİĞİYLE EŞ ZAMANLI ENTEGRE EK DOZ UYGULANAN VE UYGULANMAYAN HASTALARIN TEDAVİ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

**Amaç:** Daha önce cerrahi dışı herhangi bir tedavi almamış glioblastome multiforme (GBM) tanılı hastalarda Stupp protokolüne uygun olarak uygulanan standart 60 Gy radyoterapi (RT) + eşzamanlı Temozolomid (TMZ) ile aynı protokole uygun ancak RT'nin simültane entegre boost (SIB) tekniğiyle 70 Gy'e eskale edilmiş olduğu genel sağkalım ve lokal kontrol oranlarını karşılaştırmayı amaçladık.

**Hastalar ve Yöntem:** Biyopsi veya açık cerrahi sonrası histopatolojik olarak GBM tanısı almış, eşzamanlı TMZ'yle birlikte definitif RT uygulanan, 126 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Dozun 70 Gy'e eskale edildiği grupta;  $PTV_1=GTV=70$  Gy,  $PTV_2=PTV_1+1$  cm=60 Gy ve  $PTV_3=PTV_2+1$  cm=50 Gy olarak belirlenmiş ve 30 fraksiyonda SIB tekniğiyle (yoğunluk ayarlı RT) uygulanmıştır. Retrospektif kontrol kolundaysa RT standart olarak  $PTV_1=GTV+2$  cm=40 Gy,  $PTV_2=$  GTV+1 cm=60 Gy şeklinde 30 fraksiyonda 3B-konformal RT tekniğiyle uygulanmıştır. RT sırasında tüm hastalar  $75$  mg/m<sup>2</sup> TMZ almıştır. Primer sonlanım noktası genel sağkalım (GS) olarak belirlenmiştir.

**Bulgular:** Hastaların medyan yaşı 55 ve medyan takip süresi 14.2 ay olarak hesaplanmıştır. Hastaların 35'ine SIB 70 Gy uygulanmışken geriye kalan 91 hasta retrospektif kontrol grubunu oluşturmuştur. Analizler sırasında 26 (%20.6) hasta halen hayattaydı. Tüm grup için belirlenen medyan GS 15.4 ay olarak bulunmuştur. Medyan GS süreleri retrospektif kontrol grubunda 14.9 ay iken SIB uygulanan grupta 21.9 ay olarak bulunmasına rağmen iki grup arasındaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır (p:0.45). Standart RT grubu ve doz eskale SIB gruplarında 1 ve 2 yıllık GS oranları sırasıyla (%60.4 vs. %68.6) ve (%31.7 vs. %34.6) olarak bulunmuştur. Univaryan analizlerde, RPA skoru (p<0.001), KPS skoru (p:0.03), rezeksiyon durumu (p:0.04) ve yaş grubu (p:0.001) GS'yi etkileyen faktörler olarak belirlenmiştir. Multivaryan analizlerde RPA ve rezeksiyon durumu anlamlılığını korurken KPS ve yaş grubu istatistiksel anlamlılığını yitirmiştir (p<0.05, her biri için).

**Sonuç:** Güncel çalışmamızın sonucunda yeni teknolojilerin kullanılmasıyla daha yüksek doz RT uygulamanın mümkün olmasına rağmen sağkalım avantajının gösterilememiş olması ümit kırıcı bir gelişme olarak görülse de 60 Gy alan gruptaki 14.9 ay'lık medyan GS değerine karşılık SIB grubundaki 21.9 ay'lık değer sonuçlarımızın hasta sayısı yetersizliğine bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Dolayısıyla bu sonuçların daha geniş serilerde anlamlılık kazanabilme ihtimalini göz önünde bulundurarak daha yüksek hasta sayılı randomize çalışmaların nihai sonuca ulaşmada önemli olabileceğini düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Glioblastome multiforme, Kemoradyoterapi, Radyoterapi, Temozolomid

## ABSTRACT

### RETROSPECTIVE COMPARISON OF CONVENTIONAL AND ESCALATED DOSES OF RADIOTHERAPY IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED GLIOBLASTOME MULTIFORME RECEIVING CONCURRENT TEMOZOLOMID

**Purpose:** Radiotherapy (RT) dose escalation has repeatedly been demonstrated to be of no benefit for glioblastome multiforme (GBM) patients in the pre-temozolomide period. However, there is lack of robust confirmation considering the conceivable advantageous impact of dose escalation on the outcomes of such patients in the era of temozolomide (TMZ). Therefore, we aimed to retrospectively compare the survival outcomes of newly diagnosed GBM patients treated with standard or escalated radiotherapy (RT) doses in presence of concurrently and adjuvantly administered TMZ.

**Patients and Methods:** Newly diagnosed 126 patients with KPS $\geq$ 70 and histopathologically proven GBM who received cranial standard or escalated doses of RT and concurrent plus adjuvant TMZ were included. In the standard RT group patients received a total of 60 Gy with 3D-conformal RT (PTV<sub>1</sub>=GTV+2 cm=40 Gy, PTV<sub>2</sub>=GTV+1 cm=60 Gy, in 30 fractions), while dose escalated group received a total of 70 Gy with simultaneous integrated boost IMRT technique (PTV<sub>1</sub>=GTV+2 cm=50 Gy, PTV<sub>2</sub>=GTV+1 cm=60 Gy, PTV<sub>3</sub>=GTV=70 Gy, in 30 fractions), respectively. During the RT course all patients received 75 mg/m<sup>2</sup> TMZ concurrently, and adjuvantly following completion of RT. Primary endpoint was overall survival (OS).

**Results:** The median age was 55 years for the entire cohort. Thirty-five and 91 patients received 70 Gy and 60 Gy (retrospective control group), respectively. At a median follow-up of 14.2 months 26 (20.6%) patients were still alive. The median OS for the whole group was 15.4 months (95 CI= 12.1-18.8). In comparative analysis although the 70 Gy group had numerically longer OS than the 60 Gy group this difference did not translate into statistical significance (21.9 vs. 14.9 months; p=0.45). Respective 1- and 2-year OS rates were 68.6% vs. 60.4% and 34.6% vs. 31.7%. In the univariate analysis; age group ( $\leq$ 50 vs.  $>$ 50 years; p=0.001), KPS score (90-100 vs. 70-80; p=0.03), RPA score (3-4 vs. 5-6; p<0.001), and resection extent (gross total vs. subtotal/biopsy; p=0.04) and were found to be associated with significantly longer OS times. However, in the multivariate analysis

only the RPA ( $p= 0.02$ ) and resection extent ( $p=0.02$ ) were demonstrated to retain their significance.

**Conclusion:** Despite of the fact that the results of our current study did not demonstrate any statistically significant survival advantage with use of escalated RT doses beyond the standard 60 Gy even in the presence of TMZ, the achieved median OS of 21.9 months in the escalated dose suggest that our study population size, especially in the escalated dose group might have been insufficient to retrieve the possible significance. Therefore, randomized studies with larger cohorts are warranted to achieve more reliable data on this subject of paramount importance.

**Keywords:** Glioblastome multiforme, Chemoradiotherapy, Radiotherapy, Temozolomide

## İÇİNDEKİLER

|  |      |
|--|------|
| TEŞEKKÜR.....  | I    |
| ÖZET .....   | II   |
| ABSTRACT .....   | IV   |
| İÇİNDEKİLER.....   | VI   |
| KISALTIMA LİSTESİ.....                                     | VIII |
| TABLO LİSTESİ.....   | X    |
| ŞEKİL LİSTESİ.....   | XI   |
| 1. GİRİŞ ve AMAÇ.....                                      | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                                     | 3    |
| 2.1. Etyoloji .....  | 3    |
| 2.2 Tanı .....   | 4    |
| 2.2.1 Şikayetler .....                                     | 4    |
| 2.2.2 Hikaye – Fizik Muayene .....                         | 6    |
| 2.2.3 Laboratuvar .....                                    | 6    |
| 2.2.4 Görüntüleme .....                                    | 6    |
| 2.2.5 Patoloji .....                                       | 9    |
| 2.3 Evreleme .....   | 11   |
| 2.4 Prognoz .....  | 13   |
| 2.5 GBM’de Tedavi .....                                    | 14   |
| 2.5.1 Ödem .....   | 15   |
| 2.5.2 Antikonvülsanlar .....                               | 16   |
| 2.5.3 Cerrahi .....  | 17   |
| 2.5.4 Kemoradyoterapi ve Temozolomid .....                 | 17   |
| 2.6 GBM’de Radyoterapi .....                               | 19   |
| 2.6.1 Doz ve Fraksiyonasyon .....                          | 19   |
| 2.6.2 Tedavi Volümleri .....                               | 20   |
| 2.6.3 Simülasyon ve Planlama .....                         | 21   |
| 2.6.4 Tedavinin Uygulanması .....                          | 22   |
| 2.6.5 Radyasyona Bağlı Yan Etkiler – Komplikasyonlar ..... | 22   |
| 2.7 Palyasyon .....  | 23   |
| 2.8 Rekürrens .....  | 24   |



|  |    |
|--|----|
| 2.9 Psödoprogresyon ve Psödoresponse ..... | 25 |
| 2.10 Takip .....                           | 26 |
| 3. HASTALAR ve YÖNTEM.....                 | 27 |
| 3.1 Tedavi Planlama .....                  | 28 |
| 3.2 Eşzamanlı Temozolomid .....            | 33 |
| 3.3 Hasta Takibi .....                     | 33 |
| 3.4 İstatistiksel Analiz .....             | 36 |
| 4. BULGULAR.....                           | 37 |
| 5. TARTIŞMA.....                           | 45 |
| 6. SONUÇ .....                             | 49 |
| REFERANSLAR .....                          | 50 |

## KISALTMALAR LİSTESİ

|            |  |
|------------|--|
| AJCC – TNM | : The American Joint Committee on Cancer Tumor Node Metastazis |
| BOS        | : Beyin Omurilik Sıvısı  |
| BT         | : Bilgisayarlı Tomografi                                       |
| CTCAE      | : Common Toxicity Criteria for Adverse Events                  |
| CTV        | : Klinik Tümör Volümü  |
| DVT        | : Derin Ven Trombüsü   |
| EBV        | : Epstein-Bar Virus  |
| ECOG       | : Eastern Cooperative Oncology Group                           |
| EORTC      | : European Organisation for Research and Treatment of Cancer   |
| FDG        | : Florodeoksiglukoz  |
| FLAIR      | : Fluid Attenuation Inversion Recovery                         |
| GBM        | : Glioblastome Multiforme                                      |
| GFAP       | : Glial Fibriler Asidik Protein                                |
| GS         | : Genel Sağlıkım   |
| GTV        | : Gross Tümör Volümü   |
| IDH        | : İzositrat Dehidrogenaz                                       |
| İKK        | : İntrakranial Kitle   |
| KİBAS      | : Kafa İçi Basınç Artışı Sendromu                              |
| KPS        | : karnofsky performance status                                 |
| MGMT       | : Metil Guanin Metil Transferaz                                |
| MRG        | : Manyetik Rezonans Görüntüleme                                |
| NCIC       | : National Cancer Institute of Canada                          |
| PCP        | : Pnömosistis Carini Pnömonisi                                 |
| PET-BT     | : Pozitron Emisyon Tomografi                                   |
| PTE        | : Pulmoner Tromboemboli  |
| PTV        | : Planlanan Tümör Volümü                                       |
| RPA        | : Recursive Partioning Analysis                                |
| RT         | : Radyoterapi  |
| RTOG       | : Radiation Therapy Oncology Group                             |
| SIB        | : Simultane Entegre Boost                                      |
| SSS        | : Santral Sinir Sistemi  |
| TMP-SMX    | : Trimetoprium Sülfametaksazol                                 |

TMZ : Temozolomid  
VEGF : Vasküler Endotelyal Growth Faktör  
WHO : World Health Organisation (Dünya Sağlık Örgütü)  
YART : Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi

## TABLÖLAR LİSTESİ

| Tablo No   | Sayfa No |
|--|----------|
| Tablo-1: RPA Klasifikasyonu                                      | 13       |
| Tablo-2: Quantec (Fraksiyone Tedavi)                             | 30       |
| Tablo-3: CTCAE v.4 Toksisite                                     | 35       |
| Tablo-4: Hasta Karakteristikleri                                 | 38       |
| Tablo-5: Tüm Hastalar için Univaryan Analizler                   | 44       |
| Tablo-6: Tüm Hastalar için Multivaryan Analizler                 | 44       |
| Tablo-7: Univaryan Analizlerin Gruplara Göre Karşılaştırılması   | 47       |
| Tablo-8: Multivaryan Analizlerin Gruplara Göre Karşılaştırılması | 48       |

## ŞEKİLLER LİSTESİ

| Şekil No   | Sayfa No |
|--|----------|
| Şekil-1: Sol Parietal GBM'li Hastada MR Görüntüleri  | 8        |
| Şekil-2: 3 Planda T1 Kontrast ve MR-Spektroskopi     | 9        |
| Şekil-3: Temozolomid'in Farmakolojik Yapısı          | 19       |
| Şekil-4: 70 Gy için Tedavi Plan Görüntüleri          | 30       |
| Şekil-5: 60 Gy için Tedavi Plan Görüntüleri          | 31       |
| Şekil-6: 50 Gy için Tedavi Plan Görüntüleri          | 31       |
| Şekil-7: DVH   | 32       |
| Şekil 8: Yaş Grupları için Sağkalım İstatistiği      | 39       |
| Şekil 9: KPS Grupları için Sağkalım İstatistiği      | 40       |
| Şekil 10: Cerrahi Grupları için Sağkalım İstatistiği | 41       |
| Şekil 11: RPA Grupları için Sağkalım İstatistiği     | 42       |
| Şekil 12: RT Grupları için Sağkalım İstatistiği      | 43       |

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Primer beyin tümörleri erişkin yaşta nispeten sık görülen önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu tümörlerin çoğunluğunu yüksek gradlı glial tümörler oluşturmakta olup bunların da %75'i dünya sağlık örgütü (World Health Organisation; WHO) sınıflamasına göre grad 4 yani glioblastome multiformedir (GBM) (1, 2). Hastaların büyük çoğunluğu kitle boyutlarının artması veya ödeme bağlı gelişen intrakranyal basınç artışı veya bası semptomları ile başvurmaktadır. GBM tanılı hastalarda kürden bahsetmek teorik olarak mümkün olmayıp cerrahi, RT ve kemoterapideki tüm yeniliklere rağmen özellikle 2005 yılı öncesi kanıtlar 5 yıllık sağ kalımın neredeyse %0 olduğunu bildirmektedir. Daha yüksek oranlar ise merkezi patolojik değerlendirmelerin o dönemlerde yaygın olmaması ve pataloglar arası varyasyonların %30 civarında olması nedenleriyle sorgulanır niteliktedir (3).

GBM'nin primer standart tedavisi cerrahidir. Cerrahideki esas amaç hastalısız ve genel sağkalımla (GS) yakın ilişkili olması nedeniyle maksimum güvenli rezeksiyondur (4, 5). Ancak GBM, yüksek infiltratif karakteri gereği en iyi cerrahi yaklaşımla bile yüksek lokal yineleme oranlarına sahiptir ki bu da radyoterapi (RT) gibi ek lokal tedavilerin gerekliliğini ortaya koymaktadır. Faz III randomize çalışmalar sonucunda GBM'nin standart adjuvan tedavisi 60 Gy lokal RT ± alkilleyici ajan bazlı kemoterapidir (6). Ancak literatürde bir ilk olarak Stupp ve ark. tarafından 2005 yılında yayınlanan ve 2010 yılında güncellenen European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)/National Cancer Institute of Canada (NCIC) gruplarının ortak randomize faz III çalışmasında standart konvansiyonel RT'ye oral alkilleyici ajan temozolomidin (TMZ) eşzamanlı (75 mg/m<sup>2</sup>) ve adjuvan 6 kür (150-200 mg/m<sup>2</sup>) olarak eklenmesinin tek başına RT'ye göre sağkalımı anlamlı şekilde uzattığının gösterilmesiyle, GBM hastalarının güncel standart tedavisi "maksimum güvenli cerrahi rezeksiyon + eşzamanlı RT ve TMZ + adjuvan 6 kür TMZ" olarak belirlenmiştir (7, 8).

EORTC/NCIC çalışmasında elde edilen 5 yıllık %10'a yaklaşan sağkalım oranı görece büyük bir adım olsa da kabul edilebilir sınırlardan oldukça uzaktır (9, 10). TMZ öncesi dönemde sonuçları iyileştirmek için alternatif fraksinasyon şemaları, brakiterapi veya radyocerrahi gibi pek çok yöntem ile doz artırımını denemiş ancak maalesef olumlu bir sonuç elde edilememiştir. Uzak metastazların oldukça nadir

olması nedeniyle hasta ölümlerinin neredeyse tamamı lokal hastalık yinelenmesine bağlı olup bunların da %95'i de tedavi alanı içerisinde veya sınırında gelişmektedir. Bu durum, rasyonel bir yaklaşım olarak RT dozunun TMZ varlığında artırılmasının faydasının olup olmayacağına sorgulanması gerekliliğini ortaya çıkarmaktadır. Genel onkolojik prensipler ışığında TMZ ile gros tümör dışında kalan mikroskobik hastalığın kontrolünün artmış olma olasılığı göz önünde bulundurulduğunda yoğunluk ayarlı RT (YART) ile tümöre daha yüksek doz verilmesinin teorik olarak daha yüksek lokal kontrol ve buna bağlı olarak daha uzun sağkalım ile sonuçlanabileceğini düşündürmektedir. Ancak bildiğimiz kadarıyla TMZ döneminde bu soruyu geniş hasta serisiyle irdeleyen herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Tüm bu kanıtlar ışığında yapmayı planladığımız bu çalışmada GBM tanısıyla standart RT+TMZ almış olan hastalarla simultane entegre boost (SIB) tekniğiyle primer tümör kitlesine 70 Gy'e çıkılarak doz artırımı uygulanmış ve yine eşzamanlı TMZ almış hastaların GS'lerinin standart 60 Gy RT +TMZ alan hasta grubuyla retrospektif olarak karşılaştırması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

Yetişkinlerde beyinde en sık görülen tümör metastatik tümörler olup bunu gliyal tümörler takip etmektedir (1). Primer beyin tümörlerinin yarısından çoğunu malign gliomlar (WHO Grad 3-4) oluşturmakta ve bunların da yaklaşık %75 i grad IV olan GBM'dir (1). Yani bir diğer deyişle en sık karşılaşılan primer malign beyin tümörü GBM'dir (2).

Primer beyin tümörlerinin gerek tanı gerekse tedavi ve izlemlerinde belirli zorlukları bulunmaktadır. Tümörlerin genellikle heterojen yapıda olması nedeni ile pataloglar arasında görüş farklılıkları ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca tümörlerin infiltratif yapısı gereği tam rezeksiyon uygulansa bile geride mikroskopik odak kalması neredeyse kaçınılmazdır. Astrositlerin nispeten radyorezistan hücreler olduğu da hesaba katılınca GBM hastalarında kürden bahsetmek oldukça zorlaşmaktadır (10).

### 2.1 Etyoloji

Primer santral sinir sistemi (SSS) tümörlerinin etyolojisi henüz tam anlamı ile açıklığa kavuşabilmiş değildir. Organik çözücüler, petrokimyasal maddeler, sentetik sünger yapımı, formaldehid, polivinil klorid, pestisid, herbisid gibi bazı çevresel faktörlerin hastalık gelişimi ile ilgili olduğu düşünülmektedir (11-13).

Virüslerden en çok suçlanana ise bir insan papilloma virüsü olan JC virüs olup bu virüsün hem astrositom hem de medullablastom gelişimi üzerine etkili olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (14, 15). Ayrıca primer SSS lenfomalarında her ne kadar doğrudan bir ilişki gösterilememiş olsa da Epstein-Bar Virus (EBV) insidansının yüksek olduğu görülmektedir (16). Yine primer SSS lenfomalarında HIV sıklığının artmış olduğu da belirtilmektedir (17).

Travmanın bilindiği kadarı ile herhangi bir tümör gelişimi ile ilgisi bulunmasa da dikkatlerin travma bölgesine çekilmesi ve ileri tetkikler sırasında tesadüfen tümör saptanması ile tanı konması sık rastlanabilen bir durumdur. Yine travma sonrası sessiz seyreden bir hastalığın semptomlarının ortaya çıkabilmesi de beklenebilir (18).

SSS'de primer tümör gelişim riskini artırdığı kesin olarak bilinen tek



faktör iyonize radyasyondur. Sitokastik ve deterministik etkiler ile hem doz bağımlı hem de dozdan bağımsız olarak diğer vücut bölgelerinde olduğu gibi SSS'de de hem primer hem de sekonder tümör gelişimine neden olabileceği bilinmektedir (19, 20).

Ayrıca, bazı kalıtsal hastalıklarda SSS tümör sıklığının artmış olduğu da bilinmektedir. Bunlardan SSS tümörleriyle en sık ilişkilendirilenleri Tuberosklerozis tip 1 ve 2, Von Hippel Lindau, Li-Fraumeni , Turcot, Gorlin, Cowden sendromu olarak bildirilmektedir.

## **2.2 Tanı**

### **2.2.1 Şikayetler**

Beyin tümörlerine bağlı şikayetler, tutulmuş bölgeye özgün semptomlar ve/veya lokalizasyondan bağımsız genel şikayetler şeklinde olabilir. Bunlar kitle ve peritümöral ödeme ikincil artmış intrakranial basınç, lokal biyokimyasal değişiklikler sonucu nöbet, beyin dokusunda lokal hasar sonucu nörolojik defisit ve pleji benzeri durumlar, arterler ve duranın değişikliklerine ikincil baş ağrısı ve tümör tarafından salınan aktif nöroendokrin maddeler sonucu diğer organların etkilenmesi şeklinde olabilir.

Baş ağrısı hastalarda en sık görülen semptomdur. Baş ağrısı görülme sıklığı ve her ağrının altında bir tümör aramanın rasyonel bir yaklaşım olmadığını göz önüne alındığında bu hastalarda ağrının karakterinin sorgulanmasının önemi vurgulanmış olmaktadır. Ağrı aralıklı, orta şiddette veya çok şiddetli sabahları daha belirgin ve öksürme gibi kafa içi basıncı artıran manevralarla şiddetlenebileceği gibi beyin tümörlü hastaların tarif ettikleri ağrının tek taraflı ve zonklayıcı tarzda olabileceği ve migreni taklit edebileceği de unutulmamalıdır. Tümöre bağlı ağrıların en belirgin özelliklerinden biri de medikal tedaviye yanıtız/minimal yanıtlı olması veya ağrı sıklığı ile şiddetinin giderek atmasıdır. Posterior fossa yerleşimli tümörlerde mastoid ve oksipital bölgeden boyuna vuran hipertansiyonu taklit eden baş ağrıları da izlenebilmektedir.

Nöbet ilk belirti olarak başvuru nedeni olabilir ve genellikle yavaş büyüyen yüzeysel tümörlerde görülen bir durumdur. GBM gibi yüksek dereceli tümörlerde, düşük dereceli tümörlere nazaran daha az sıklıkta nöbet görülmektedir. Erişkin

hastada nöbet şikayeti ile başvuru anında intrakranial kitle (İKK) akla ilk gelmesi gereken tanılardan biridir.

Kafa içi basınç artışına ikincil bulantı ve kusma görülebilir. Bu artış ani olursa ve beraberinde meningeal irritasyon da varsa patognomonik olarak fişkırır tarzda kusma görülmesi beklenir. Oftalmoskopik muayenede papil ödem saptanabilir.

Tümörün motor korteksle doğrudan ve/veya bası yoluyla ilişkisi sonucu motor kayıplar da izlenebilir. Ayrıca kranial sinirlerin de aynı şekilde tümörden etkilenmesi ve sonucunda inerve ettiği alanlar ile ilgili motor ve duyu bozuklukları gözlenmesi olasıdır.

Fokal bulgular, hastalığın tutulum yeri ile ilgili bilgi verebileceği gibi erken tanı ve tedavi açısından da önem taşımaktadır. Frontal lob lezyonlarında entellektüel kişilik değişikliği, sosyal davranış bozukluğu, motor afazi, apraksi; motor korteks tutulumunda kontralateral hemiparezi; temporal lob lezyonunda hafıza kaybı ve frontal lob lezyonuna benzer ve hatta daha da ileri şekilde konuşma bozuklukları, motor korteks tutulumuna benzer şekilde kontralateral hemiparezi, orta hat yerleşimli ve büyük tümörlerde uncal herniasyon; parietal lob lezyonlarında duyu kaybı, rakam ve harfleri tanıyamama, hesap yapamama, vücudun karşı tarafının farkında olmama; oksipital lob lezyonlarında görme bozuklukları, halisinasyonlar ve ışık çakmaları; talamus ve bazal gaglion gibi orta hattı tutan tümörlerde kafa içi basınç artışı sendromu (KİBAS), hidrosefali kuvvet/duyu kaybı gibi semptomlar görülebilmektedir. Serebellar astrositomlar erişkinde nadirdir ve çoğunlukla yüksek dereceli tümörlerdir. Serebellum tutulumunda baş ağrısı, ataksi, ense sertliği, nistagmus ve kusma belli başlı bulgulardır (21).

Beyin tümörlerinde semptomların değerlendirilmesi ve izlemde güçlükler bulunmaktadır. Tümörde boyut değişikliği, ödem, hşiponatremi başta olmak üzere sıvı elektrolit düzensizlikleri, kist, tedaviye bağlı nekroz, şant ile ilişkili değişiklikler, araya giren enfeksiyonlar, nöbetler, depresyon ve radyoterapi-kemoterapi gibi alınmakta olan veya uygulanmış olan tedaviler ile ilişkili komplikasyonlar olarak sıralanabilir. Bu gibi durumlarda tanı koymadan tedavi izleme hatta psödoprogresyondan ayırımına kadar çeşitli sıkıntılar yaşanabilmektedir.

### **2.2.2 Hikaye –Fizik Muayene**

İntrakranial malignitelerde tanı tam bir hikaye ve fizik muayene ile başlar. Nörolojik semptom ve bulgulara özellikle dikkat etmek gereklidir. Hasta yakınlarından alınacak anamnezin hastadan alınan hikayeye göre daha değerli olabileceği ender durumlardan biridir.

Öz ve soy geçmişte SSS ile ilişkili olabilecek Nörofibromatozis, Li-fraumeni, Von Hippel Lindau; Turcott vb. herediter hastalıkların eşlik edebileceği düşünülerek sorgulama ve fizik muayene buna göre yapılmalıdır. Tam bir nörolojik muayene ve mümkün ise mini mental test uygulanmalıdır. Oftalmolojik muayenede KİBAS belirtisi olan papil ödem izlenebilir. Ayrıca tümör lokalizasyonu ile ilgili olabilecek olası oftalmolojik sorunlar ve endokrin bulgular göz ardı edilmemelidir.

Ayrıca malign gliomlarda derin ven trombüsü (DVT) ve pulmoner tromboemboli (PTE) insidansının yüksek olduğu göz önünde bulundurulmalı ve bu klinikler ile ilişkili semptom ve bulgulara dikkat edilmelidir.

### **2.2.3 Laboratuvar**

Tam kan sayımı, geniş metabolik panel ve gerekli olabilecek nöroşirürjik müdahaleler için kanama profili bakılması önerilmektedir.

### **2.2.4 Görüntüleme**

Genel olarak altın standart olarak kabul edilen görüntüleme yöntemi manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'dir. MRG'de hasta iyonize radyasyona maruz kalmamaktadır. İyotlu radyokontrast madde kullanılmadığı için alerjik reaksiyon riski daha düşüktür. Bu görüntüleme kontrastlı veya kontrastsız olarak uygulanabilmektedir. MRG'de en sık kullanılan kontrast madde gadolinyumdur olup minimal alerji riski taşımaktadır. Bu madde kan beyin bariyerinin bozulduğu yerlerde kontrastlanma sağlar. Kontrast öncesi ve sonrası alınan T1 ağırlıklı görüntüler anatomiye tanımlamak açısından gereklidir. Fluid attenuation inversion recovery (FLAIR) veya T2 ağırlıklı görüntüler ise beyin parankim invazyonu, ödem tespiti, korpus kallozum invazyonu gibi bilgiler sağlayabilmektedir. MRG'de yalnızca aksiyal değil, koronal ve sagittal alanlarda da görüntü kalitesi mükemmel yakındır.

MRG'de lezyonun kontrast tutulum paterni de tanı için yararlı olabilir. Örneğin santral nekrozu olan periferik kontrast tutulumu ve çevresinde FLAIR/T2 imajlarda ödem ve tümör infiltrasyonunu gösteren ödem birlikteliği GBM için tipiktir. Anaplastik gliomlarda da nekroz ve periferik kontrastlanma görülebilse de GBM kadar sık değildir (22). MRG her ne kadar altın standart görüntüleme yöntemi olsa da tümör sınırlarını belirlemek için yeterli olmayabilir, çünkü kontrast tutulum sınırlarının ötesinde fibriler olarak ilerlemiş canlı tümör hücrelerinin bulunabildiği bilinen bir durumdur (23).

Bilgisayarlı tomografi (BT) acil durumlar veya MRG ye ulaşmada zorluk/imkansızlık durumları haricinde tercih edilmemektedir. Hastaların kalp pili/defibrilatörü, diğer MRG ile uyumsuz herhangi bir implantı olması, cerrahi klipsler ve metaller olması durumunda veya hastaların medikal/sosyal nedenlerle MRG'yi tolere edememesi nedeni ile kullanılabilir. BT kalsifikasyonları tespit etmek için uygun bir tetkik olması nedeni ile oligodendrogliom ayırımında kullanılabilir. BT'nin MRG'ye göre eksiklikleri arasında görüntü kalitesi düşüklüğü, koronal kesitlerde detay kaybı, artefakt yoğunluğunun daha fazla oluşu olarak sıralanabilir. İKK tespitinde kontrast madde olmazsa olmazlardan biri olup kontrast madde enjeksiyonu ile beyin BT'de tümörlerin %95'inden fazlası saptanabilmektedir (24).

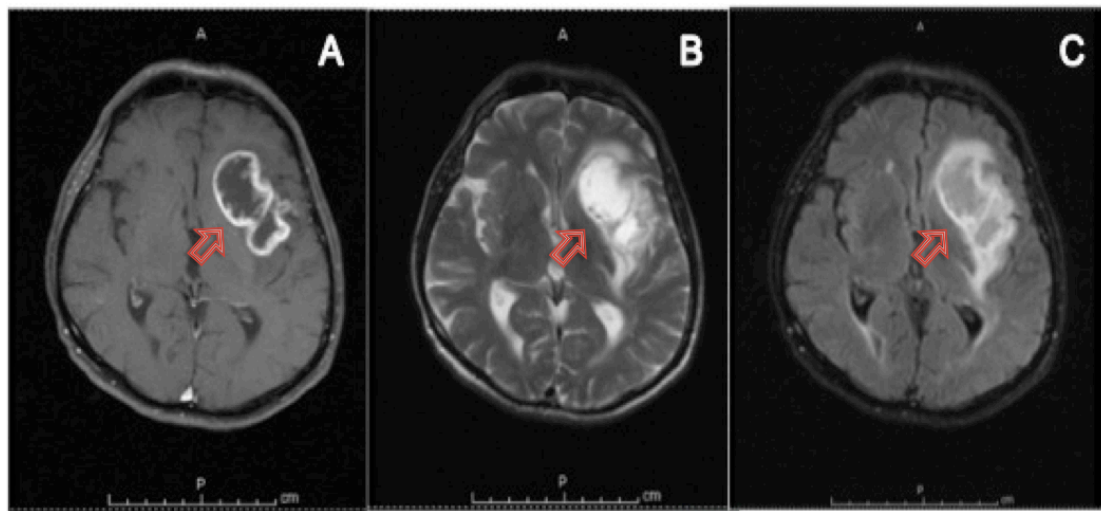
Fonksiyonel MRG'ler (spektroskopi, perfüzyon ve difüzyon) ile tümör hakkında daha fazla bilgi almak mümkündür (25). MR-spektroskopide N-asetil aspartat, kolin kreatinin ve fosfokreatinin düzeylerine bakılmakta ve bunların kendi arasındaki oranlara göre nekroz–canlı tümör ayırımı yapılabilmektedir. Tümörlerde bu metabolitlerin seviyeleri yüksek iken nekrotik dokularda tam tersine daha da düşük bulunmaktadır. Ayrıca dinamik MRG ile kontrast maddenin tutulum şekli de canlı tümör –nekrotik doku ayırımında kullanılmakta, erken tutulum intravasküler dağılımı gösterirken geç tutulum interstisyel boşluğa kaçış anlamına gelmektedir (26, 27).

Onkolojik cerrahinin temel prensibi olan tümörün mümkün olan en fazla miktarının çevre sağlam dokulara zarar vermeden çıkarılması için fonksiyonel MRG cerrah için iyi bir araçtır. Bu cerrahiler için BT klavuzluğunda stereotaktik tümör cerrahisi uygulanabilmekte veya rezeksiyon için gerekli planlamalar ameliyat öncesi yapılabilmektedir. Ayrıca stereotaktik biyopsinin yapılacağı yerin tespiti için ve dolayısı ile daha güvenilir bir tanıya ulaşmak için de fonksiyonel MRG'ler kuşkusuz önem arzemektedir. Kortikal haritalandırmanın da eşlik ettiği fonksiyonel MRG bu

teknikte gelenen son noktalardan biridir. Kortikal haritalandırma yönteminde hastaya yalnızca lokal anestezi verilir ve tamamen uyumaması sağlanır. Özellikle konuşma ve motor merkezler ile ilişkili tümörlerde seçilen bu yöntem sayesinde elektriksel uyarılar ve/veya hasta ile operasyon esnasında direkt iletişim kurulması sureti ile morbiditeden kaçınılmaya çalışılmaktadır. Teknolojide gelenen son yenilikler ile yaşam kalitesini bozmadan yapılabilecek maksimum güvenli cerrahi uygulanabilmektedir (28-30).

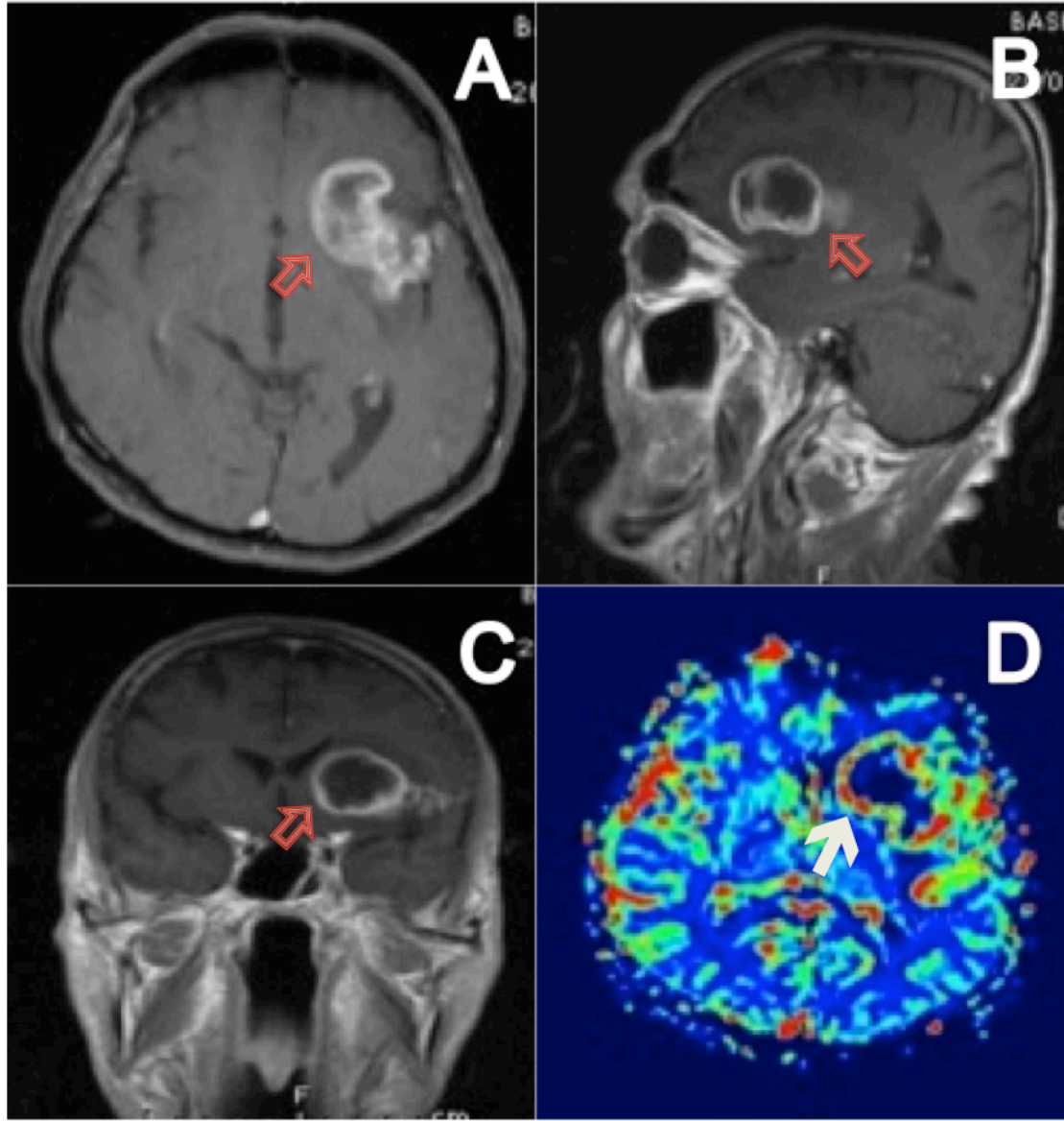
Pozitron emisyon tomografi (PET-BT) tanıdan daha ziyade tümör progresyonunun ayırıcı tanı açısından değerlendirilmesi için kullanılabilen metabolik görüntüleme yöntemleri arasındadır. Bu yöntem tümörde glukoz metabolizmasının normal dokuya göre daha da artmış olması temeline dayanmaktadır ve 18 – florodeoksiglukoz (18-FDG) kullanılmaktadır. Bu değerlendirmeye göre eğer şüpheli lezyon 18-FDG’yi normal dokuya göre daha fazla tutuyor ise tümör progresyonu aksi şekilde ise nekroz akla gelmektedir. Ayrıca PET görüntülemelerinde 18-FDG dışında C-11 lösin, C-11 tirozin, F18-floronidazol ve oksijen-15 ile işaretli radyoaktif maddeler de kullanılabilir. Bu metabolitlerin oranları ile protein metabolizması, oksijenizasyon ve hipoksi gibi değerlendirmeler sonucu tümörün metabolik karakterizasyonu belirlenebilmekte, tanı, takip ve psödeprogresyon şüphesi durumlarında daha ayrıntılı incelemeler mümkün olabilmektedir (25).

### Şekil-1: Sol Parietal GBM’li hastada MR Görüntüleri



**A: T1 kontrast, B:T2 sekans, C: T2 FLAIR**

Şekil-2: 3 Planda T1 Kontrast MRG ve MR-Spektroskopi



A: Aksiyal Kesit, B:Sagittal Kesit, C:Koronal Kesit, D: MR-Spektroskopi

### 2.2.5 Patoloji

Beyin sapı gliomları haricindeki tüm gliomlar için tedavi öncesi histopatolojik tanı için gerekli olan doku cerrahi rezeksiyon veya biyopsi ile elde edilebilir. Tedavi ve prognoz gliomun subtipi ve gradına göre değişkenlik gösterdiğinden histopatolojik tanı elzemdir.

Astrositomlar genel olarak anaplazi derecesi, nekroz varlığı ve klinik seyire göre gruplandırılırlar. Astrositomlarda zamanla anaplazi miktarında artış ile birlikte malign karakterizasyon söz konusu olabilmektedir. Daha öncesinde düşük dereceli astrositom veya anaplastik astrositom tanısı almış ve izlemde olan bir hastanın tekrar yapılan biyopsi ve/veya cerrahi sonrasında GBM histopatolojisine dönüşmesi sık karşılaşılan bir durumdur (31). Tümörün değişik bölgelerinde birbirlerinden farklı histopatolojik derecelere sahip tümör hücreleri görülebilir. Mesela GBM tanısı alması gereken bir hastanın periferdeki daha düşük dereceli bir bölgeden alınan biyopsi sonucu daha düşük dereceli bir tümörmüş gibi patolojik olarak evrelenebilir. Haliyle bu durumun kliniğe yansması hastanın tedavi seçenekleri ve prognozu hakkında yanlış yönlendirmelere neden olabilmektedir. Özellikle 6 ay ve daha uzun yaşam beklentisi olan hastalarda biyopsi yerine tümörün total rezeksiyonu daha uygun bir yaklaşım olacaktır.

Anaplastik astrositomların düşük dereceli beyin tümörlerinden makroskopik olarak ayrılması güçtür. Ancak mikroskopik olarak incelendiğinde anaplastik hücre sayısındaki fazlalık çekirdek ve sitoplazma pleomorfizmi ve hiperkromatik nükleus bize anaplastik tümör lehine değerlendirilmektedir. Ayrıca bu tümörlerde damar endotel hücrelerinde çoğalma ve hiperplazi de görülebilmektedir (32).

GBM'in makroskopik özellikleri de çeşitlilik göstermektedir. Makroskopik olarak bazı kısımlar beyaz ve sert bazı kısımlar ise sarı ve yumuşak olabilir. Yine makroskopik ve/veya radyolojik olarak nekrotik alanların, kistlerin ve kanama odaklarını görülmesi GBM için tipiktir. Temel olarak GBM histopatolojik olarak nükleer atipi, mitotik aktivite, vasküler proliferasyon ve nekroz gösterebilir. Bu özellikler arasında nekroz varlığı GBM için tipik olsa da yokluğu GBM tanısını dışlamak için tek başına yeterli değildir. Diğer bir malign gliom olan anaplastik astrositomlarda ise neovaskülarizasyon ve nekroz görülmemektedir (31, 33, 34).

Anjiogenez beyin tümörlerinde önemli bir komponenttir. GBM'de vasküler endotelyal growth faktör (VEGF) nedeni ile yoğun olarak yeni damar oluşumu gerçekleşmektedir. Bu faktör hem anjiogenezi hem de vasküler geçirgenliği artırmakta olup GBM'de VEGF ve reseptör ekspresyonu sıklığının arttığı gösterilmiştir (35). Tümör hücrelerinde görülen karakteristik nekroz için de VEGF ile ilişki kurulmaktadır. Hipoksik kalan hücrelerin hayatta kalma çabası içinde VEGF salınımını artırdığı ve buna ikincil olarak artmış kapiller geçirgenlik nedeni ile tümör çevresinde ödem geliştiği düşünülmektedir. Bu hipoksik alanlarda zarar görmüş

hücrelerden salınan fibroblast büyüme faktörü sonucunda nekroz gelişiminin oluştuğu düşünülmektedir (36, 37).

Dev hücreli glioblastoma ise prognozu GBM'e göre nispeten daha iyi olan ve yoğun vasküler endotel hücre çoğalması ile birlikte daha benîgn astrositik bölge birlikteliği ve çok sayıda garip şekilli dev hücre varlığı izlenen formudur.

Beyin omurilik sıvısı (BOS) yoluyla yayılım maliğn glial tümörlerde çok nadir görülen bir durumdur. Tüm glial hücreler glial fibriler asidik protein (GFAP) pozitif boyanırken yalnızca ependimositler keratin pozitif boyanır (32). GFAP glial hücreleri için karakteristik bir immünhistokimyasal belirteçtir. Ayrıca tümörün mitotik indeksini belirlemek için kullanılan KI-67 indeksi de hastalık prognozu hakkında bilgi verebilmektedir (38).

### 2.3 Evreleme

The American Joint Committee on Cancer Tumor Node Metastasis (AJCC - TNM) evreleme sistemi maliğn gliomlar için sıklıkla kullanılmamaktadır. Tümör histolojisi, lokalizasyonu ve biyolojisi tedavi sonuçlarını tahmin etmek için daha önemli parametreler olduğunun gösterilmesi nedeni ile AJCC – TNM evrelemesinin 5. Baskısından itibaren kitapçıktan çıkarılmıştır.

Literatüre bakıldığında daha önceden kullanım bulmuş histopatolojik evrelendirme sistemlerinin genel olarak 3 veya 4 basamaklı olduğunu görmekteyiz. Astrositomlarda ilk evreleme 1926 yılında Bailey ve Cushing tarafından yapılmış ve hastalar astroblastom ve spongioblastome multiforme olarak iki gruba ayrılmıştır. Daha sonrasında ise Kernohan ve Sayre tarafından WHO derecelendirme sistemi tarif edilmiştir. Bu derecelendirmeye göre astrositomlar 4 dereceye ayrılmıştır (39). Ringertz derecelendirme sistemi ise astrositom, anaplastik astrositom ve glioblastome multiforme olmak üzere 3 dereceden oluşmaktadır (34, 40). UCSF derecelendirme sisteminde ise 4 grup tanımlanmış olup bunlar hafif anaplastik astrositom, orta dereceli anaplastik astrositom, ileridere anaplastik veya gemiositik astrositomlar ile glioblastome multiforme şeklindedir (41). Onkoloji kliniklerinde en çok kullanılan derecelendirme sistemi WHO ve Daumas-Duport'un (St Anne -Mayo) önermiş oldukları derecelendirme sistemleridir. Bu iki sistemde de temel olarak nükleer atipi, mitoz, vasküler endotelyal proliferasyon ve nekroz esasına dayanmaktadır. Grad 1 de



hiçbir kriter yokken grad 2’de bir, grad 3’de iki ve grad 4’de üç ve daha fazla kriter olması beklenmektedir (42-44).

Bütün derecelendirme çabalarına rağmen düşük dereceli ve yüksek dereceli astrositomlar ve mikst tümörler pataloglar arasında tartışma konusu olmaya devam edilmektedir. Öyle ki aynı patolojik bloklara farklı pataloglar tarafından farklı tümör tanıları konulabilmektedir. Bu yüzden pataloğun tecrübesi ve subjektif değerlendirmeler yerine tanısal açıdan daha objektif olarak değerlendirmelerin yapılabildiği biyolojik kriterler hatta gen analizleri önem kazanmaktadır.

Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) tarafından malign gliomları tedavi beklenti ve sonuçlarına göre benzer nitelikte olan hastalar Tablo-1’de görüldüğü gibi recursive partioning analysis (RPA) skoru vererek alt gruplara ayrılmıştır (45).

Yüksek gradlı gliomlar nadiren nöronal aksa metastaz yaparlar ve ventriküler disseminasyon veya klinik şüphe olması durumunda kontrastsız MRG çekilmelidir. Bu durum gliomatozis serebri olarak da adlandırılabilir. Bu hastalarda lomber ponksiyon gereksiz olup klinik şüphe varlığında da MRG’den sonra yapılması önerilmektedir. Leptomeningeal tutulum daha ziyade çocuklarda ve düşük gradlı tümörlerde görülen bir durumdur (46).

Gliomlar son derece invaziv tümörler olmasına rağmen SSS dışına hemen hemen hiç çıkmazlar. Tümörün çevre doku invazyonunda ise protein yıkımı suretiyle ekstrasellüler matriks yapısını bozan ve çevre sağlam beyin dokusuna geçişi kolaylaştıran proteazların rol oynadığı düşünülmektedir (47).

**Tablo 1: RPA Klasifikasyonu**

| Sınıf  | Hasta Karakteristikleri  | Medyan Sağkalım |
|--------|--|-----------------|
| I-II   | <i>Anaplastik astroitom</i> , $\leq 50$ y, normal mental durum veya<br>Yaş $> 50$ , KPS $> 70$ , semptom süresi $> 3$ ay   | 40 – 60 ay      |
| III-IV | <i>Anaplastik astroitom</i> , $\leq 50$ y, anormal mental durum veya<br>Yaş $> 50$ , semptom süresi $< 3$ ay veya<br><i>GBM</i> , $< 50$ y veya<br>$> 50$ y, KPS $\geq 70$ | 11- 18 ay       |
| V-VI   | <i>GBM</i> , $> 50$ y, KPS $< 70$ veya<br>Anormal mental durum   | 5 – 9 Ay        |

KPS: Karnofsky Performans Skoru, Y: Yaş

## 2.4 Prognoz

GBM’li hastaların prognozu kötüdür ve sağkalım yaklaşık 1 yıl civarındadır. Anaplastik astroitomlarda ise bu süre yaklaşık 3 yıl olarak bildirilmiştir (34, 48, 49). Oligodendroglial komponentin eşlik etmesi iyi prognostik olarak değerlendirilmiş ve 5 yıla varan ortalama sağkalım değerleri raporlanmıştır (50).

Yüksek gradlı tümörler için tanı anındaki yaş, KPS, histoloji, rezeksiyon genişliği, semptom süresi, nörolojik-fonksiyonel mental durum ve tümörün karşı hemisfere geçip geçmemesi prognostiktir. Bu faktörler arasında en çok kabul görenler hastanın yaşı , performans durumu ve tümörün histopatolojik derecesidir (6, 45, 48, 51, 52).

RTOG- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) çalışmasının 1,5 yıllık sağkalım analizlerinde cerrahi rezeksiyon genişliğinin prognozu nasıl etkilediği incelenmiş, görülebilen tüm tümörün çıkarıldığı hastalarda %34, parsiyel rezeke edilenlerde %25 ve sadece biyopsi yapılanlarda %15 olduğu görülmüştür (6).

Beyin tümürlü hastalarda en sık ölüm nedeni kafa içi kitle etkisi sonucu ortaya çıkan herniasyondur. Bu herniasyon medial temporal lobun beyin sapına basısı

sonucu oluşabileceği gibi posterior fossa tümörleri gibi doğrudan kitlenin kendi basısı veya serebellar tonsillerin herniasyonu sonucu da olabilmektedir. Bu durumun sonucunda koma, sonrasında da kademeli olarak solunum arresti gelişmektedir. Aynı dönemde aspirasyon pnömonisi de önemli bir ölüm nedenidir.

GBM de moleküler belirteçlerin prognostik önemi de araştırılmıştır. Metil guanin metil transferaz (MGMT) gen mutasyonunun TMZ ile tedavi edilen hastalarda sağkalım üzerine etkin olduğu gösterilmiştir (53). EORTC/NCIC çalışmasında RT ile eşzamanlı TMZ alan hastaların analizlerinde MGMT gen metilasyonu hastaların 18,2 ay gibi daha uzun GS olduğu ve gen metilasyonu olmayanların ise 12,2 ay seviyesinde kaldığını ve bu değer in istatistiksel anlamlı olduğu tespit edilmiştir (53). Ayrıca MGMT gen mutasyonunun psödoprogresyonda da önemli olduğuna dair Brandes ve arkadaşları tarafından 2008’de yayınlanan yazıda 103 hastanın kombine KRT sonrası ilk ayda çekilen MRG’lerinin 50’sinde lezyonda genişleme saptanmış, 18 hasta erken hastalık progresyonu iken 32 hasta psödoprogresyon olarak değerlendirilmiştir. Psödoprogrese hastaların kendi içinde yapılan değerlendirmesinde 23’ünde MGMT metilasyonu saptanırken kalan 11 hastada MGMT mutasyonu olmadığını ve MGMT mutasyonunun sağkalım kadar psödoprogresyon için de prediktif olduğunu bildirmişlerdir (54).

İzositrat dehidrogenaz (IDH) 1ve 2 mutasyonları da GBM hastalarında prognostik öneme sahiptir. Her ne kadar raporlar başlangıçta çelişkili olsa da Dai ve arkadaşları tarafından yapılan 3’ü prospektif toplam 20 çalışmanın dahil edildiği metaanalizde açıkça belirtilmiştir ki IDH-1 mutasyonu olan hastalarda mutasyon olmayan hastalara kıyasla mortalite riski daha düşüktür (RR = 0.43, 95%CI 0.35-0.54, P < 0.001) (55).

Moleküler belirteçlerin prognostik faktör olarak irdelendiği bir diğer kanser türü de oligodendrogliomlardır. 1p 19 q allel gen kaybının iyi prognostik olduğu bildirilmiştir. RTOG çalışmasında 1p19q kaybı olan hastalarda 7 yılın üzerinde medyan sağkalım izlenirken diğer grupta 2,8 yıl bulunmuştur (50).

## **2.5 GBM’de Tedavi**

Uzun zamandır cerrahi rezeksiyon sonrası RT standart hale gelmiş gibi görünse de sistemik ajanlar, alternatif rejimler, radyosensitizatörler, radyoimmünoterapiler, çeşitli fraksiyonasyon-doz eskalasyon şemaları ve RT

teknikleri denenmiş ancak başarılı olunamamıştır. Günümüz bilgileri ışığında GBM'in standart tedavisi cerrahi rezeksiyon sonrası RT ile eşzamanlı ve adjuvan TMZ'dir (7).

Tümöre özgü tedaviler ile birlikte ödeme bağı artmış kitle etkisinin ortadan kaldırılması, konvülziyonlarla mücadele ile hasta ve yakınlarının psikiyatrik desteği de önemlidir.

### 2.5.1 Ödem

Kan beyin bariyerinin bozulması nedeni ile dokular arası boşluğa sıvı ve protein kaçması peritümöral ödeme neden olur. Bu olay önüne geçilmezse tümörün kendisinden bile daha büyük bir kitle etkisine neden olabilmektedir. Dolayısıyla yalnızca antiödem tedavi ile bile çoğu hastanın kliniğinde belirgin düzelme izlenebilmektedir (56).

Ödemin tedavisi kadar önlenmesi de önemlidir. Hipertansiyon ve hipotonik sıvılar ile aşırı hidrasyon peritümöral ödemi artırabilmektedir. KİBAS kısır döngüsü bu teoriye bir örnektir. Yeterli kan akımı sağlanamayan beyin kan akımını artırmak için kan basıncını artırır ki bu da ödemi daha da tetikleyen bir durumdur.

Antiödem tedavisi genellikle cerrahi tedavi öncesi başlanır ve yeterli dekompresyon sağlanan hastalarda doz kademeli olarak 1-2 hf içinde azaltılmakta olup yetersiz rezeksiyon yapılan hastalarda idame dozunda devam edilebilmektedir.

Ayrıca RT sırasında da reaktif ödem gelişebilmekte ve buna bağlı olarak nörolojik semptomlar ve bilinç durumunda bozulmalar ortaya çıkabilmektedir. Bazı merkezlerde profilaktik olarak steroid tedavisine başlanırken bazı merkezlerde ise hasta kliniğine göre karar verilmektedir. RT'ye bağlı klinik kötüleşme ile tümör progresyonunu ayırmada çoğu zaman tedaviden tanıya gidilmekte ve steroid kullanılmaktadır.

Steroid tedavisi idame olarak verilecek ise hastanın semptom ve kliniğini düzelteren minimum doz belirlenmeye çalışılmalı ve uygulanmalıdır. Çünkü steroid kullanımı da orta ve uzun dönemde toksisite nedeni olabilmektedir. Steroidlerin uzun dönem kullanım yan etkilerinden bazıları kilo alma ve "cushingoid görünüm" dür. Genel olarak steroide hastanın kliniğinde bozulma saptandığında yüksek doz ile başlanır ve klinik düzelmeyi takiben doz kademeli olarak azaltılır, sonra klinik kötüleşme halinde yükseltilir ve semptomlarda düzelme olup olmadığına bakılır,

düzelme varsa bu düzeyde kullanılmaya devam edilir. Progrese hastalarda deksametazon dozu günde 64 mg'a kadar çıkılabilmektedir (57). Steroid tedavisinin kullanımı kadar kesilmesi de dikkat gerektirmektedir. Akut kesilmelerde rebound ödemin ani ve şiddetli oluşu nedeni ile hayatı tehdit edici sorunlar ortaya çıkabilmektedir.

Subjektif de olasa steroid uygulamasının tedaviye yanıt değerlendirmesinde önemli bir yere sahip olduğu bilinmektedir. Buna göre tedavi almakta olan hastanın steroid ihtiyacının azalması iyi iken steroid ihtiyacındaki artış hasta açısından olumsuz olarak değerlendirilmektedir.

Antiödem tedavide antidiüretiklerin de önemli bir yeri olmasına rağmen etkinin steroidler seviyesine çıkması için günde 4 kez 10-20 mg gibi yüksek dozlarda kullanmak gerekebilir ki bu da dehidratasyon ve/veya böbrek fonksiyon bozukluklarına yol açabilme riski taşımakta olan bir durumdur (57).

Mannitol uygulaması özellikle yatan hastalar ve ayakta takip edilen hastaların günlük tedavilerinde steroidden sonra en çok tercih edilen yöntemdir. Mannitol osmotik etki ile interstisyel boşluktan sıvı çekerek etki etmektedir. En sık kullanım şekli 0.5-1mg/kg dozunda günde 2-4 defa biçimindedir. Ancak bu ajanda da kan osmolaritesindeki değişiklikler sonucu dehidratasyon gelişebileceği göz önüne alınmalı ve alınan- çıkarılan sıvı miktarı takibine göre lüzumu halinde sıvı replasmanı yapılmalıdır.

### **2.5.2 Antikonvülsanlar**

Beyin tümörlü hastalarda nöbet sık görülen bir durum olup nöbetlerin önlenmesi hastalığın primer tedavisi kadar önemli olarak kabul görmelidir. Öte yandan kullanılan antiepileptikler nedeniyle görülebilecek yan etkilere karşı da dikkatli olmak gerekmektedir. Fenitoin için alerjik döküntüler ve hatta Steven-Johnson Sendromu, karbamazepinde döküntü, nötropeni, sıvı elektrolit bozukluğu, valprok asit için kilo alımı, saç dökülmesi, trombosit fonksiyon bozukluğu ve kanama, fenobarbitalde uykuya meyil, gibi yan etkilere karşı dikkatli olunmalıdır. Genellikle tek ajan ile tedaviye başlanmalı ancak ihtiyaç halinde kombine tedavilere geçilmelidir.

Antikonvülsan ilaçların büyük kısmını karaciğer sitokrom p-450 sistemini indüklediği akılda tutulmalı dolayısı ile karaciğer fonksiyon testleri düzenli olarak

takip edilmeli kullanılan diğ er ilaçlar ile etkileşebileceğ i ve özellikle kemoterapi alan hastalarda sistemik tedavi ajanlarının dozlarını etkileyebileceğ i göz önüne alınmalı lüzumu halinde doz modifikasyonuna gidilmelidir.

### **2.5.3 Cerrahi**

GBM hastalarında ilk tedavi seçeneğ i olup Cerrahi, tanı için biyopsi şeklinde veya definitif tedavinin bir parçası olarak maksimum güvenli cerrahi şeklinde veya palyatif olarak dekompresyon sağlamak amacı ile uygulanabilmektedir. Stereotaktik biyopsi ile beynin hemen her yerinden biyopsi alınabilmektedir. Ancak doku miktarının azlığı nedeni ile hatalı derecelendirme yapılabilmekte ve bu durum yetersiz tedaviye neden olabilmektedir. Eğ er tıbbi kontrendikasyon yok ise açık cerrahi mutlak suretle yapılmalıdır. Açık cerrahi ile daha büyük miktarlarda doku örnekleri alınacağından biyopside hatalı sonuç çıkma ihtimali minimuma inmekte ve tümöre bağı lı kitle etkisinin ortadan kalkması veya azalması ile hasta kliniğ i belirgin şekilde düzelebilmektedir. Ayrıca sonrasında uygulanacak RT ve KT'nin teorik olarak tümör yükünde azalma nedeni ile daha etkin olmasının beklenmesi ve hastanın steroid ihtiyacında düşüş sağ laması güvenli maksimum cerrahinin diğ er faydalarıdır (58-60).

Cerrahide ana amaç tümörün tamamen çıkarılmasıdır. Ancak özellikle tümör yüksek gradlı ise tümörün infiltratif karakteri nedeni ile geride rezidü tümör kalması neredeyse kaçınılmazdır. Maximum güvenli cerrahi rezeksiyon hasta sağ kalımı ile doğ rudan ilişkilidir. Yapılan bir çok çalışmada total rezeksiyonun mümkün olmadığı durumlarda bile yapılabilen maksimum güvenli rezeksiyonun hasta sağ kalımında avantaj sağ ladığı bilinmektedir. Bu çalışmalarda ayrıca total ve subtotal rezeksiyon uygulanan hastaların sadece biyopsi uygulanan hastalara göre daha uzun yaşadığı da vurgulanmış bulunmaktadır (4, 5, 60, 61). Laws ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada biyopsi ile cerrahi rezeksiyon karşılaştırılmış ve cerrahi uygulanan grubun biyopsi yapılan gruba göre anlamlı bir şekilde daha uzun yaşadıkları bildirmiştir (62).

### **2.5.4 Kemoradyoterapi ve TMZ**

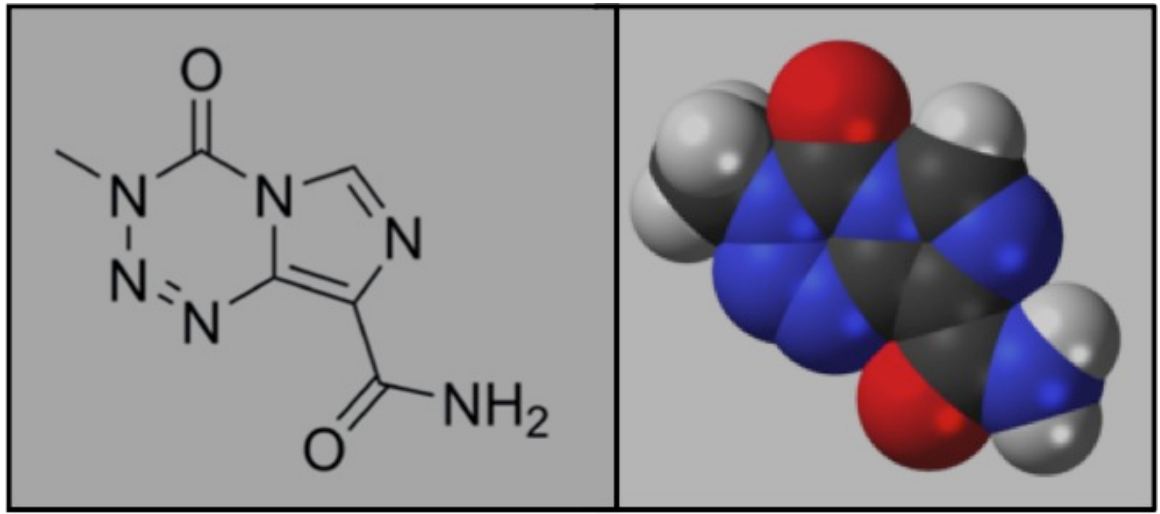
RT, postoperatif, definitif ya da palyatif amaçlı olarak uygulanabilmektedir. Çoğ u çalışma grupları gross total rezeksiyon dahi uygulansa RT'nin 5 hf içinde

başlaması gerektiğini savunmaktadırlar (6, 7, 62). Bu süre stereotaktik biyopsi sonrası daha kısa tutulabilmektedir.

Cerrahi rezeksiyon sonrası RT uygulanmasının sağkalım avantajı sağladığı, farklı randomize çalışmalar tarafından gösterilmiştir (63, 64). İlk çalışmalarda uygulanan tüm beyin RT ile medyan sağkalım 14-22 haftadan 36-47 haftalara çıkmıştır. Yine de çoğu hastanın 2 yıl içinde lokal rekürrens ile ölmesi klinisyenleri daha farklı araştırmalara yönlendirmiştir. Curran ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 712 yüksek gradlı gliom hastası 2 gruba randomize edilmiş, ilk grupta parsiyel beyine 2Gy/60 Gy RT verilirken ikinci gruba 1,2Gy BID 72 Gy hiperfraksiyone RT uygulanmıştır. Her iki gruba da BCNU kemoterapisi verilmiştir. Kontrol grubunda medyan sağkalım 13,2 ay iken hiperfraksiyone kolda 11,2 ay olması nedeni ile RT'nin sağkalım katısı olmadığı izlenmiştir (65). Bu dönemde denenen nitrozüre ve diğer kemoterapi ajanlarının RT ye eklenmesinin avantaj sağladığını göstermeye yönelik çalışmalar başarısızlık ile sonuçlanmıştır (66). GBM de kemoterapinin rolünü belirleyen çalışma Kanada'dan gelmiştir. EORTC Brain and Radiotherapy Groups ve National Enstitute of Canada tarafından faz III kooperatif bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada 573 hasta yalnızca RT ve RT ile eşzamanlı ve adjuvan TMZ alacak şekilde randomize edilmiştir. RT her iki gruba da haftada 5 gün, günde 2 Gy olacak şekilde toplam 60 Gy parsiyel beyin ışınlaması olarak uygulanmıştır. TMZ için eşzamanlı uygulamada 75 mg/m<sup>2</sup> uygulanırken idamede 28 günde bir 1-5 günler arası 150-200 mg/m<sup>2</sup> olarak verilmiştir. Bu çalışmada TMZ kolunda önemli derecede sağkalım farkı izlenmiştir. Yalnızca RT verilen kolda medyan sağkalım 12.1 ay iken TMZ kolunda medyan sağkalım 14.6 ay olarak raporlanmıştır. 2 yıllık sağkalım değerlerinde ise RT %10.4 iken TMZ kolunda %26,5 olarak bildirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.0001) (7). 2007 de güncellenen sonuçlarda ise 4 yıllık sağkalım değerleri elde edilmiştir. Yalnızca RT alan kolda 4 yıllık sağkalım %3 iken TMZ kolunda %12.1 bulunmuştur. Kemoradyoterapi ile toksisite kabul edilebilir düzeylerde bulunmuş, Grad 3 ve 4 hematolojik toksisite %7 olarak bildirilmiştir. Ayrıca %45 hastada MGMT metilasyonu tespit edilmiş ve buna göre hastalar gruplandırıldığında, 2 yıllık sağkalım oranları metilasyon olan hastalarda %22.1'e karşın %5.2 olarak RT-TMZ kolunda tek başına RT koluna göre daha yüksek çıkmıştır. MGMT metilasyonu olmayan hastalarda ise bu oranlar sırası ile %11.1 ve %0 olarak bildirilmiş olup yine kombine tedavi lehinedir.

TMZ, GBM başta olmak üzere malign gliomlarda kullanılan alkilleyici bir ajandır. TMZ, spontan olarak reaktif metilleyici ajan olan 5-(3-metiltriazen-1-yl)imidazol 4-karboksamid (MTMC) üzerinden metildiazonyum katyonuna dönüşerek sitotoksik etki ortaya çıkarır (67). Metildiazonyum katyonu da DNA ile etkileşerek adenin ve guanini metiller. Böylece DNA dizisinde bozulmalar ve kırıklar oluşur ki bunlar da DNA tamir mekanizmaları tarafından tamir edilemez ise hücre ölümü ile sonuçlanır (68).

### Şekil-3: Temozolomid'in Farmakolojik Yapısı



**TMZ:** 4-methyl-5-oxo-2,3,4,6,8-pentazabicyclo[4.3.0]nona-2,7,9-triene-9-carboxamide

## 2.6 GBM'de Radyoterapi

### 2.6.1 Doz ve Fraksiyonasyon

GBM de standart doz eşzamanlı TMZ ile 1,8-2 Gy'lik fraksiyonlar ile total 60 Gy eksternal RT'dir (7). Brain Tumor Cooperative Group prokolollerinden bildiğimiz üzere 50-60 Gy dozlara çıkılması ile median sağkalımda 28 haftadan dan 42 haftaya bir sağkalım farkı doğmuştur (69). Ayrıca Medical Research Council tarafından yapılan doz eskalasyon çalışmasında da 45 Gy ile 60 Gy RT karşılaştırılmış, 12 aya



karşı 9 ay olarak yüksek doz lehine istatistiksel anlamlı bir sağkalım saptanmıştır (70). RTOG ve ECOG tarafından yapılan ortak çalışmada 60 Gy RT ile 70 Gy RT karşılaştırılmış ve 60 Gy den daha yüksek dozlarda herhangi bir fayda gösterilmemiştir. Bu çalışmanın en önemli özelliği 60 Gy RT'nin her iki grupta da tüm beyin olarak verilmesi ve 10 Gy boost dozun lokalize edilmesi olduğu söylenebilir. 60 Gy alan hastalarda medyan sağkalım 9.3 ay iken 70 Gy alan grupta 8.2 ay gibi daha düşük bir değer rapor edilmiştir (71). Çeşitli gruplar tarafından hiperfraksiyasyon ve akselere rejimler ile eskalasyon çalışmaları da yapılmıştır. RTOG tarafından yapılan 83-02 numaralı prospektif randomize faz II çalışmada günde iki kez olmak üzere hiperfraksiyone RT ve BCNU kemoterapisi kullanılmıştır. Hiperfraksiyone rejimde 1,2 Gy den günde iki kez olmak üzere 64.8, 72.0, 76.8, 81.6 Gy verilmiş ve akselere hiperfraksiyone rejimde günde 2 kez 1.6 Gy den 48 Gy ve 54.4 Gy verilmiştir. Erken sonuçların 72 Gy lehine olması nedeni ile konvansiyonel 60 Gy'lik rejim ile hiperfraksiyone 72 Gy I karşılaştıran faz III çalışmaya ön ayak olmuştur. Bu çalışmada da bir öncekinde olduğu gibi her iki kola standart BCNU verilmiştir. Ancak sağkalımda anlamlı bir fark bulunamamıştır (65).

### **2.6.2 Tedavi Volümleri**

GBM de standart ışınlama parsiyel beyin ışınlamasıdır (7). Tarihsel olarak bakıldığında ilk RT uygulamalarında tüm kranial yapıların ışınlandığını ve tedavi seçeneğinin tüm beyin RT olduğunu bilmekteyiz. Ancak 1980 de Hochberg ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma parsiyel ışınlama konusuna öncülük etmiştir. Otopside 2 ay öncesi BT görüntülemesi olan 35 hasta incelendiğinde rekürrenslerin %78'inin ilk tümör yatağının 2 cm çevresinde olduğu, %56'sının ise 1 cm ve daha yakında olduğunu saptamışlardır (72). Bu bilgiler ve görüntüleme yenilikler ışığında malign gliomlar başta olmak üzere SSS tümörlerinde parsiyel ışınlama gündeme gelmiştir. Parsiyel ışınlama sonrası nüks paternlerinin halen lokal olması nedeni ile Chan ve ark. 34 hastada küçük marjlar ile 90 Gy gibi çok yüksek dozlara çıkmış olmalarına rağmen ve 34 hastanın 23'ünde halen rekürrensin yüksek doz alan bölgede olduğunu göstermişlerdir (73).

### 2.6.3 Simülasyon ve Planlama

Gross tümör volümü (GTV) ve riskli organların deliniasyonu için BT eşliğinde konformal planlama önerilmektedir. Tedavi planlaması ve uygulanması esnasında kişiye özel immobilizasyon cihazları kullanılmalıdır. Baş pozisyonu tümör yerleşim yerine ve hastanın toleransına göre değişebilir. Örneğin frontal lob veya orta hat yerleşimli tümörlerde 45 derecede yapılan hipofiz maskesi riskli organların korunmasında daha uygun bir seçim olacaktır. Planlama tomografisi mutlak suretle hastanın tedavi pozisyonunda çekilmeli ve kesit aralığı 1.25 mm den daha kalın olmamalıdır. Çünkü kalın kesitlerde optik sinir, kohlea ve optik kiazma gibi riskli yapıları tam olarak görmek ve deliniasyonlarını doğru olarak yapmak mümkün olmayabilir.

Tümör volümlerinin deliniasyonu için tek başına BT görüntüleri yeterli olmayabilir. Bu yüzden MRG füzyonu yapılabilir. Hatta MRG difüzyon, perfüzyon, spektro ve PET-BT görüntülerinden yararlanılabilir (74). Ek olarak nöral kök hücrelerin lateral ventrikül yanında bulunan subventriküler zon ve dentat giyruştaki subgranüler zonda bulunması bilgisinin de RT planlamada kullanılabileceği yönünde yayımlar vardır (74).

Konvansiyonel RT'de GTV için iki farklı volüm tanımlanmıştır. GTV1 kontrast tutan lezyon ve cerrahi rezeksiyon kavitesi ve ödemi kapsamaktadır. Klinik tümör volümü (CTV) olarak nitelendirilir ve CTV1 oluşturmak için GTV1'e 2 cm marjin verilir. GTV2 ise boost için tanımlanan hacim olup yalnızca kontrast tutan lezyon dahil edilir, ödem içermez. CTV2 için GTV2'ye 2 cm marjin eklenir. Planlanan tümör volümü (PTV) için ise mevcut CTV volümlerine 0.5 cm marjin verilmesi önerilir. Bu volümler çizilirken MRG'lerinin planlama BT üzerine oturtularak çizim yapılması deliniasyonu kolaylaştırır. Mikroskopik tümör uzanımının olamayacağı serebellum, karşı hemisfer, tentoryum ve ventriküller gibi anatomik bariyerlerde PTV marjları modifiye edilebilir. PTV1 20 fraksiyonda 40 Gy alırken PTV2 ye 2Gy/20 Gy ek doz verilip tümörün toplamda 60 Gy alması sağlanır.

Çoğu kooperatif çalışma grubu protokolü cerrahi öncesi tümör volümünü esas almakta olsa da yeni görüş cerrahi sonrası oluşabilecek anatomik kaymalar gibi olası yer değişimlerini de içediği için postoperatif görüntülemelerin daha uygun olduğunu bildirmektedir. T2 görüntülerdeki ödemin tedavi alanlarına dahil edilmesindeki

gerekçe glioma hücrelerinin bu ödem sayesinde hareket ederek beyin parankimini invaze ettiğinin bilinmesidir.

Göz, optik sinir, kiasma, hipotalamus, beyin sapı, kohlea ve spinal kord gibi kritik yapıların da deliniasyonları yapılmalı ve bu yapılar tedavi hacimlerinden dışlanmalıdır. Kritik organ dozlarını toleranslar dahilinde tutmak ve bu arada tümör için gerekli dozları sağlayabilmek oldukça önemlidir.

PTV1 ve PTV2 için izodoz dağılımları incelenirken homojenite ve normal doku toleransları göz önüne alınmalıdır. Planı incelerken mutlak doz ve kompozit izodoz hatlarına bakmak yardımcı olabilir. PTV deki inhomojenite  $\leq$  %10 ve hedef volüm için minimum doz volümün merkezinde %10 içinde tutulmalıdır. Genellikle YART yapılamıyorsa PTV reçete edilen dozun %95-107'si ile sarılmalıdır.

#### **2.6.4 Tedavinin Uygulanması**

Tedavi, tümör volümünde homojenitenin sağlanması ve tutulu olmayan beyin parankiminin korunması amaçlarıyla çoklu alandan verilmelidir. Bu tedavi şekli 3 boyutlu konformal veya YART tekniği ile mümkündür. PTV için çoğunlukla karşılıklı paralel alanlardan kaçınılmalıdır. Ancak, korpus kallozum aracılığı ile karşı hemisfere geçmiş bir lezyon var ise bu yöntem mantıklı olabilir. YART ile 3D-konformal RT yi dozimetrik olarak karşılaştıran çalışmalar göstermiştir ki YART ile kritik organ dozları daha düşük seviyelerde tutulabilmektedir (75, 76).

Alan ve izomerkez verifikasyonu için portal görüntülemeler kullanılmalıdır. Eğer kilovoltaj değerleri kullanılırsa genel dozda çok hafif bir artış olurken megavoltaj enerjilerde bu katkı daha fazla olduğundan özellikle kritik organ dozları açısından görüntüleme sıklığına göre planı yeniden gözden geçirmek gerekebilmektedir.

#### **2.6.5 Radyasyona Bağlı Yan Etkiler – Komplikasyonlar**

Radyasyona bağlı yan etki ve komplikasyonlar ışınlanan normal doku volümü ve primer tümör lokalizasyonuna bağlıdır.

Sık olarak görülen akut yan etkiler radyasyona bağlı saç kaybı, halsizlik, iştahsızlık skalpte eritem ve ağrıdır. Dış kulak yolunun alan içinde kaldığı durumlarda

seröz otit gelişebilir. Gelişmesi muhtemel diğer akut yan etkiler bulantı, kusma, baş ağrısı, nöbet ve fokal nörolojik defisitlerin daha da ağırlaşması olabilir. Ağız kuruluğu veya tat alma bozuklukları da rapor edilmiştir.

Genellikle tedavi süresince uygun proton pompa inhibitörleri veya H<sub>2</sub> agonistler ile birlikte deksametazon kullanır. En sık kullanılan doz 20 mg BİD'dir. Yine de gross total rezeksiyon yapılan, rezidü ödemi olmayan hastalar gibi bir grup hastada steroid kullanmaksızın RT'yi tamamlamak mümkün olabilmektedir. Skalp lezyonları için topikal nemlendirici kremler kullanılabilir. Eğer seröz otit saptanır ise tedavisi düzenlenmelidir. Destek bakım için nutrisyonel danışma önemlidir.

Radyasyon onkologları TMZ dozlarına ve yan etkilerine hakim olmalıdır. TMZ alan hastalarda miyelosupresyon ve Pnömosistis carini pnömonisi (PCP) insidansında artış beklenen yan etkilerdir. RT süresince hastanın miyelosupresyon açısından belirli aralıklarda izlenmesi ve tedavi süresince PCP için profilaksi alması önerilmektedir. Bu amaç ile trimetoprium sülfametaksazol (TMP-SMX) başta olmak üzere dapson ve pentamidin de kullanılabilir (77, 78).

RT den 1-3 ay sonra letarji ve mevcut nörolojik defisitlerde geçici kötüleşme beklenen olası yan etkiler arasında sayılabilir. Hastalarda somnolans sendromu gelişebilir ve yeniden steroid kullanım ihtiyacı doğabilir.

Radyasyon nekrozu, endokrin disfonksiyon ve radyasyona sekonder ikincil neoplazmlar geç yan etkiler arasında sayılabilir. Ayrıca mental yavaşlama, davranışsal değişiklikler gibi nörokognitif defisitler de görülebilir. Kalıcı duyma ve görme kayıpları nadirdir. Lense saçılan dozlar veya steroid kullanımı nedeni ile katarakt gelişebilir.

Uzun süreli steroid ve TMZ kullanımı ve uzun sağkalım durumunda başta Kaposi sarkomu ve lenfomalar olmak üzere ikincil tümörlerin gelişebileceği de göz önünde bulundurularak hasta takibi yapılmalıdır.

## **2.7 Palyasyon**

GBM li bir grup hasta kötü bir performans skoru ile başvurduğundan uzun süreli RT'yi tolere etmeleri mümkün olmayabilir veya çok yaşlı hastalar komorbiditeleri nedeniyle kemoradyoterapiye uygun olmayabilirler. Bu tür hastalar

için daha kısa süreli RT şemaları önerilmekte veya eğer alabiliyorsa tek başına TMZ de yeri olabileceği değerlendirilmektedir (79, 80).

Her ne kadar RT ile eşzamanlı TMZ yi standart haline getiren EORTC çalışmasında 60 yaş üstü hastalar dışlanmış olsa da Nort American Glioma çalışmalarında yaş için bir üst sınır konmamış ve sağlıklı, performansı uygun yaşlı hastalarda da TMZ ile eşzamanlı RT'nin standart olması gerektiği gösterilmiştir (81). Bu yüzden kronolojik yaş tek başına RT veya TMZ vermemek için bir kriter olarak kabul edilmemelidir.

Palyatif amaçlı ışınlanan hastalarda 6 haftalık konvansiyonel RT ile hipofraksiyone kısa süreli RT yi kıyaslayan randomize kontrollü çalışma yoktur. Ancak iyi eşleştirilmiş kohortlar ve retrospektif verilere göre sağkalım ve palyatif etki açısından fark saptanmamıştır (82, 83). Palyatif RT planlanan hastalarda günlük 3 Gy fraksiyonlar ile 2 haftalık 30 Gy parsiyel beyin ışınlaması uygun olabilecek bir tedavi şemasıdır.

Her ne kadar TMZ'in özellikle palyatif amaçlı kullanımına dair deneyimler sınırlı olsa da RT alamayan hastalarda tek başına kullanılabilir (80).

## **2.8 Rekürrens**

İlk basamak tedavi sonrası neredeyse tüm GBM hastaları 7-10 aylık medyan hastaliksız sağkalım süresi sonunda progresyon geliştirir (84). Performans durumu kötü, multipl medikal komorbiditesi olan hastalarda palyatif tedaviler uygulanabilir. Her ne kadar sağkalıma katkısı olduğu gösterilemese de palyatif debulking amaçlı cerrahi uygulanabilir. Hastanın kliniğine göre steroidler veya antikonvülsanlar kullanılabilir, hospitalizasyon gerekebilir.

Klinik çalışmalar ışığında sistemik kemoterapötik ajanlar denenmiş ancak önemli bir sonuç elde edilememiştir (85). Hedefe yönelik tedavilerin de rekürren hastalıkta önemi araştırma konusu olmuştur. Maliğn gliom hastalarının yarısında EGFR mutasyonu saptanmış ve EGFR tirozin kinaz inhibitörleri denenmiştir. Her ne kadar retrospektif analizler EGFR-VIII ve wild type PTEN'in GBM hastalarında EGFR tirozin kinaz için tedaviye yanıt açısından prognostik olduğunu gösterse de Erlotinib ve/veya Gefinitib'in sağkalım üzerinde önemli bir etkiye sahip olmadığı görülmüştür (86). GBM'in önemli özelliklerinden biri de neovaskülarizasyondur.

VEGF sekresyonu üzerinden bu yolak üzerinden anjiogenezi inhibe etmek için stratejiler denenmiştir. VEGF antikorı bevacizumab bunlardan biridir.

Rekürren hastalarda da TMZ in etkinliği ile ilgili data vardır (87, 88). Chinot ve arkadaşları tek ajan olarak TMZ'nin de novo kullanımına dair bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada yaşlı hastalara RT vermeksizin tanı anından itibaren sadece TMZ'nin etkin ve güvenilir olduğunu araştırmayı amaçlamışlardır. Medyan yaşı 75 ve medyan KPS si 70 olan 32 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastalarda medyan sağkalım 6.4 ay, medyan PFS 5.0 ay olarak bulunmuş ve toksisitenin ise diğer TMZ çalışmaları ile benzer olduğu bildirilmiştir (79).

Reirradiasyon, palyatif bir yöntem olarak iyi seçilmiş hastalarda uygulanabilecek bir opsiyondur. Radyocerrahi, brakiterapi, gliosite balon brakiterapi veya eksternal RT şeklinde uygulanması mümkündür.

## 2.9 Psödoprogresyon ve Psödoresponse

Tedaviye yanıtın ve hastalık progresyonun izlenmesinde radyolojik görüntülemelerdeki kontrast tutan tümör volümündeki değişiklikler, hastanın nörolojik fonksiyon durumu ve steroid kullanım durumu oldukça önem arz etmektedir (89). Her ne kadar 1990 da Macdonald ve arkadaşları tarafından tanımlanan bu kriterler rutin pratikte kullanışlı birer belirteç olsa da TMZ döneminde ilacın kendi radyosensitizan etkisi veya RT ile kombine tedavileri sonucu MRG'lerdeki görüntülere dair kuşklar artmaktadır. Hücre yapsında tedaviye bağlı değişiklikler, tümör hücresi ölümü veya her iki durumun kombinasyonu sonucunda kan beyin bariyerinde yıkım ve bunun sonucu olarak tedavinin erken dönemlerinde MRG'de kontrast tutulumunda görece bir artış ile sonuçlanabilir ki bu durum bazen gerçek progresyonu taklit dahi edebilir (90). İşte bu durum ilk olarak Hoffman ve arkadaşları tarafından "psödoprogresyon" olarak tanımlanmıştır (91). Bu durum her ne kadar tedaviye rezistan hastalık gibi radyolojik görüntü verse de literatürde psödoprogresyon izlenen hastalarda GS ve progresyonsuz sağkalımın daha iyi olduğuna dair yayınlar bulunmaktadır (92, 93).

Pseudoresponse ise özellikle vasküler endotelial yatağa etki gösteren ajanlar ile tedavi sonrasında damar anjiogenezinin bozulması neticesinde tümör hücre aktivitesinde belirgin bir değişiklik olmaksızın görüntüleme yöntemleri ile tümörün

görece daha küçük görülmesi ve neticesinde yanlış bir tedaviye yanıt alınmış izleniminin uyanmasıdır (94).

## **2.10 Takip**

Definitif tedavi sonrası takip gerek tedavi etkilerini izlemek gerekse rekürrensler için önemlidir. Takipte görüntülemeler kadar fizik muayene ve özellikle nörolojik muayenede önemlidir.

Görüntüleme yönteminde altın standart kontrastlı MRG'dir. İlk görüntüleme RT den 2-6 hf sonra, sonrasında ilk 2 yıl için 2-3 ayda bir olmalıdır. Daha uzun yaşayanlar için yıllık en az 1 kez MRG görülmelidir. MRG ile beraber metabolik görüntülemelerin kullanılması tedavi sonrası takiplerde tümör rekürrensi ile tedaviye bağlı değişiklikleri ayırd etmek için yardımcı olabilir. Bu yöntemler MR-spektroskopi, perfüzyon veya PET olarak sıralanabilir (95).

### 3. HASTALAR ve YÖNTEM

Bu çalışmada Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi Radyasyon Onkolojisi Bilim Dalı'na Ocak 2007 – Ocak 2014 tarihleri arasında başvuran ve histopatolojik olarak GBM tanısı konmuş, 3B-RT (60 Gy) + TMZ veya SIB-YART (70 Gy) + TMZ almış hastaların verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışma, Başkent Üniversitesi Etik Kurulu tarafından uzmanlık tezi olarak onaylanmış ardından hasta verileri toplanmıştır.

Çalışmaya alınma kriterleri aşağıda belirtildiği gibidir:

- Histopatolojik olarak GBM tanısı almak.
- 18-70 yaş arası olmak
- Yaşam beklentisinin 6 ay ve üzerinde olması
- KPS 70 ve üzerinde olması
- Daha önce başka bir nedenle dahi olsa kranial RT uygulanmamış olması
- Daha önceden KT almamış olması
- Operasyon öncesi ve sonrasında kontrastlı MRG çekilmiş olması
- Tümörün korpus kallozum invazyonu sureti ile butterfly leyon oluşturmaması
- Postoperatif dönemde ilk 5 hf içinde tedaviye başlanabilmiş olması
- Daha önceden bilinen hematolojik rahatsızlığının olmaması
- Kronik karaciğer hastalığı veya kronik böbrek yetmezliği gibi KT almasına engel rahatsızlığının olmaması
- Karaciğer/böbrek fonksiyon testlerinin normal sınırlarda olması

Hastaların RT öncesi ayrıntılı anamnezleri alınmış, fizik muayeneleri ve detaylı nörolojik muayeneleri yapılmıştır. Yaşam beklentisi, tedavi planlaması ve prognostik önemi nedeni ile hastaların KPS skorları ve RPA sınıfları belirlenmiştir. Detaylı operasyon notları incelenmiş preoperatif MRG'ler ve raporları gözden geçirilmiştir. Histopatolojik incelemeleri dış merkezde yapılan ve klinik ile uyumsuz olan hastaların patoloji blokları istenilerek patolojiye yeniden değerlendirilmek üzere konsülte edilmiştir. Hastaların steroid ve antiepileptik kullanımı ayrıca komorbid hastalığı olup olmadığı sorgulanmıştır. Antiepileptik kullanan hastalarda mevcut tedaviye aynı dozlarda devam edilmiş, kullanmayan hastalara profilaktik olarak antikonvülzif tedavi başlanmamıştır. Hastalarda nöbet gelişmesi durumunda ise



nöroloji ile konsültasyonları yapıp ilgili branşta tedavileri düzenlenmiştir. Steroid alan hastalarda ise mevcut dozlar ile tedaviye devam edilip almayan hastalarda rutin olarak tedavi başlanmamıştır. Baş ağrısı, bulantı-kusma gibi şikayetleri gözlenen hastalara tedavi bölümünün ödem tedavisi alt basamağında anlatıldığı üzere steroid başlanmıştır. Ayrıca diyabet veya tansiyon gibi ek rahatsızlıklar durumunda hastalara steroid kullanımının yan etkileri detaylı olarak anlatılmış ve ek hastalığı olsun olmasın tüm steroid kullanan hastalara gelişmesi muhtemel ödem nedeni ile tuzsuz diyet önerilmiştir. Ayrıca steroid kullanmakta olan veya başlanan tüm hastalara gastrointestinal yan etkilerin önüne geçmek maksadı ile steroid kullandığı müddetçe ağızdan proton pompa inhibitörü başlanmıştır. Tedavinin ilk günü başlangıç kan değerlerinin tespiti amacı ile tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri/böbrek fonksiyon testleri değerlerini de içerecek şekilde geniş biyokimya paneli istenilmiş, vücut yüzey alanı hesabı için boy ve kilo değerleri alınmış ve kaydedilmiştir. Planlama tomografilerinin tamamında immobilizasyon için termoplastik baş maskesi kullanılmış olup orta hat veya frontal yellerimli tümörlerde hasta uyumu ile ilgili bir sıkıntı yaşanmadığı müddetçe 45 derecede başı fleksiyona getiren maskeler kullanılmıştır. Planlama tomografilerinde iv opak rutin olarak kullanılmamış, seçili bazı hastalarda uygulanmıştır. Tomografi kesit aralığı 3-5 mm'lik görüntüler elde edilmiştir. Ayrıca tüm hastalara PCP için profilaktik olarak TMP-SMX başlanmıştır.

### **3.1 Tedavi Planlama**

Hastaların cerrahi öncesi çekilen MRG'leri tedavi planlaması için kullanılmış olmakla birlikte asıl hesap aşamasında baş maskesi ile çekilen planlama tomografileri ile operasyon sonrası çekilen MRG'lerin füzyonu yapılmıştır.

Bütün hastalara minimum olarak 3 boyutlu konformal planlama yapılarak mümkün olduğunca karşılıklı paralel ışınlamadan kaçınılmıştır. RT alanları en az iki alan olacak şekilde mümkün olduğunca çoklu alanlardan planlama yapılmış gerekli durumlarda "wedge" adı verilen filtreler kullanılarak doz homojenitesi sağlanmaya ve sağlam dokular/riskli organlar korunmaya çalışılmıştır.

TMZ ile eşzamanlı 60 Gy konvansiyonel RT alan ilk grupta radyoterapi iki aşamalı olarak planlanmıştır. İlk aşamada CTV1 rezidü tümör, cerrahi kavite ve tümör etrafındaki ödem olarak belirlenmiştir. Bu hacmin deliniasyonu için operasyon sonrası çekilen MRG'lerdeki T2 sekansları ile planlama tomografilerinin

füzyonundan faydalanılmıştır. Ardından PTV1 için CTV1'e ger yöne 2 cm olacak şekilde marjin verilip anatomik yapılara göre modifiye edilmiştir. PTV1 için 2 Gy/Fr'dan haftada 5 gün, 20 Fr olmak üzere 40 Gy RT uygulanmıştır. İkinci aşamada uygulanılacak boost alanı için CTV2 tanımlanmış ve yalnızca rezidü tümör dahil edilmiştir. Rezidü tümörün deliniasyonu için anatomik yapıları daha iyi göstermesi nedeni ile yine aynı planlama tomografisi ile postoperatif MRG'nin T1 ağırlıklı görüntülerinin füzyonu yapılmıştır. PTV2 için CTV2'ye her yöne 1 cm emniyet marjı verilmiş ve anatomik oluşumlara göre modifiye edilmiştir. PTV2'ye 2Gy/Fr'dan haftada 5 gün, 10 Fr olmak üzere 20 Gy verilmiş olup böylece gross rezidü tümörün toplam 60 Gy RT alması sağlanmıştır. Tedavi cihazı olarak lineer akseleratörler kullanılmış olup tümörün yerleşim yeri ve derinliğine göre 6MV, 18 MV veya bu iki enerjinin kombinasyonları kullanılmıştır. Hastaların tamamına tedavi öncesi simülasyon yapılmış ve en az haftada bir gün olmak üzere portal görüntülemeler ile tedavi alanları kontrol edilmiştir.

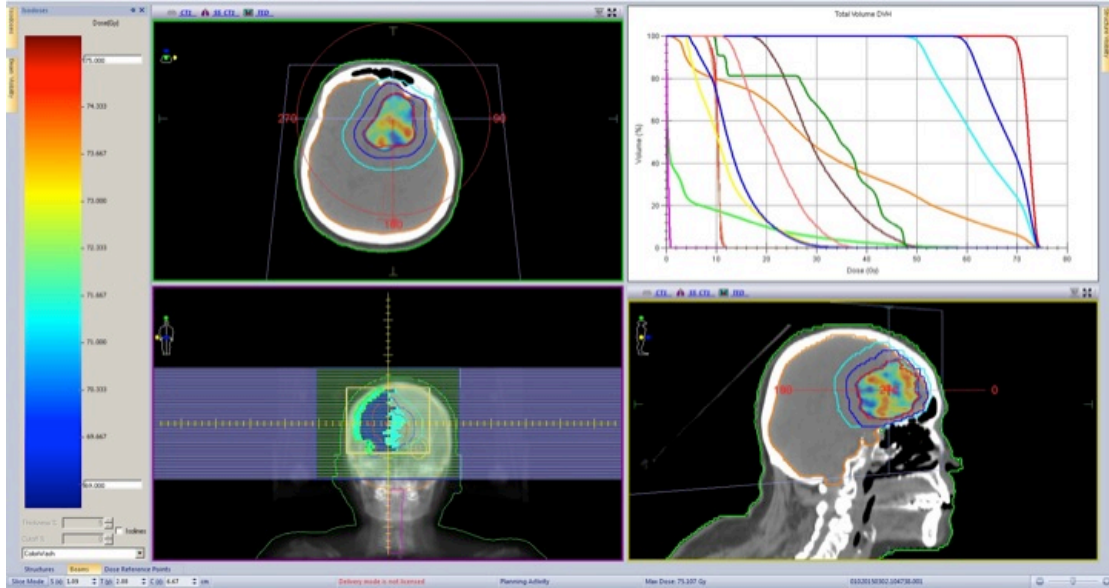
Eşzamanlı TMZ ile birlikte SIB tekniği ile 70 Gy YART alan ikinci grupta ise RT baştan sona tek aşamalı olup tedavi alanında lokalizasyon ile herhangi bir küçülmeye gidilmemiştir. Bu grupta 3 farklı volüm tanımlanmıştır. Bu volümler sırası ile PTV70, PTV60 ve PTV50 olarak isimlendirilmiştir. PTV70 volümü ilk gruptaki CTV2 ile hemen hemen benzer olup ödemi içermemekte yalnızca cerrahi rezeksiyon kavitesi ve rezidü tümörden oluşmaktadır. PTV70 deliniasyonununda operasyon sonrası çekilen MRG'nin T1 sekansları ile planlama tomografisi füzyonu kullanılmıştır. PTV 60 için PTV70'e 1 cm marjin verilmiş ve kritik organlara ve anatomik bariyerlere göre revize edilmiştir. PTV 50 için ise PTV60'a 1 cm marjin verilmiş ve aynı revizyon işlemi gerçekleştirilmiştir. Tüm bu hacimler belirlendikten sonra 30 Fr'da tedavi tamamlanacak şekilde SIB tekniği ile reçete edilen dozun YART ile verilmesi planlanmıştır. Tedavi cihazı olarak Elekta –Axess kullanılmış olup dozun dağıtılması amacı ile tüm hastalarda volümetrik ark ile tedavi planlanmıştır. Hastaların tamamına tedavinin ilk üç günü cone-beam BT çekilerek tedavi alanı belirlenmiş ve minimum haftada 1 kez olacak şekilde kontrolü yapılmıştır.

Tedavi planlarının değerlendirilmesinde konvansiyonel yöntem ile tedavi edilmiş hastalarda Emami kriterleri kullanılmış olup ve 2010 sonrasında ise aşağıdaki tabloda verilen Quantec'teki referans değerler baz alınmıştır.

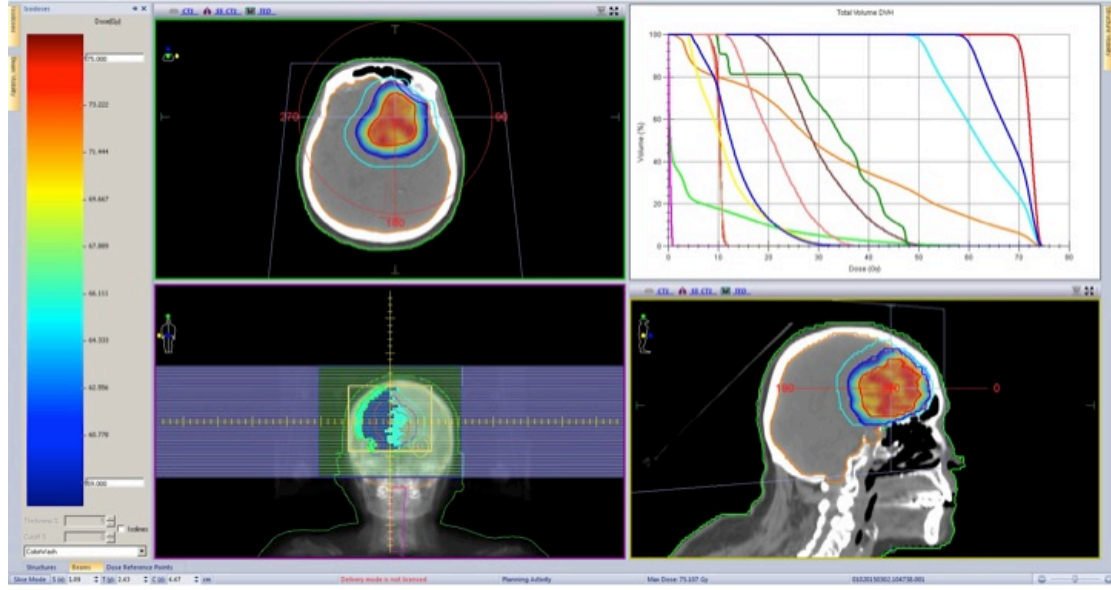
**Tablo- 2 : QUANTEC (Fraksiyone Tedavi)**

| Organ              | Hasar                                  | Doz (Gy)     | Risk (%) |
|--------------------|--|--------------|----------|
| Beyin              | Semptomatik nekroz                     | Dmax <60     | <3       |
|                    |  | Dmax = 72    | 5        |
|                    |  | Dmax = 90    | 10       |
| Beyin sapı         | Kalıcı kranial nöropati<br>veya nekroz | Dmax <54     | <5       |
| Optik Sinir/kiazma | Optik nöropati                         | Dmax <55     | <3       |
|                    |  | Dmax 55–60   | 3-7      |
|                    |  | Dmax >60     | >7-20    |
| Kohlea             | Sensörinöral işitme kaybı              | Mean doz ≤45 | <30      |

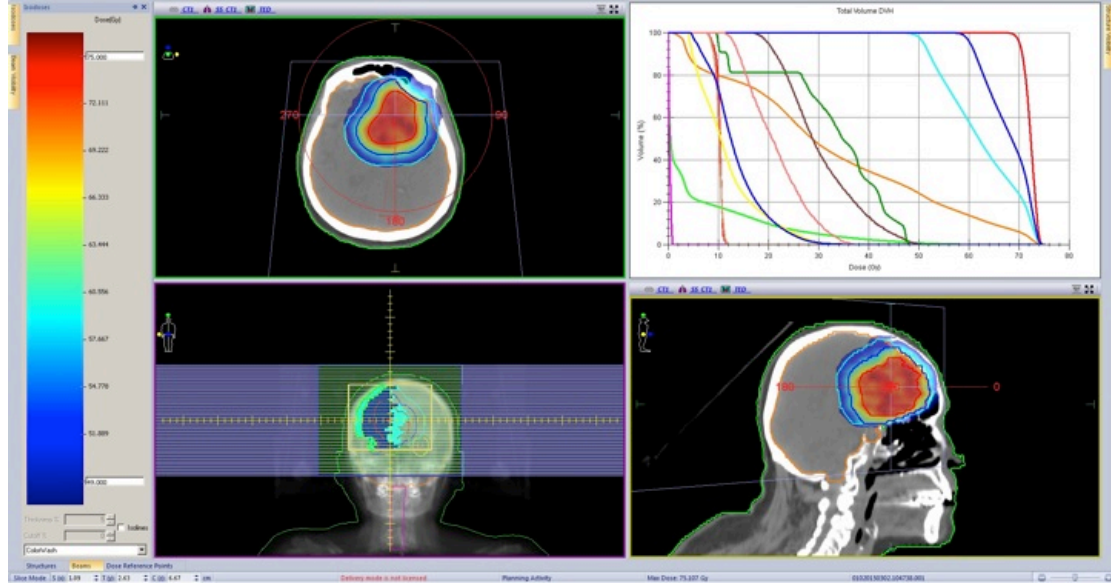
**Şekil-4: 70 Gy için Tedavi Plan Görüntüleri**



Şekil-5: 60 Gy için Tedavi Plan Görüntüleri

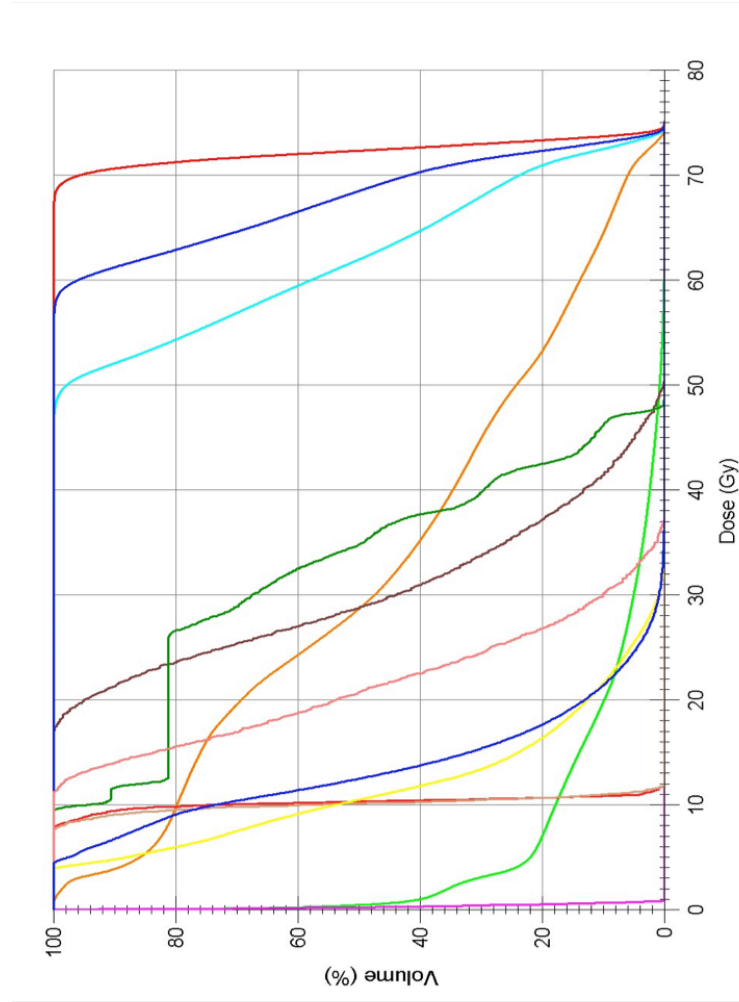


Şekil-6: 50 Gy için Tedavi Plan Görüntüleri



Şekil-7: DVH

| Name         | Color      |
|--------------|------------|
| Beyin        | Orange     |
| BODY         | Green      |
| GTV=PTV70    | Red        |
| L Lens       | Dark Red   |
| l.optic n    | Brown      |
| M5           | Pink       |
| optic chiasm | Dark Green |
| PTV50        | Cyan       |
| PTV60        | Blue       |
| R Lens       | Brown      |
| r.optic n    | Dark Red   |
| Sag Goz      | Yellow     |
| Sol Goz      | Dark Blue  |



| Structure         | Volume (cm <sup>3</sup> ) | Min. Dose (Gy) | Max. Dose (Gy) | Mean Dose (Gy) | Cold Ref. (Gy) | Volume < (%) | Hot Ref. (Gy) | Volume > (%) | % in Volume | Is in SS | Heterogeneity Index | Conformity Index |
|-------------------|---------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------|---------------|--------------|-------------|----------|---------------------|------------------|
| GTV=PTV70         | 76.420                    | 66.296         | 75.107         | 72.212         |                |              | 70.105        | 95.00        | 100.00      | yes      | 1.05                | 0.87             |
| PTV60             | 195.505                   | 55.125         | 75.107         | 67.744         |                |              | 60.247        | 95.00        | 100.00      | yes      | 1.22                | 0.92             |
| PTV50             | 344.151                   | 42.566         | 75.107         | 62.251         |                |              | 50.973        | 95.00        | 100.00      | yes      | 1.44                | 0.87             |
| l.optic n         | 0.511                     | 11.253         | 37.060         | 21.344         |                |              |               |              | 100.00      | yes      | 2.48                | 0.00             |
| R Lens            | 0.576                     | 17.062         | 50.356         | 30.274         |                |              |               |              | 100.00      | yes      | 2.24                | 0.00             |
| Sag Goz           | 0.237                     | 7.719          | 11.739         | 10.045         |                |              |               |              | 100.00      | yes      | 1.31                | 0.00             |
| L Lens            | 8.374                     | 3.857          | 33.393         | 11.754         |                |              |               |              | 100.00      | yes      | 5.62                | 0.00             |
| Sol Goz           | 0.312                     | 7.938          | 11.715         | 10.189         |                |              |               |              | 100.00      | yes      | 1.24                | 0.00             |
| optic chiasm      | 8.474                     | 4.356          | 37.609         | 13.480         |                |              |               |              | 100.00      | yes      | 4.33                | 0.00             |
| BODY(Unsp. Tiss.) | 1.412                     | 9.463          | 48.544         | 32.349         |                |              |               |              | 100.00      | yes      | 4.76                | 0.00             |
|                   | 3877.387                  | 0.004          | 68.083         | 5.373          |                |              |               |              | 97.56       | no       | 847.36              | 0.72             |

### 3.2 Eşzamanlı TMZ

Her ne kadar hastalar iki grup halinde incelenmiş olsa da gruplar arasındaki temel farkı doz eskalasyonu ve kullanılan RT tekniği oluşturmaktadır. Her iki grup ta histopatolojik olarak GBM tanısı almış hastalardan oluşmakta ve her iki grup ta eşzamanlı ve sonrasında en az 1 kür adjuvan TMZ almıştır.

Eşzamanlı TMZ, RT'nin ilk günü başlanmış ve haftasonu da devam edilmek üzere, mümkünse aynı saatte, günlük 1 kez olacak şekilde RT'nin son gününe kadar kullanılmıştır. Hastaların tedavinin ilk günü ölçülen boy ve kilo değerlerine göre VYA'ı belirlenmiş ve eş zamanlı TMZ dozu  $75 \text{ g/m}^2$  olacak şekilde hesaplanarak reçete edilmiştir. Hastaların TMZ doz hesapları, KT raporlarının çıkarılması, reçetelendirilmesi ve takibi bölümümüzce yapılmıştır. Herhangi bir yan etki görülmesi halinde doz modifikasyonu yapılmış ve/veya ilacın kesilmesi yoluna gidilmiştir.

Adjuvan TMZ için tüm hastalar RT'nin son günü tıbbi onkolojiye konsülte edilmiştir. Hastalarda adjuvan tedavi 6 kür  $150 \text{ mg/m}^2$  olacak şekilde ilgili onkologlar tarafından planlanmıştır. Hastalara 28 günde bir, 1-5. günler arasında tedavi verilmiş, diğer günler TMZ kullanmamıştır. Yan etki veya laboratuvar değerlerinde bozulma görülmesi durumunda doz değişikliği/kesimi onkoloji tarafından uygulanmıştır.

### 3.3 Hasta Takibi

Kliniğimiz protokolü gereği her hasta haftada en az bir kez kontrol amaçlı görülmekte olup ihtiyaç halinde bu süre kısaltılabilmektedir. Tüm hastalara tam kan sayımı ve karaciğer/böbrek fonksiyonlarını içeren geniş kan biyokimyası haftalık olarak bakılmış ve kayıt altına alınmıştır. Hastalara PCP'nin önüne geçebilmek maksadı ile TMP-SMX profilaktik olarak başlanmış, takip ve tedavisi yapılmıştır.

Hastalar RT'nin bitiminde adjuvan tedavi için tıbbi onkolojiye konsülte edilmiş ve RT sonrası ilk kontrol için 3 ay sonrasına MRG randevusu planlanmıştır. Daha sonraki kontroller için ilk iki yıl 3 ayda bir ve sonrasında 6 ayda bir olacak şekilde medikal onkoloji ve beyin cerrahisi gibi ilgili bölümler ile koordineli olarak planlanmıştır. Hastaların her kontrolünde detaylı anamnez ve fizik/nörolojik muayene ile birlikte görüntüleme yöntemi olarak kranial MRG istenmiştir. MRG'ler için minimum standart opaklı olması olup mümkün olan her hastada merkezimizde

yapılması önerilmiştir. İhtiyaç ve/veya klinik şüphe halinde hastalardan difüzyon, perfüzyon, spektroskopi gibi fonksiyonel MRG'ler istenmiştir. Hatta şüpheli hastalarda psödoprogresyon durumunda metabolik ayırım amacı ile PET-BT'den de faydalanılmıştır.

Hastaların erken dönem ve geç dönem toksisite takibi için common toxicity criteria for adverse events (CTCAE) kriterlerinden faydalanılmıştır. Versiyon 4'de sık kullanılan değerleri ile ilgili tablo aşağıda belirtilmiştir. MGMT mutasyonu kliniğimizin rutin pratiğinde kullanılmadığından bias yaratmamak amacı ile mutasyon durumu bilinen hastalar için analiz dahiline alınmamıştır.

**Tablo -3 : CTCAE v.4 Toksikite**

| Yan Etki               | Grad 1  | Grad 2  | Grad 3  | Grad 4  | Grad 5 |
|------------------------|---|---|---|---|--------|
| Ataksi                 | Asemptomatik, klinik müdahale gerektirmez           | Günlük aktiviteyi önleyen orta derecede semptomlar        | Kişinin kendisine yetmesini engelleyecek ciddi semptomlar | -   | -      |
| Nekroz                 | Asemptomatik, klinik müdahale gerektirmez           | Orta derecede semptomlar, kortikosteroid endikasyonu      | Ciddi semptomlar, müdahale gerekli                        | Hayatı tehdit edici durum, acil müdahale gerekli  | Ölüm   |
| Baş Dönmesi            | Hafif semptomlar, klinik müdahale gerektirmez       | Orta derece semptomlar, günlük yaşamı sıkıntıya sokabilir | Ciddi semptomlar, hasta kendi kendine dahi yetemez        | -   | -      |
| Ensefalopati           | Hafif semptomlar                                    | Orta derece semptomlar, günlük yaşamı sıkıntıya sokabilir | Ciddi semptomlar, hasta kendi kendine dahi yetemez        | Hayatı tehdit edici durum, acil müdahale gerekli  | Ölüm   |
| Baş Ağrısı             | Hafif ağrı  | Orta derece semptomlar, günlük yaşamı sıkıntıya sokabilir | Ciddi semptomlar, hasta kendi kendine dahi yetemez        | -   | -      |
| Serebrovasküler İskemi | Asemptomatik, müdahale gerekmez                     | Orta derece semptomlar,                                   | -   | -   | -      |
| Letarji                | Hafif semptomlar, uyanıklık ve farkındalıkta azalma | Orta derece semptomlar, günlük yaşamı sıkıntıya sokabilir | -   | -   | -      |
| Nevralji               | Hafif ağrı  | Orta derece semptomlar, günlük yaşamı sıkıntıya sokabilir | Ciddi semptomlar, hasta kendi kendine dahi yetemez        | -   | -      |
| Parestezi              | Hafif semptomlar                                    | Orta derece semptomlar, günlük yaşamı sıkıntıya sokabilir | Ciddi semptomlar, hasta kendi kendine dahi yetemez        | -   | -      |
| Nöbet                  | Kısa, parsiyel, bilinç kaybı yok                    | Kısa , generalize nöbet                                   | Medikal müdahaleye rağmen çoklu nöbetler                  | Hayatı tehdit edici, uzamış, tekrarlayan nöbetler | Ölüm   |



### 3.4 İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde paket programı kullanılmıştır. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak yapılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Chi-Square test ya da Fisher test istatistiği kullanılmıştır. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edilerek, değişken sayısına göre normal dağılım gösteren parametreler için Student T test ve ikiden fazla değişken karşılaştırmalarında Anova, normal dağılım göstermeyen parametrelere de Mann Whitney U testi ve ikiden fazla değişken karşılaştırmalarında Kruscal Wallis testi kullanılmıştır. Sağkalım eğrisi için Kaplan-Meier yöntemi ve gruplar arasındaki sağkalım farklılıklarını hesaplamak için Long-rank testi uygulanmış olup çok değişkenli analizlerde Cox regresyon testi kullanılmıştır. GS süresi biyopsi veya cerrahi rezeksiyondan hastanın son kontrolü veya kaybedilmesine kadar geçen süre olarak kabul edilmiştir. Tüm testler 2 kez tekrarlanmış olup istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alınmıştır.

## 4. BULGULAR

Anabiiim Dalı'mızda tedavi alan ve çalışmaya kabul kriterlerini karşılayabilen toplam 126 hasta belirlenmiş ve tüm analizler "intent to treat" yöntemi ile bu hastalar üzerinde gerçekleştirilmiştir. Toksisite ve veya diğer nedenler ile tedavisi istenilen sürede tamamlanamayan veya reçete edilen RT dozunu alamayan hastalar çalışmadan çıkarılıp yalnızca tedaviyi tamamlayabilen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Tüm hastalara ait tedavi öncesi demografik zellikler Tablo-4'de özetlenmiş olduğu gibidir. Bu zellikler baımdan iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış olup hasta dağılıımı benzerdir.

**Tablo-4: Hasta Karakteristikleri**

| Hasta karakteristiği              | Tüm Grup<br>N:126 | Grup 1<br>RT 60 +TMZ<br>N:91 | Grup 2<br>SIB70+TMZ<br>N:35 |
|-----------------------------------|-------------------|------------------------------|-----------------------------|
| Yaş                               |                   |                              |                             |
| Medyan                            | 55                | 54                           | 57                          |
| < 50 (N;%)                        | 49 (%38.9)        | 37 (%40.7)                   | 12 (%34.3)                  |
| ≥ 50 (N;%)                        | 77 (%61.1)        | 54 (%59.3)                   | 23 (%65.7)                  |
| Cinsiyet (N;%)                    |                   |                              |                             |
| Erkek                             | 78 (%61.9)        | 55 (%60.4)                   | 23 (%65.7)                  |
| Kadın                             | 48 (%38.1)        | 36 (%39.6)                   | 12 (%34.3)                  |
| RPA (N;%)                         |                   |                              |                             |
| 3-4                               | 75 (%59.5)        | 68 (%74.7)                   | 23 (%65.7)                  |
| 5                                 | 51 (%40.5)        | 23 (%25.3)                   | 12 (%34.3)                  |
| KPS (N;%)                         |                   |                              |                             |
| 70-80                             | 51 (%40.5)        | 36 (%39.6)                   | 15 (%42.9)                  |
| 90-100                            | 75 (%59.5)        | 55 (%60.4)                   | 20 (%57.1)                  |
| Semptom-Tanı başvuru süresi (N;%) |                   |                              |                             |
| ≤ 3 ay                            | 107 (%84.9)       | 74 (%81.3)                   | 33 (%94.3)                  |
| > 3 ay                            | 19 (%15.1)        | 17 (%18.7)                   | 2 (%5.7)                    |
| Cerrahi (N;%)                     |                   |                              |                             |
| BX                                | 10 (%7.9)         | 2 (%2.2)                     | 8 (%22.9)                   |
| STR                               | 85 (%67.5)        | 70 (%76.9)                   | 15 (%42.9)                  |
| GTR                               | 31 (%24.6)        | 19 (%20.9)                   | 12 (%34.3)                  |
| Tümör boyut (N;%)                 |                   |                              |                             |
| < 5 cm                            | 68 (%54)          | 48 (%52.7)                   | 20 (%57.1)                  |
| ≥ 5 cm                            | 58 (%46)          | 43 (%47.3)                   | 15 (%42.9)                  |

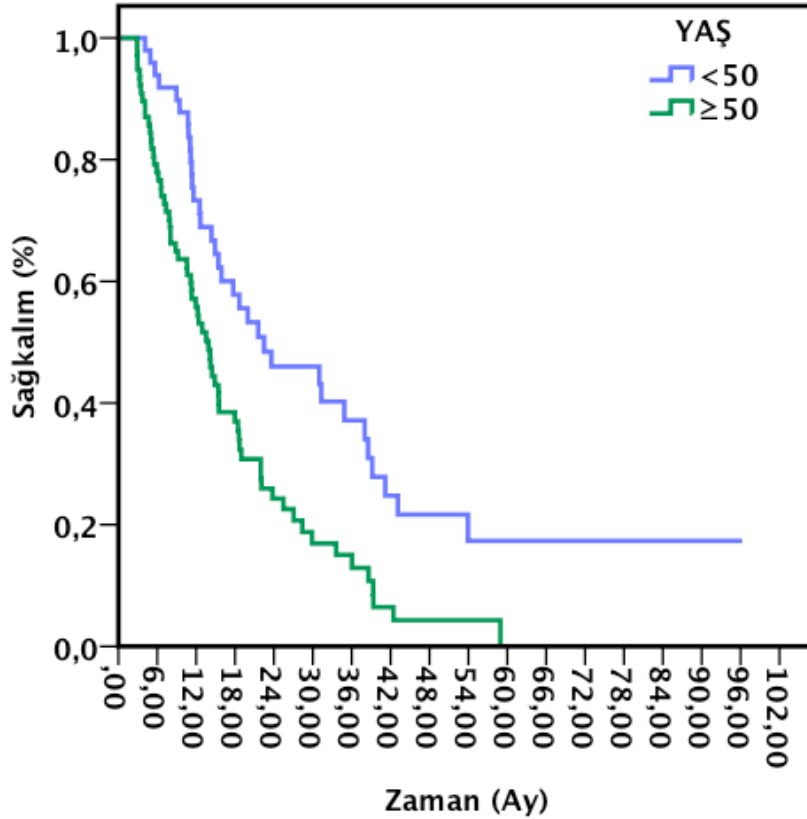
Tüm hastalar için medyan yaşı 55 olup median takip süresi 14.2 ay idi. Erkek cinsiyet daha sık olup (%61.9) çoğunluğu 50 yaş ve üzeri hastalar (%61.1) oluşturmaktaydı. Hastaların KPS durumu açısından yarıdan çoğu 90-100'dü (%59.5). RPA skorlarında ise yarıdan çoğu (%59.5) 3-4'dü. Semptom başlangıcından başvuruya kadar geçen süre için çoğu hasta (%84.9) 3 ay ve daha kısa sürede hastaneye başvurmuş olup bu hastalara en çok STR (%67.5) uygulanmıştır. Tümör boyutları açısından değerlendirildiğinde ise yaklaşık yarısının (%54) 5 cm ve altında

olduğu tespit edilmiştir. Hastaların tamamına eş zamanlı ve adjuvan TMZ tedavisi uygulanmıştır.

Tüm grup için bakıldığında hastaların median sağkalım süresi ise 15.4 (%95 GA;12.1 ay-18.8 ay) aydı. Analizler yapıldığı sırada 126 hastadan 100 ü (%79.4) ölü iken 26 sı (%20.6) sağ idi. SIB yapılmayan grupta 1, 2, 3 ve 5 yıllık GS sırası ile %60, %31.7, %22.4 ve %0.6 olup bu oranlar SIB yapılan grupta takip süreleri yeterli olduğu için 3 ve 5 yıllık sağkalım verilememekle birlikte 1 ve 2 yıllık GS sırası ile %68.6 ve %34.6 olarak bulunmuştur.

Hastaları 50 yaşından küçük ile 50 yaş ve üzeri olmak üzere iki gruba ayırırsak GS sırası ile medyan 22.5 ay (%95 GA; 8.1-36.9 ay) ve medyan 13.9 ay (%95 GA; 11.4-16.4 ay) olarak bulunmuş olup iki yaş grubu arasında p:0.001 olmak üzere istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır.

#### Şekil-8: Yaş Grupları için Sağkalım İstatistiği

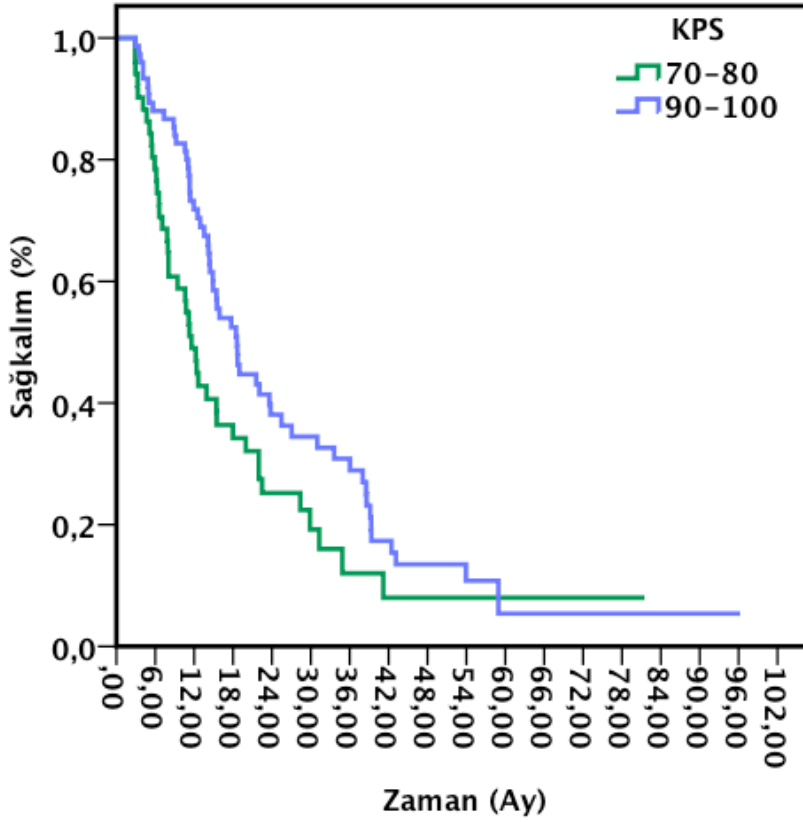


Cinsiyete göre GS'a bakıldığında erkeklerde medyan 15.5 ay (%95 GA; 11.2-19.8 ay) ve kadınlarda medyan 14.4 ay (%95 GA; 9.6-19.3 ay) olarak bulunmuş olup gruplar arasında isttistiksel anlamlılık yoktur. ( $p>0.05$ )

Hastaların maksimum tümör boyutları ölçülmüş ve bu değerler 5 cm cut-off olmak üzere iki grupta incelenmiştir. 5 cm'den küçük olan grup için medyan GS değeri 15.5 ay (%95 GA; 10.6-20.3 ay) ve 5 cm ve daha büyük olan grup için 15.4 ay (%95 GA; 12.1-18.8 ay) olarak bulunmuş olup istatistiksel anlamlı farklılık yoktur ( $p>0.05$ ).

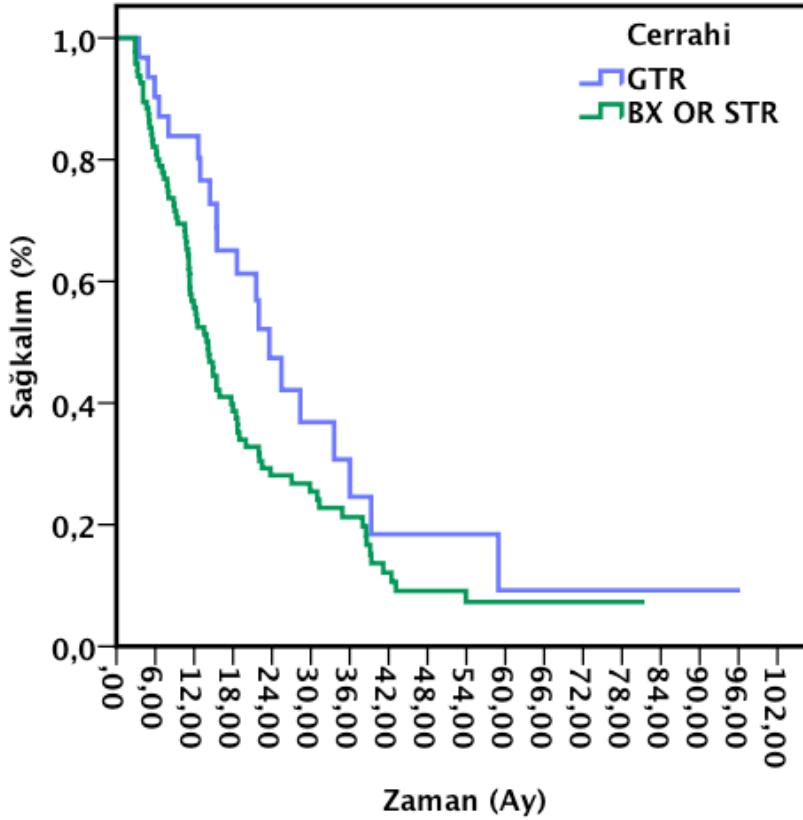
Hastalar performans durumlarına göre KPS 70-80 ve 90-100 olmak üzere iki grupta incelenmiştir. GS, KPS 70-80 olan grupta medyan 11.6 ay (%95 GA; 9.6-13.6 ay) ve KPS 90-100 olan grupta medyan 18.6 ay (%95 GA; 14.8-22.4 ay) olmak üzere istatistiksel anlamlı olarak ikinci grup lehine bulunmuştur ( $p:0.033$ ).

**Şekil-9: KPS Grupları için Sağkalım İstatistiği**



Uygulanan cerrahi türüne göre hastalar GTR ve STR/Bx olmak üzere iki gruba ayrıldığında GS analizlerinde birinci grupta medyan sağkalım 23.6 ay (%95 GA; 18.4-28.8 ay) ve ikinci grupta medyan 14.1 ay (%95 GA; 11.5-16.8 ay) olmak üzere GTR lehine istatistiksel anlamlı bulunmuştur (p:0.043).

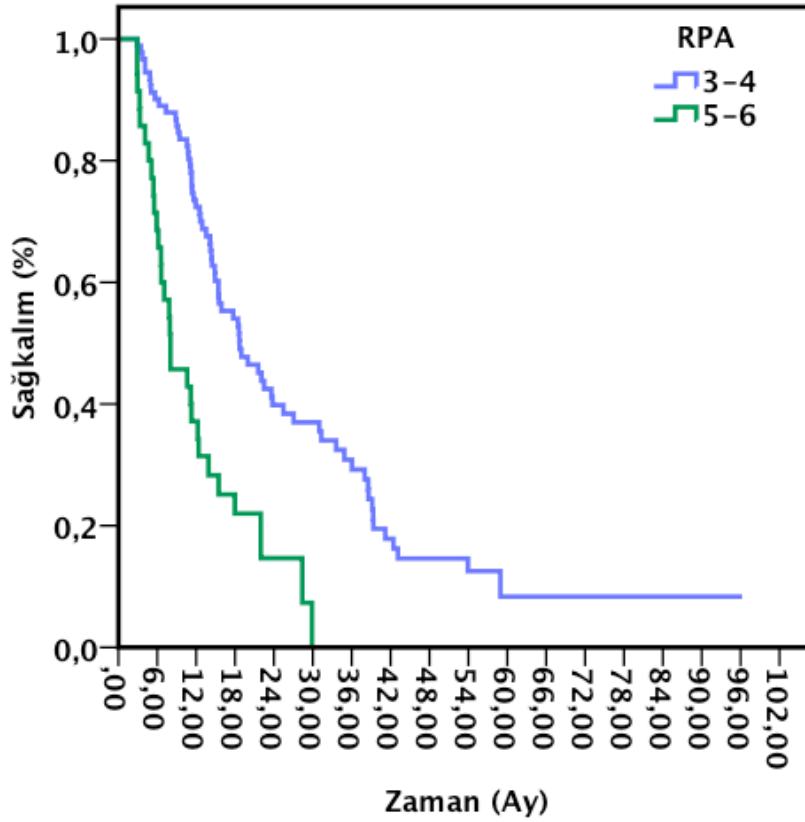
**Şekil-10: Cerrahi Grupları için Sağkalım İstatistiği**



Semptomların başlangıcından tanıya kadar geçen süre bakımından 3 ay ve daha kısa olanlar ile 3 aydan uzun olanlar olarak incelendiğinde GS birinci grupta 15.5 ay (%95 GA; 11.7-19.3 ay) ve ikinci grupta medyan 12.6 ay (%95 GA; 8.9-16.3 ay) olarak tespit edilmiş ve istatistiki anlamlılığa ulaşmamıştır (p>0.05).

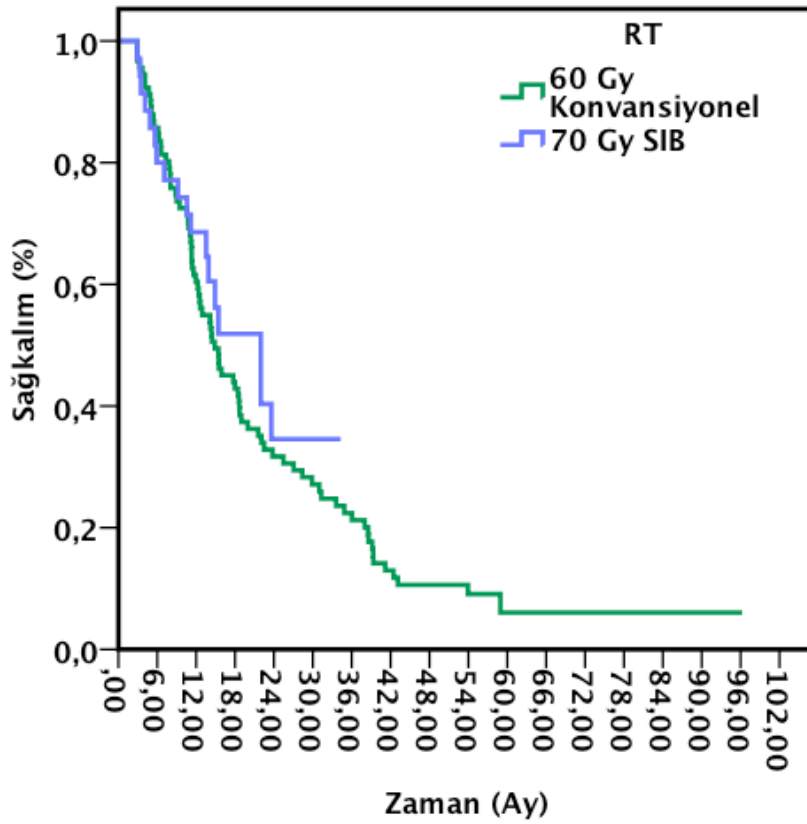
Hastalar RPA skoruna göre 3-4 ve 5-6 olmak üzere iki gruba ayrıldığında sırası ile ilk grup için medyan GS 18.7 ay (%95 GA; 13.0-24.4 ay) ve ikinci grup için medyan 8.0 ay (%95 GA; 4.0-12.1 ay) olarak RPA skoru 3-4 olan grup lehine istatistiksel anlamlıdır (p<0.0001).

Şekil-11: RPA Grupları için Sağkalım İstatistiği



Çalışmamızın ana çatısını oluşturan doz eskalasyonu konusuna geldiğimizde ise 60 Gy konvansiyonel RT ile tedavi edilen 91 hastalık birinci kolunda GS medyan 14.9 ay (%95 GA;10.6-19.2 ay) ve 70 Gy SIB ile tedavi edilen 35 hastalık ikinci kolunda ise medyan GS 22 ay (%95 GA; 13-31 ay) olarak hesaplanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bir sağkalım avantajı göstermemiştir (p:0451). Ancak 1.5 kata varan medyan sağkalım trendi her ne kadar istatistiksel fark yaratmasa da daha uzun sağkalımı telkin eder niteliktedir.

Şekil-12: RT Grupları için Sağkalım İstatistiği



Sonuç olarak univaryan analizlerde, SIB uygulanması (p:0451), cinsiyet (p: 0.997), prezentasyon süresi (p:0.69) istatistiksel olarak anlamsız çıkarken; RPA skoru (p<0.001), KPS skoru (p:0.03), rezeksiyon durumu (p:0.04) ve yaş grubu (p:0.001) sağkalımı etkileyen faktörler olarak belirlenmiştir. Multivaryan analizlerde RPA ve rezeksiyon durumu anlamlılığını korurken KPS ve yaş grubu istatistiksel anlamlılığını yitirmiştir. Literatürde genel kabul gören prognostik faktörleri ile ilgili yapılan istatistiki analiz sonuçları Tablo-5 ve Tablo-6'da verilmiştir.



**Tablo –5: Tüm Hastalar için Univaryan Analizler**

| Faktör                                 | p değeri |
|--|----------|
| Yaş (<50 vs ≥50)                       | p:0.001  |
| Cinsiyet (Erkek vs Kadın)              | p>0.05   |
| Maksimum tümör boyutu (<5 cm vs ≥5 cm) | p>0.05   |
| KPS (90-100 vs 70-80)                  | p:0.033  |
| Cerrahi (GTR vs STR/BX)                | p:0.043  |
| Semptom süresi (≤3 ay vs >3ay)         | p>0.05   |
| RPA (3-4 vs 5-6)                       | p<0.0001 |
| RT (60 Gy konvansiyonel vs 70 Gy SIB)  | p:0.0451 |

**Tablo-6: Tüm Hastalar için Multivaryan Analizler**

| Faktör                  | p değeri |
|-------------------------|----------|
| Yaş (<50 vs ≥50)        | p:0.095  |
| KPS (70-80 vs 90-100)   | p:0.659  |
| Cerrahi (GTR vs STR/BX) | p:0.024  |
| RPA (3-4 vs 5-6)        | p:0.024  |
| SIB (Var vsYok)         | p: 0.110 |

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada GBM tanısı ile eşzamanlı TMZ ve RT alan hastalarda doz eskalasyonunu ve sağkalıma olası etkisi araştırılmıştır. Standart 60 Gy RT alan hastalar ile SIB tekniği ile tümöre 70 Gy verdiğimiz hastaları karşılaştırmayı amaçladık. SIB yapılan hastalarda bulunan medyan 21.9 ay ve iki yıllık %34.6 sağkalım her ne kadar konvansiyonel RT grubundaki medyan 14.9 ay ve iki yıllık %31.7'ye göre rakamsal olarak daha iyi olsa da istatistiksel anlamlılığa ulaşamamış olup GBM'de TMZ döneminde doz eskalasyonunun yerini sorgular niteliktedir.

Daha önceki randomize kontrollü çalışmalarda postoperatif RT'nin, adjuvan veya eşzamanlı KT uygulansın veya uygulanmasın, GBM hastalarında rolü ve GS avantajı sağladığı tartışmaya yer bırakmayacak şekilde gösterilmiştir (63, 64, 96). Ayrıca doz yanıt ilişkisi araştırmalarında da 60 Gy uygulanan hastaların <60 Gy uygulanan hastalara göre daha iyi GS gösterdiği bildirilmiştir (69, 70). Ancak, 60 Gy'den daha yüksek dozlarla yapılan randomize doz eskalasyon çalışmalarında lokal kontrol ve/veya GS açısından bir fayda gösterilememiştir (6, 73, 97-100). Öte yandan bu çalışmaların tamamının TMZ öncesi döneme ait olduğu göz önüne alındığında TMZ ve eskale (>60 Gy) RT'nin olası lokal kontrol ve/veya GS katkısı hakkında yorum yapmak mümkün değildir.

Daha önce standart GBM tedavisi RT iken 2005 de Stupp ve arkadaşları tarafından yayınlanan EORTC/NCIC ortak çalışması olan RT ile eşzamanlı TMZ kullanımı ile ilgili çalışmanın sonuçlarının yayınlanması sonrasında RT+TMZ güncel standart tedavi olarak belirlenmiştir (7). Ancak ölümlerin deredeyse tamamının nedeninin lokal progresyona bağlı olması lokal tedavileri iyileştirecek ilave yeni araştırmaları zorunlu kılmaktadır. Ayrıca RT+TMZ döneminde üzerinde durulması gereken potansiyel yöntemlerden biri tüm kemoterapötik ajanların maksimum etkinliğinin gösterdiği tümör bölgesinin gross tümör dışı mikroskopik hastalık olduğu göz önüne alındığında TMZ döneminde dozun eskale edilmesidir. Fakat TMZ döneminde yapılan doz eskalasyon çalışmaları az sayıda olup hasta ve uygulanan RT dozları bakımından homojen olmaktan uzaktır (101-104). Dolayısı ile biz bu çalışmada 70 Gy RT uygulanan hastalar ile 60 Gy RT uygulanan ve hastalık/hasta karakteristikleri bakımından anlamlı farklılıklar bulunmayan hastalarda doz eskalasyonunun olası faydasını TMZ varlığında sorgulamayı amaçladık.

TMZ döneminde total dozun yükseltilmesi, daha çok hipofraksiyone konformal RT ve küçülen tümör volümüne stereotaktik radyocerrahi boost yapılması ile denenmiştir (101-103). Ancak bildiğimiz kadarı ile standart doz RT ile eskale dozu eşzamalı TMZ kullanımı ile birlikte direk olarak karşılaştıran randomize bir çalışma bulunmamaktadır. Bu da randomize çalışma sonuçları gelene kadar retrospektif değerlendirmelerin literatüre yön vermesi bakımından önemli olacağını düşündürmektedir. Bunun sonucu olarak kliniğimizde yapılan çalışmada konvansiyonel RT ve SIB ile 70 Gy uygulanan grup için sırası ile medyan sağkalım (14.9 ay vs 21.9 ay; p:0.451), 1 yıllık sağkalım (%60 vs %68.6) ve 2 yıllık sağkalım (%31.7 vs %34.6) olarak bulunmuş olup rakamsal olarak 70 Gy RT alan grup lehine olsa da istatistiki anlamlılığa ulaşmaması nedeniyle 60 Gy literatürünü destekler nitelikte olup daha yüksek dozlarda TMZ döneminde de doz eskalasyonun sağkalım avantajı sağlamadığını düşündürmektedir.

Literatürde doz eskalasyon çalışmalarında kullanılan toplam doz ve fraksiyon dozlarının farklılık göstermesi çalışmalar arasında güvenilir karşılaştırma yapılmasını zorlaştırmaktadır. Örneğin; Temmuz 2014 de Badiyan ve ark. tarafından raporlanan benzer bir çalışmada eşzamanlı TMZ ile birlikte standart 60 Gy RT alan hastalarla >60 Gy alan hastalar retrospektif olarak karşılaştırılmıştır. 2000-2012 yılları arasında standart doz RT alan 81 hasta ile >60 Gy RT alan 128 yetişkin (<70 yaş) GBM hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Yüksek doz RT hesaplaması için BED hesaplamalarında 2Gy/fr dan GBM için  $\alpha/\beta$  oranı 5.6 olarak kabul edilmiş ve yüksek doz RT alan hastalar için 2 Gy e göre medyan BED değeri 64 Gy (61-76 Gy) olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda verilerin RT dozlarının BED hesaplarında 60 Gy konvansiyonel RT alan grup için  $\alpha/\beta$  oranı 5.6'ya göre 81.4 Gy ve 70 Gy SIB uygulanan grup için 99.1 Gy olarak hesaplanmıştır. SIB uygulanan gruptaki 99.1 Gy'lik doz 2 Gy eşdeğeri doz olarak hesaplandığında 73 Gy'e karşılık gelmekte olup Badiyan ve arkadaşlarının 64 Gy'lik medyan değerinden daha yüksektir.

Badiyan ve arkadaşlarının yüksek doz grubu için verdiği 1 ve 2 yıllık GS oranları sırası ile %81 ve %36 olarak bildirilmiş olup bu oranlar güncel çalışmamızdaki medyan %68.6 ve %34.6 değerleri ile benzerdir. Bu iki çalışma tüm farklılıklarına rağmen birlikte değerlendirildiğinde TMZ döneminde de 60 Gy'in üzerine çıkılmasının sağkalım avantajı sağlamadığı düşüncesini vermektedir.

Çalışmamızın tüm hasta grubu için yapılan univaryan analizlerinde literatür geneli ile uyumlu olarak 50 yaş altında olmak, iyi performans (KPS 90-100) olması,

GTR yapılmış olması ve RPA değeri 3-4 olması istatistiksel olarak sağkalım avantajı lehine bulunmuş ancak yalnızca rezeksiyon durumu (p:0.024) ve RPA skoru (p:0.024) multivaryan analizlerde anlamlılığını koruyabilmiştir. Yine Badiyan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmanın multivaryan analizlerinde literatür ile uyumlu olarak genç yaş (p<0.0001), GTR/NTR (p<0.0001) ve KPS skoru  $\geq 80$  (p=0.001) olmak üzere sağkalım avantajı ile ilişkili bulunmuştur (105). Genç yaş ve rezeksiyon durumu açısından anlamlılık benzer olmakla beraber hastaların KPS skorlarına göre gruplanmasında çalışmamızda görece homojen olan 90-100 vs 70-80 iken Badiyan'ın 60 ve üzerindeki hastaları almış olmasının bu istatistiksel farklılık ile ilgili olduğu düşünülebilmektedir. Bu bulgular birbirleriyle uyumlu olduğu kadar genel olarak 60 Gy literatürü ile de uyumludur.

**Tablo –7: Univaryan Analizlerin Gruplara Göre Karşılaştırılması**

| Faktör                                       | p değeri |         |               |
|--|----------|---------|---------------|
|  | Tüm Grup | SIB     | Konvansiyonel |
| Yaş (<50 vs $\geq 50$ )                      | p:0.001  | p:0.220 | p:0.001       |
| Cinsiyet (Erkek vs Kadın)                    | p:0.997  | p:0.080 | p:0.393       |
| Maksimum tümör boyutu (<5 cm vs $\geq 5$ cm) | p:0.398  | p:0.507 | p:0.224       |
| KPS (90-100 vs 70-80)                        | p:0.033  | p:0.609 | p:0.021       |
| Cerrahi (GTR vs STR/BX)                      | p:0.043  | p:0.542 | p:0.05        |
| Semptom süresi ( $\leq 3$ ay vs $> 3$ ay)    | p:0.698  | p:0.298 | p:0.487       |
| RPA (3-4 vs 5-6)                             | p<0.0001 | p:0.290 | p<0.0001      |
| RT (60 Gy konvansiyonel vs 70 Gy SIB)        | p:0.451  | -       | -             |

**Tablo-8: Multivaryan Analizlerin Gruplara Göre Karşılaştırılması**

| Faktör                  | Tüm Grup (p) | Konvansiyonel (p) |
|-------------------------|--------------|-------------------|
| Yaş (<50 vs ≥50)        | p:0.095      | p:0.088           |
| KPS (70-80 vs 90-100)   | p:0.659      | p:0.803           |
| Cerrahi (GTR vs STR/BX) | p:0.024      | p:0.019           |
| RPA (3-4 vs 5-6)        | p:0.024      | p:0.014           |
| SIB                     | p:0.110      | -                 |

Çalışmamızda elde edilen ilginç bir bulgu konvansiyonel grupta sağkalım ile ilişkili prognostik faktörler olarak 50 yaş altı, iyi performans (KPS 90-100), GTR rezeksiyon ve RPA değeri 3-4 olması ayırt edilebilirken yüksek doz grubunda hiçbir faktörün anlamlılığa ulaşamamış olduğunu görmemizdir. Her ne kadar eldeki veriler ile bu durumu herhangi bir nedene bağlamak mümkün olmasa da görece homojen ve hasta sayısı az bir grup olması olası bir faktör olabilir. Öte yandan zayıf bir ihtimal de olsa hipotetik olarak yüksek dozun bu faktörlerin anlamlılığa ulaşmasını önlemiş olacağı da göz önünde bulundurulmalıdır. Bunu destekler en önemli bulgumuz multivaryan analizlerde yüksek doz grubunun 60 Gy'e göre trend halinde uzun GS'ye sahip olması (21.9 ay vs 14.9; p:0.11) gösterilebilir. Ancak ispatı için ek çalışmalara ihtiyacı vardır.

Son olarak yapmış olduğumuz çalışma, TMZ döneminde, homojen dağılmış iki grup arasında, tedavi kolunda tüm hastaların aynı protokol ile tedavi edildiği bir doz eskalasyonu çalışması olması nedeni ile önem arz etmektedir. Ancak, çalışmamızın birtakım eksiklikleri de bulunmaktadır. Öncelikle her tek merkezli retrospektif çalışmada olduğu gibi sonuçlarımızı etkileyebilecek öngörülemeyen faktörler sonuçlarımızın güvenilirliğini azaltmaktadır. Ayrıca TMZ döneminde 60 Gy üzerinde doz eskalasyon çalışmalarının özellikle GTR olan ve MGMT mutasyonu bulunan hastalarda faydalı olabileceğine dair yeniden bir ilgi uyandırdığı dönemde hastanemizin imkanları nedeni ile tüm hastaların MGMT mutasyon durumlarının bilinmemesi ve buna ikincil olarak doz eskalasyonundan fayda görebilecek olası bir veya birden fazla alt grupların analizinin yapılamamış olması çalışmamızın önemli eksiklikleridir (104)

## 6.SONUÇ

Çalışmamızın retrospektif analizlerinde yeni teknolojiler ile daha yüksek doz RT'nin konvansiyonel RT'ye üstünlüğü gösterilmemiş olsa da, 60 Gy alan gruptaki 14 aylık medyan sağkalım değerlerine karşılık SIB grubundaki 24 aylık medyan sağkalım trendi (p:0.11) ümit vadeder ve daha yüksek hasta sayılı gruplar ile randomize çalışmaları telkin eder niteliktedir.

## 7. REFERANSLAR

1. Ostrom QT, Gittleman H, Farah P, Ondracek A, Chen Y, Wolinsky Y, et al. CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010. *Neuro-oncology*. 2013;15 Suppl 2:ii1-56.
2. Rosell R, de Las Penas R, Balana C, Santarpia M, Salazar F, de Aguirre I, et al. Translational research in glioblastoma multiforme: molecular criteria for patient selection. *Future oncology*. 2008;4(2):219-28.
3. Bruner JM. Neuropathology of malignant gliomas. *Seminars in oncology*. 1994;21(2):126-38.
4. Ammirati M, Vick N, Liao YL, Ciric I, Mikhael M. Effect of the extent of surgical resection on survival and quality of life in patients with supratentorial glioblastomas and anaplastic astrocytomas. *Neurosurgery*. 1987;21(2):201-6.
5. Fine HA. The basis for current treatment recommendations for malignant gliomas. *Journal of neuro-oncology*. 1994;20(2):111-20.
6. Chang CH, Horton J, Schoenfeld D, Salazar O, Perez-Tamayo R, Kramer S, et al. Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. A joint Radiation Therapy Oncology Group and Eastern Cooperative Oncology Group study. *Cancer*. 1983;52(6):997-1007.
7. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *The New England journal of medicine*. 2005;352(10):987-96.
8. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *The lancet oncology*. 2009;10(5):459-66.
9. Stupp R, Roila F, Group EGW. Malignant glioma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2009;20 Suppl 4:126-8.

10. Weller M, van den Bent M, Hopkins K, Tonn JC, Stupp R, Falini A, et al. EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *The lancet oncology*. 2014;15(9):e395-403.
11. Musicco M, Filippini G, Bordo BM, Melotto A, Morello G, Berrino F. Gliomas and occupational exposure to carcinogens: case-control study. *American journal of epidemiology*. 1982;116(5):782-90.
12. Moss AR. Occupational exposure and brain tumors. *Journal of toxicology and environmental health*. 1985;16(5):703-11.
13. McLaughlin JK, Malmer HS, Blot WJ, Malmer BK, Stone BJ, Weiner JA, et al. Occupational risks for intracranial gliomas in Sweden. *Journal of the National Cancer Institute*. 1987;78(2):253-7.
14. Matsuda M, Yasui K, Nagashima K, Mori W. Origin of the medulloblastoma experimentally induced by human polyomavirus JC. *Journal of the National Cancer Institute*. 1987;79(3):585-91.
15. Major EO, Vacante DA, Traub RG, London WT, Sever JL. Owl monkey astrocytoma cells in culture spontaneously produce infectious JC virus which demonstrates altered biological properties. *Journal of virology*. 1987;61(5):1435-41.
16. Hochberg FH, Miller G, Schooley RT, Hirsch MS, Feorino P, Henle W. Central-nervous-system lymphoma related to Epstein-Barr virus. *The New England journal of medicine*. 1983;309(13):745-8.
17. Soussain C, Houillier C, Choquet S, Hoang-Xuan K. [Primary CNS lymphoma--an update]. *Bulletin du cancer*. 2014;101(3):314-24.
18. Annegers JF, Laws ER, Jr., Kurland LT, Grabow JD. Head trauma and subsequent brain tumors. *Neurosurgery*. 1979;4(3):203-6.
19. Malone M, Lumley H, Erdohazi M. Astrocytoma as a second malignancy in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 1986;57(10):1979-85.
20. Sogg RL, Donaldson SS, Yorke CH. Malignant astrocytoma following radiotherapy of a craniopharyngoma. Case report. *Journal of neurosurgery*. 1978;48(4):622-7.
21. Levin VA, Gutin PH, Leibel SA. Neoplasms of the Central Nervous System. In De Vita Jr, *Cancer Principles and Practice of Oncology*: 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott 1993.
22. McDermott MW, Krouwer HG, Asai A, Ito S, Hoshino T, Prados MD. A comparison of CT contrast enhancement and BUDR labeling indices in moderately



and highly anaplastic astrocytomas of the cerebral hemispheres. The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques. 1992;19(1):34-9.

23. Nelson SJ, Huhn S, Vigneron DB, Day MR, Wald LL, Prados M, et al. Volume MRI and MRSI techniques for the quantitation of treatment response in brain tumors: presentation of a detailed case study. Journal of magnetic resonance imaging : JMRI. 1997;7(6):1146-52.

24. Earnest Ft, Kelly PJ, Scheithauer BW, Kall BA, Cascino TL, Ehman RL, et al. Cerebral astrocytomas: histopathologic correlation of MR and CT contrast enhancement with stereotactic biopsy. Radiology. 1988;166(3):823-7.

25. Jenkinson MD, Du Plessis DG, Walker C, Smith TS. Advanced MRI in the management of adult gliomas. British journal of neurosurgery. 2007;21(6):550-61.

26. Hazle JD, Jackson EF, Schomer DF, Leeds NE. Dynamic imaging of intracranial lesions using fast spin-echo imaging: differentiation of brain tumors and treatment effects. Journal of magnetic resonance imaging : JMRI. 1997;7(6):1084-93.

27. Valk PE, Budinger TF, Levin VA, Silver P, Gutin PH, Doyle WK. PET of malignant cerebral tumors after interstitial brachytherapy. Demonstration of metabolic activity and correlation with clinical outcome. Journal of neurosurgery. 1988;69(6):830-8.

28. McKnight TR, von dem Bussche MH, Vigneron DB, Lu Y, Berger MS, McDermott MW, et al. Histopathological validation of a three-dimensional magnetic resonance spectroscopy index as a predictor of tumor presence. Journal of neurosurgery. 2002;97(4):794-802.

29. Jain R, Narang J, Gutierrez J, Schultz LR, Scarpace L, Rosenblum M, et al. Correlation of immunohistologic and perfusion vascular parameters with MR contrast enhancement using image-guided biopsy specimens in gliomas. Academic radiology. 2011;18(8):955-62.

30. Ringel F, Sala F. Intraoperative mapping and monitoring in supratentorial tumor surgery. Journal of neurosurgical sciences. 2015;59(2):129-39.

31. Russel DS, Rubinstein LJ. Pathology of Tumors of the Nervous System 4th Edition Baltimore, Williams and Wilkinc Co,1977.

32. Fulling KH, Garcia DM. Anaplastic Astrocytoma of the Adult Cerebrum. Prognostic Value of Histologic Factors. Cancer. 1983;55:928.

33. Nelson JS, Tsukada Y, Schoenfeld D, Fulling K, Lamarche J, Peress N. Necrosis as a prognostic criterion in malignant supratentorial, astrocytic gliomas. *Cancer*. 1983;52(3):550-4.
34. Burger PC, Vogel FS, Green SB, Strike TA. Glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. Pathologic criteria and prognostic implications. *Cancer*. 1985;56(5):1106-11.
35. Cheng SY, Huang HJ, Nagane M, Ji XD, Wang D, Shih CC, et al. Suppression of glioblastoma angiogenicity and tumorigenicity by inhibition of endogenous expression of vascular endothelial growth factor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1996;93(16):8502-7.
36. Paulus W, Grothe C, Sensenbrenner M, Janet T, Baur I, Graf M, et al. Localization of basic fibroblast growth factor, a mitogen and angiogenic factor, in human brain tumors. *Acta neuropathologica*. 1990;79(4):418-23.
37. Plate KH, Breier G, Weich HA, Risau W. Vascular endothelial growth factor is a potential tumour angiogenesis factor in human gliomas in vivo. *Nature*. 1992;359(6398):845-8.
38. Davis RL, Onda K, Shubuya M, Lamborn K, Hoshino T. Proliferation markers in gliomas: a comparison of BUDR, KI-67, and MIB-1. *Journal of neuro-oncology*. 1995;24(1):9-12.
39. Svien HJ, Mabon RF, et al. Astrocytomas. *Proceedings of the staff meetings Mayo Clinic*. 1949;24(3):54-64.
40. Ringertz N. Grading of gliomas. *Acta pathologica et microbiologica Scandinavica*. 1950;27(1):51-64.
41. Davis RL. Grading of Gliomas: in fields WS, ed. *Primary Brain Tumors. A review of histologic clasification*. New York: Springer-Verlag 1989.
42. Daumas-Duport C, Scheithauer B, O'Fallon J, Kelly P. Grading of astrocytomas. A simple and reproducible method. *Cancer*. 1988;62(10):2152-65.
43. Black PM. Brain tumor. Part 2. *The New England journal of medicine*. 1991;324(22):1555-64.
44. Black PM. Brain tumors. Part 1. *The New England journal of medicine*. 1991;324(21):1471-6.
45. Curran WJ, Jr., Scott CB, Horton J, Nelson JS, Weinstein AS, Fischbach AJ, et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy

Oncology Group malignant glioma trials. *Journal of the National Cancer Institute*. 1993;85(9):704-10.

46. Hukin J, Siffert J, Cohen H, Velasquez L, Zagzag D, Allen J. Leptomeningeal dissemination at diagnosis of pediatric low-grade neuroepithelial tumors. *Neuro-oncology*. 2003;5(3):188-96.

47. Pilkington GJ. Tumour cell migration in the central nervous system. *Brain pathology*. 1994;4(2):157-66.

48. Nelson DF, Nelson JS, Davis DR, Chang CH, Griffin TW, Pajak TF. Survival and prognosis of patients with astrocytoma with atypical or anaplastic features. *Journal of neuro-oncology*. 1985;3(2):99-103.

49. Sheline GE. Radiotherapy for high grade gliomas. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1990;18(4):793-803.

50. Intergroup Radiation Therapy Oncology Group T, Cairncross G, Berkey B, Shaw E, Jenkins R, Scheithauer B, et al. Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(18):2707-14.

51. Fulling KH, Nelson JS. Cerebral astrocytic neoplasms in the adult: contribution of histologic examination to the assessment of prognosis. *Seminars in diagnostic pathology*. 1984;1(2):152-63.

52. Burger PC, Green SB. Patient age, histologic features, and length of survival in patients with glioblastoma multiforme. *Cancer*. 1987;59(9):1617-25.

53. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *The New England journal of medicine*. 2005;352(10):997-1003.

54. Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, Blatt V, Pession A, Tallini G, et al. MGMT promoter methylation status can predict the incidence and outcome of pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy in newly diagnosed glioblastoma patients. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(13):2192-7.

55. Dai Y, Ning X, Han G, Li W. Assessment of the Association between Isocitrate Dehydrogenase 1 Mutation and Mortality Risk of Glioblastoma Patients. *Molecular neurobiology*. 2015.

56. Salazar OM, Rubin P. The spread of glioblastoma multiforme as a determining factor in the radiation treated volume. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 1976;1(7-8):627-37.
57. Cloughesy T, Selch MT, Liao L. *Cancer Treatment* W.B. Saunders Company, Philadelphia 2001.
58. Ciric I, Ammirati M, Vick N, Mikhael M. Supratentorial gliomas: surgical considerations and immediate postoperative results. Gross total resection versus partial resection. *Neurosurgery.* 1987;21(1):21-6.
59. Prados MD, Levin V. Biology and treatment of malignant glioma. *Seminars in oncology.* 2000;27(3 Suppl 6):1-10.
60. Berger MS. Malignant astrocytomas: surgical aspects. *Seminars in oncology.* 1994;21(2):172-85.
61. Kelly PJ, Dumas-Duport C, Kispert DB, Kall BA, Scheithauer BW, Illig JJ. Imaging-based stereotaxic serial biopsies in untreated intracranial glial neoplasms. *Journal of neurosurgery.* 1987;66(6):865-74.
62. Laws ER, Parney IF, Huang W, Anderson F, Morris AM, Asher A, et al. Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project. *Journal of neurosurgery.* 2003;99(3):467-73.
63. Walker MD, Alexander E, Jr., Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS, Jr., Mealey J, Jr., et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *Journal of neurosurgery.* 1978;49(3):333-43.
64. Walker MD, Green SB, Byar DP, Alexander E, Jr., Batzdorf U, Brooks WH, et al. Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *The New England journal of medicine.* 1980;303(23):1323-9.
65. Werner-Wasik M, Scott CB, Nelson DF, Gaspar LE, Murray KJ, Fischbach JA, et al. Final report of a phase I/II trial of hyperfractionated and accelerated hyperfractionated radiation therapy with carmustine for adults with supratentorial malignant gliomas. Radiation Therapy Oncology Group Study 83-02. *Cancer.* 1996;77(8):1535-43.

66. Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet*. 2002;359(9311):1011-8.
67. Schnell O, Krebs B, Wagner E, Romagna A, Beer AJ, Grau SJ, et al. Expression of integrin alphavbeta3 in gliomas correlates with tumor grade and is not restricted to tumor vasculature. *Brain pathology*. 2008;18(3):378-86.
68. Friedman HS, Kerby T, Calvert H. Temozolomide and treatment of malignant glioma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2000;6(7):2585-97.
69. Walker MD, Strike TA, Sheline GE. An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1979;5(10):1725-31.
70. Bleehen NM, Stenning SP. A Medical Research Council trial of two radiotherapy doses in the treatment of grades 3 and 4 astrocytoma. The Medical Research Council Brain Tumour Working Party. *British journal of cancer*. 1991;64(4):769-74.
71. Nelson DF, Diener-West M, Horton J, Chang CH, Schoenfeld D, Nelson JS. Combined modality approach to treatment of malignant gliomas--re-evaluation of RTOG 7401/ECOG 1374 with long-term follow-up: a joint study of the Radiation Therapy Oncology Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. *NCI monographs : a publication of the National Cancer Institute*. 1988(6):279-84.
72. Hochberg FH, Pruitt A. Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma. *Neurology*. 1980;30(9):907-11.
73. Chan JL, Lee SW, Fraass BA, Normolle DP, Greenberg HS, Junck LR, et al. Survival and failure patterns of high-grade gliomas after three-dimensional conformal radiotherapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;20(6):1635-42.
74. Narayana A, Chang J, Thakur S, Huang W, Karimi S, Hou B, et al. Use of MR spectroscopy and functional imaging in the treatment planning of gliomas. *The British journal of radiology*. 2007;80(953):347-54.
75. Narayana A, Yamada J, Berry S, Shah P, Hunt M, Gutin PH, et al. Intensity-modulated radiotherapy in high-grade gliomas: clinical and dosimetric results. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2006;64(3):892-7.

76. MacDonald SM, Ahmad S, Kachris S, Vogds BJ, DeRouen M, Gittleman AE, et al. Intensity modulated radiation therapy versus three-dimensional conformal radiation therapy for the treatment of high grade glioma: a dosimetric comparison. *Journal of applied clinical medical physics / American College of Medical Physics*. 2007;8(2):47-60.
77. Stern A, Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis for *Pneumocystis pneumonia* (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014;10:CD005590.
78. Stupp R, Dietrich PY, Ostermann Kraljevic S, Pica A, Maillard I, Maeder P, et al. Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;20(5):1375-82.
79. Chinot OL, Barrie M, Frauger E, Dufour H, Figarella-Branger D, Palmari J, et al. Phase II study of temozolomide without radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma multiforme in an elderly populations. *Cancer*. 2004;100(10):2208-14.
80. Ferguson M, Rodrigues G, Cao J, Bauman G. Management of high-grade gliomas in the elderly. *Seminars in radiation oncology*. 2014;24(4):279-88.
81. Minniti G, De Sanctis V, Muni R, Filippone F, Bozzao A, Valeriani M, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma in elderly patients. *Journal of neuro-oncology*. 2008;88(1):97-103.
82. Bauman GS, Gaspar LE, Fisher BJ, Halperin EC, Macdonald DR, Cairncross JG. A prospective study of short-course radiotherapy in poor prognosis glioblastoma multiforme. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1994;29(4):835-9.
83. Ford JM, Stenning SP, Boote DJ, Counsell R, Falk SJ, Flavin A, et al. A short fractionation radiotherapy treatment for poor prognosis patients with high grade glioma. *Clinical oncology*. 1997;9(1):20-4.
84. Omuro A, DeAngelis LM. Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review. *Jama*. 2013;310(17):1842-50.
85. Hess KR, Wong ET, Jaeckle KA, Kyritsis AP, Levin VA, Prados MD, et al. Response and progression in recurrent malignant glioma. *Neuro-oncology*. 1999;1(4):282-8.

86. Voelzke WR, Petty WJ, Lesser GJ. Targeting the epidermal growth factor receptor in high-grade astrocytomas. *Current treatment options in oncology*. 2008;9(1):23-31.
87. Chang SM, Theodosopoulos P, Lamborn K, Malec M, Rabbitt J, Page M, et al. Temozolomide in the treatment of recurrent malignant glioma. *Cancer*. 2004;100(3):605-11.
88. Chinot OL, Honore S, Dufour H, Barrie M, Figarella-Branger D, Muracciole X, et al. Safety and efficacy of temozolomide in patients with recurrent anaplastic oligodendrogliomas after standard radiotherapy and chemotherapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(9):2449-55.
89. Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC, Jr., Cairncross JG. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1990;8(7):1277-80.
90. Chakravarti A, Erkinen MG, Nestler U, Stupp R, Mehta M, Aldape K, et al. Temozolomide-mediated radiation enhancement in glioblastoma: a report on underlying mechanisms. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2006;12(15):4738-46.
91. Hoffman WF, Levin VA, Wilson CB. Evaluation of malignant glioma patients during the postirradiation period. *Journal of neurosurgery*. 1979;50(5):624-8.
92. Topkan E, Topuk S, Oymak E, Parlak C, Pehlivan B. Pseudoprogression in patients with glioblastoma multiforme after concurrent radiotherapy and temozolomide. *American journal of clinical oncology*. 2012;35(3):284-9.
93. Sanghera P, Perry J, Sahgal A, Symons S, Aviv R, Morrison M, et al. Pseudoprogression following chemoradiotherapy for glioblastoma multiforme. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques*. 2010;37(1):36-42.
94. Brandsma D, van den Bent MJ. Pseudoprogression and pseudoresponse in the treatment of gliomas. *Current opinion in neurology*. 2009;22(6):633-8.
95. Herholz K, Coope D, Jackson A. Metabolic and molecular imaging in neuro-oncology. *Lancet neurology*. 2007;6(8):711-24.
96. Kristiansen K, Hagen S, Kollevold T, Torvik A, Holme I, Nesbakken R, et al. Combined modality therapy of operated astrocytomas grade III and IV. Confirmation of the value of postoperative irradiation and lack of potentiation of bleomycin on

survival time: a prospective multicenter trial of the Scandinavian Glioblastoma Study Group. *Cancer*. 1981;47(4):649-52.

97. Laperriere NJ, Leung PM, McKenzie S, Milosevic M, Wong S, Glen J, et al. Randomized study of brachytherapy in the initial management of patients with malignant astrocytoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1998;41(5):1005-11.

98. Monjazeb AM, Ayala D, Jensen C, Case LD, Bourland JD, Ellis TL, et al. A phase I dose escalation study of hypofractionated IMRT field-in-field boost for newly diagnosed glioblastoma multiforme. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012;82(2):743-8.

99. Selker RG, Shapiro WR, Burger P, Blackwood MS, Arena VC, Gilder JC, et al. The Brain Tumor Cooperative Group NIH Trial 87-01: a randomized comparison of surgery, external radiotherapy, and carmustine versus surgery, interstitial radiotherapy boost, external radiation therapy, and carmustine. *Neurosurgery*. 2002;51(2):343-55; discussion 55-7.

100. 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. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2004;60(3):853-60.

101. Ammirati M, Chotai S, Newton H, Lamki T, Wei L, Grecula J. Hypofractionated intensity modulated radiotherapy with temozolomide in newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2014;21(4):633-7.

102. Jastaniyah N, Murtha A, Pervez N, Le D, Roa W, Patel S, et al. Phase I study of hypofractionated intensity modulated radiation therapy with concurrent and adjuvant temozolomide in patients with glioblastoma multiforme. *Radiation oncology*. 2013;8:38.

103. Massacesi M, Ferro M, Cilla S, Balducci M, Deodato F, Macchia G, et al. Accelerated intensity-modulated radiotherapy plus temozolomide in patients with glioblastoma: a phase I dose-escalation study (ISIDE-BT-1). *International journal of clinical oncology*. 2013;18(5):784-91.



104. Nieder C, Mehta MP. Advances in translational research provide a rationale for clinical re-evaluation of high-dose radiotherapy for glioblastoma. *Medical hypotheses*. 2011;76(3):410-3.
105. Badiyan SN, Markovina S, Simpson JR, Robinson CG, DeWees T, Tran DD, et al. Radiation therapy dose escalation for glioblastoma multiforme in the era of temozolomide. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2014;90(4):877-85.