

Yeni Tanı Almış Glioblastoma Hastalarında Temozolomid ile Yapılan Konkomitan Terapi ve Nüks Glioblastoma Olgularında Uygulanan Bevacizumab ve İrinotecan Antianjiyojenik Kombinasyon Terapisi Etkinliği: 10 Yıllık Tedavi Sonuçları

Effectiveness of Concomitant Therapy with Temozolomide and Adjuvan Radiotherapy in Patients with Newly Diagnosed Glioblastoma and Antiangiogenic Combination Therapy with Bevacizumab and Irinotecan in Patients with Recurrent Glioblastoma: 10-year Results of Treatment

Feyzi Birol SARICA¹, Fatih AYDEMİR², Melih ÇEKİNMEZ², Özgür KARDEŞ¹, Kadir TUFAN¹, Erkan TOPKAN³, Hüseyin MERTSOYLU⁴, Hüseyin Cem ÖNAL³, Fazilet KAYASELÇUK⁵, Özlem YALÇIN ALKAN⁶, Naime TOKMAK ALTINKAYA⁶, Berna AKKUŞ YILDIRIM³, Mehmet Nur ALTINÖRS¹

¹Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

²Bursa Medical Park Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Bölümü, Bursa, Türkiye

³Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

⁴Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

⁵Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

⁶Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

ÖZ

AMAÇ: Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi, Nöroşirürji Kliniği'nde, ilk cerrahi tedavi sonrası glioblastoma (GBM) tanısı konulmuş hastalarda uygulanan tedavi protokollerinin etkinliğini analiz etmek.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Ocak 2004 ile Aralık 2013 tarihleri arasında GBM tanısı ile tedavi edilen toplam 80 hasta retrospektif olarak incelendi. Hayatını kaybeden 68 GBM tanılı hastanın median yaşam süresi hesaplandı ve yaşam süresine etki eden prognostik faktörler tek değişkenli ve çok değişkenli istatistiksel analiz yöntemleri ile belirlendi.

BULGULAR: Kaybedilen hastalarda median yaşam süresi $7,09 \pm 0,83$ ay olarak tespit edildi. 1 ve 2 yıllık yaşam süresi oranları ise %80,9 ve %19,1 olarak saptandı. Tedavi sonrası 8 hastada tümör bölgesinde nüks gözlemlendi ve re-opere edildiler. Tek değişkenli analiz sonucu; yaş ($p<0,01$), preoperatif Karnofsky Performans Skalası (KPS) skoru ≥ 70 ($p<0,0001$), postoperatif KPS ≥ 70 ($p<0,0001$), cerrahi rezeksiyon şekli ($p<0,0001$), re-operasyon yapılması ($p<0,0001$), Adjuvan Radyoterapi (RT, $p<0,0001$) ve RT ile eşzamanlı Temozolomid (TMZ) kemoterapi protokolü (TMZ ile KonkT, $p<0,0001$) ve tümör nüksü gözlenen hastalarda tedaviye Bevacizumab ve İrinotecan ile yapılan antianjiyojenik kombinasyon terapisinin eklenmesi (AKT, $p<0,0001$); olumlu prognostik faktörler olarak saptandı.



Yazışma adresi: Fatih AYDEMİR

E-posta: md.fatihaydemir@gmail.com

SONUÇ: Yaş, preoperatif ve postoperatif KPS'nin 70 veya daha yüksek olması, re-operasyon ve RT ile eşzamanlı Temozolomid kemoterapi protokolünün yaşam süresini uzatan, bağımsız prognostik faktörler olduğu saptandı.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Bevacizumab, Glioblastoma, Irinotecan, Radyoterapi, Temozolomid

ABSTRACT

AIM: To analyze the efficacy of treatment protocols in patients with newly diagnosed glioblastoma (GBM) following the first surgery at the Department of Neurosurgery, Adana Teaching and Medical Research Center, Baskent University Faculty of Medicine.

MATERIAL and METHODS: A total of 80 patients who were treated with a diagnosis of GBM between January 2004 and December 2013 were analyzed retrospectively. The median survival time of the 68 patients who died were calculated and prognostic factors affecting survival were determined following univariate and multivariate statistical analysis.

RESULTS: Median survival time of the patients who died was detected as 7.09 ± 0.83 months. 1 and 2-year survival rates were 80.9% and 19.1%, respectively. Post-treatment tumor recurrence was observed in 8 patients and they were reoperated. According to univariate analysis, age ($p < 0.01$), preoperative Karnofsky Performance Scale (KPS) score ≥ 70 ($p < 0.0001$), postoperative KPS score ≥ 70 ($p < 0.0001$), type of surgical resection ($p < 0.0001$), reoperation ($p < 0.0001$), adjuvant radiotherapy (RT) ($p < 0.0001$), concurrent Temozolomide with RT protocol ($p < 0.0001$) and adding antiangiogenic combination therapy of Bevacizumab and Irinotecan to the patients with recurrence of tumor ($p < 0.0001$) were found to be positive prognostic factors.

CONCLUSION: Age, preoperative and postoperative KPS equal or greater than 70, re-operation and concurrent Temozolomide with the RT protocol were identified as independent prognostic factors for prolonged survival rate.

KEYWORDS: Bevacizumab, Glioblastoma, Irinotecan, Radiotherapy, Temozolomide

■ GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü tarafından; evre-IV glioma olarak sınıflandırılan glioblastoma (GBM), oldukça invaziv karakter gösteren bir beyin tümürüdür. GBM görülme insidansı 3.19 olgu/100.000/yıl olarak bildirilmiştir (3). Çocuklarda nadir gözlenen ve orta yaşlarda görülme insidansı artan GBM, özellikle yaşlılarda gözlenmektedir (8). Günümüzde diğer bazı kanser türlerinin başarıyla tedavi edilebilir olma durumları ile karşılaştırıldığında; GBM tanılı hastaların median yaşam süreleri (*mYS*), kabul edilebilir düzeyde değildir. Tüm güncel tedavi yaklaşımlarına rağmen; GBM tanılı hastaların çoğunda *mYS* ancak 12 ay civarındadır (3). GBM tanılı hastaların tedavi seçenekleri arasında; cerrahi, adjuvan radyoterapi (RT) ve kemoterapi (KT) yer almaktadır. Mevcut tedavi protokolleri içinde en iyi sonuç; radikal cerrahi rezeksiyon sonrası Temozolomid (TMZ) ile yapılan konkomitan terapi (KonkT) protokolü uygulanan hastalarda alınmaktadır. 2005 yılından itibaren standart tedavi haline gelmeye başlayan TMZ ile KonkT protokolü ile, hastaların *mYS*'nin 14,6 aya çıktığı gözlenmiştir (22). Nüks GBM tanılı hastalarda ise; standartize edilmiş bir KT protokolü, henüz mevcut değildir (24). Son yıllarda kullanım alanına giren ve *mYS*'ni uzattığı birçok çalışmada gösterilmiş olan antianjiyojenik ajanlar; özellikle nüks GBM tedavisinde ümit verici olarak gözükmemektedir. 2009 yılında, ABD'de hızlandırılmış Food and Drug Administration (FDA) onayı alıp, nüks GBM olgularında kullanılan ilk antianjiyojenik ajan, Bevacizumab (BEV) olmuştur. Bevacizumab ve Irinotecan (IRN) ile yapılan Antianjiyojenik Kombinasyon Terapi (AKT) protokolü uygulanan nüks GBM tanılı hastalarda; 6-aylık progresyonsuz sağkalım (PS) oranı %50 olarak bildirilmiştir (6).

■ YÖNTEM ve GEREÇLER

Çalışma Şekli

Olgu-kontrol çalışması şeklinde dizayn edilmiş olan bu çalışmada, Ocak 2004 ile Aralık 2013 yılları arasında, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi, Nöroşirürji Kliniği'nde, supratentorial yerleşim gösteren ve ilk cerrahi tedavi sonrası GBM tanısı alan 80 hasta, retrospektif olarak hasta dosyaları incelenerek değerlendirildi. Bu çalışma, Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylanmış (Proje No: KA14/209) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir. Hasta izlem süresi; en az 3 gün iken, en fazla 39 ay olarak bulundu (ortalama; $6,96 \pm 6,78$ ay). Olguların 44'ü erkek ve 36'sı kadındı. Erkek/kadın oranı: 1,22 idi. Hastaların yaşı 16 ila 81 arasında değişmekte idi (ortalama; $60,3 \pm 12,4$). Hastalara ait spesifik özellikler Tablo I'de ve tümörlere ait karakteristik özellikler ise Tablo II'de gösterilmiştir.

Cerrahi Tedavi

Klinik ve radyolojik bulgularla teşhis edilmiş tümörü bulunan 80 hastada, tümöre yönelik toplam 90 ameliyat yapıldı. 56 gross-total ve 34 subtotal rezeksiyon yapıldığı görüldü. Yaşlı, nörolojik durumu kötü ve radyolojik görünümü malign tümörü düşündüren hastalarda; çoğunlukla daha agresif cerrahi girişimler tercih edilmiştir. Ameliyatların 64'ünde hastaların preoperatif Karnofski Performans Statüsü (KPS) değeri ≥ 70 iken, 26 ameliyatta ise preoperatif KPS değeri < 70 olduğu saptandı. Ameliyatların 68'inde hastaların postoperatif KPS değeri ≥ 70 iken 22 ameliyatta ise postoperatif KPS değeri < 70 idi. Postoperatif dönemde gelişen komplikasyonlara yönelik, 3 (%3,3) olguda ek cerrahi girişim uygulanmıştır. Loj içi kanama saptanan 1 hastaya hematoma boşaltılması, otore

saptanan 1 hastaya kapalı sistem eksternal lomber drenaj seti yerleştirilmesi ve bifrontal basınçlı pnömosefali saptanan 1 hastaya yatak-başı frontal burr-hole kraniotomi yapılarak kapalı sistem subdural drenaj seti yerleştirilmiştir (Tablo III).

Tablo I: Hastalara ait Spesifik Özellikler

Klinik Özellikler	Hasta sayısı (n= 80)	%
Başvuru semptomları		
Baş ağrısı	42	52,5
Ekstremitelerde güçsüzlük	35	43,75
Bilinç düzeyi değişiklikleri	29	36,25
Bulantı ve kusma	24	30
Konuşma bozukluğu	22	27,5
Epileptik nöbet	20	25
Ataksi	14	17,5
Vertigo	11	13,75
Duyu değişiklikleri	6	7,5
Üriner inkontinans	4	5
Görme bozuklukları	3	3,75
Semptom süreleri		
<1 ay	39	48,75
1-3 ay	35	43,75
>3 ay	6	7,5
Nörolojik muayene bulguları		
Parezi	43	53,75
Bilinç düzeyi bozuklukları	24	30
Derin tendon reflekslerinde artış	15	18,75
Patolojik refleksler	13	16,25
Fundus anomalileri	12	15
Disfazi, afazi	12	15
Hipoestezi	11	13,75
Normal	18	22,5
Fasiyal sinir parezisi	9	11,25
Görme kaybı	3	3,75
Frontal ataksi	3	3,75
Anizokori	2	2,5
Dizartri	2	2,5
Abdusens sinir parezisi	1	1,25

Temozolomid ile Yapılan Konkomitant Terapi Protokolü

66 (%82,5) hastaya postoperatif dönemde, 6-18 MV enerjili lineer hızlandırıcılar kullanılarak 3-boyutlu konformal radyoterapi (3D-CRT) uygulanmıştır. Tedavi planlama aşamasında ve tedavi sırasında; hastalar termoplastik maskelerle immobilize edilmiştir. Her hastaya RT öncesi kontrastlı 2,5 mm kesit aralıklı tedavi planlama bilgisayarlı tomografi (BT)'si çekilmiştir. Planlama sırasında hedef volümler ve riskli organlar konturlanarak 3-boyutlu görüntü elde edilmiştir. Tedavi volümleri, geniş alan; preoperatif çekilen T2 ağırlıklı manyetik rezonans görüntülerinde (MRG) görülen ödeme 2,5 cm emniyet sınırı verilerek oluşturulurken, lokalize alan da T1 ağırlıklı MRG'de kontrast tutan lezyona 1,5-2 cm emniyet sınırı verilerek oluşturulmuştur. 3D-CRT'de hedeflenen şekilde tümöre yüksek doz, kritik organlara da düşük doz verilecek şekilde planlama yapıldı. Toplam 60 Gy RT dozu; geniş alana (PTV 1) 40 Gy ve lokalize alana (PTV 2) 20 Gy boost olacak şekilde, günlük 2 Gy dozlarla, haftanın 5 günü uygulanmıştır.

Tablo II: Tümörlere ait Spesifik Özellikler

Tanı Özellikleri ve Tedavi Şekilleri	Hasta sayısı (n= 80)	%
Başvuruda kullanılan radyolojik yöntemler		
MRG	58	72,5
BT ile MRG	14	17,5
MRG ile MRS	8	10
Tümör lokalizasyonu		
Multipl lob	22	27,5
Frontal lob	21	26,25
Temporal lob	17	21,25
Parietal lob	16	20
Oksipital lob	4	5
Tümör lateralizasyonu		
Sağ	42	52,5
Sol	38	47,5
RT, KT ve Antianjiyojenik tedavi protokolleri		
TMZ ile yapılan KonkT (total)	49	61,25
Sadece TMZ ile yapılan KonkT protokolü	41	51,25
TMZ ile yapılan KonkT + AKT protokolü	7	8,75
TMZ ile yapılan KonkT + ek KT protokolü	1	1,25
Sadece RT	17	21,25
Tedavi almayan hastalar	14	17,5

RT alan toplam 66 hastanın 49'una (% 61,2) ise RT ile eş zamanlı TMZ kemoterapi protokolü uygulanmıştır. Bu protokolda; RT ile eş zamanlı TMZ 75 mg/m²/gün dozda, oral olarak, haftanın 7 günü ve tüm RT süresince uygulandı. TMZ; tedavinin 1. günü başlanıp, RT'nin son günü kesilmiş ve toplamda 49 günü geçmeyecek şekilde kullanılmıştır. Hastalara RT tamamlandıktan sonra, ayrıca 6 kür adjuvan TMZ uygulandı. Adjuvan TMZ tedavisine ise; 150 mg/m²/gün dozda (28 günde bir, 5 gün verilecek şekilde) başlandı ve evre-III üzeri hematolojik toksisite gözlenmeyen hastalarda TMZ dozu 200 mg/m²/gün (28 günde bir, 5 gün verilecek şekilde) olacak şekilde artırılarak uygulandı. RT uygulama aşamasında, görülebilecek ödemi azaltmak amacıyla tedavi boyunca tüm hastalara glukokortikoid tedavi (4-16 mg deksametazon, peroral) kullanıldı (Tablo II).

Hasta Takipleri

Tedavi sonrası ilk radyolojik kontrol 1,5 ay sonra yapıldı. Daha sonra GBM tanılı hastalarda görülebilecek progresyonun araştırılması için, ayda bir nörolojik ve 2 ayda bir radyolojik kontrol yapılmıştır. Nörolojik progresyon saptanan hastalarda ise; MRG ve gerektiğinde MR Spektroskopi (MRS) incelemesi yapılarak radyolojik korelasyon araştırıldı.

Tümör Progresyonu ve/veya Nüksünde Tedavi Protokolleri

Analizi yapılan tüm hastaların Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans skoru ≤ 2 idi. Beklenen yaşam süresi 12 haftadan daha uzundu. Hepatik, adrenal, hematolojik laboratuvar testleri yeteriydi. Birinci basamakta TMZ kullanımı sonrası progresyon gelişen hastalara Bevacizumab (10 mg/kg) ve İrinotecan verildi. İrinotecan dozu hastanın enzim indükleyici antiepileptik ilaçları alıp almamasına göre düzenlendi. (Enzim indükleyici antiepileptik ilaçları kullanan hastalarda 340mg/m² ve bu ilaçları kullanmayanlarda ise 125 mg/m²). Tedaviye progresyona kadar ya da kabul edilemeyen toksisite gelişene kadar devam edildi. Sadece bir hastaya Cisplatin 20 mg/m² (5 gün), Etoposid 125 mg/m² (3 gün), Ifosfamide 1 gr/m² (5 gün) tedavisi, ikinci basamak kemoterapi olarak uygulandı.

TMZ ile KonkT protokolü uygulandıktan sonra tümör progresyonuna bağlı 14 (%17,5) hastada nüks gözlemlendi. GBM tanılı hastalarda nüks etme süresi ortalaması 12,8 \pm 9,8 ay idi. Tümör progresyonu gözlenen; 6 hastaya sadece reoperasyon, 2 hastaya reoperasyon ardından AKT protokolü, 5 hastaya reoperasyon yapılmadan AKT protokolü ve 16 yaşında 1 hastaya ise ek olarak Cisplatin, Etoposid ve Ifosfamid ile yapılan kemoterapi protokolünün uygulandığı saptanmıştır. Nüks gözlenen 5 hasta halen yaşamaktadır (Tablo II, IV).

İstatistik Yöntemler

80 hastanın izlemleri yapılmış ve *mYS* hesaplanmasında değerlendirme noktası olarak, hastalığa bağlı ölüm seçildi. İzlemden düşen hastalar ise son durumlarının ne olduğuna bakılmaksızın izlem yapıldıkları son tarihe göre değerlendirmeye alındılar. Çalışmamızda; *mYS*'ne etki eden prognostik faktörler, opere edilerek kaybedilen hastalar üzerinde istatistiksel analiz yapılarak araştırıldı. İstatistiksel hesaplamalar için yaygın olarak kullanılan ve bulunabilen SPSS for Windows; version 15,0 (SPSS, Inc. Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Tüm hastalar

Tablo III: Tedavi Şekilleri ve Cerrahi Komplikasyonların Özellikleri

Tedavi Şekilleri ve Cerrahi Komplikasyonlar	Ameliyat sayısı (n=90)	%
Tümörün preoperatif radyolojik görünümü		
Miks	55	61,1
Solid	30	33,3
Kistik	5	5,6
Preoperatif KPS		
≥ 70	64	71,1
< 70	26	28,9
Tümör rezeksiyon şekilleri		
Gross-total	56	62,2
Subtotal	34	37,8
Postoperatif KPS		
≥ 70	68	75,6
< 70	22	24,4
Postoperatif komplikasyonlar		
KPS değerinde hafif gerileme	9	10
KPS değerinde ağır gerileme	3	3,3
Serebral herniasyon	3	3,3
Loj içi kanama	1	1,1
BOS kaçağı - Otore	1	1,1
Bifrontal basınçlı pnömosefali	1	1,1

Tablo IV: Tümörlerin Nüks Zamanları ve Re-Operasyon Sayıları

1. ve 2. ameliyat arası geçen süre (ay)	2. ve 3. ameliyat arası geçen süre (ay)	Yaşam süresi (ay)
2		9
12		19
4	12	19
12	4	20
4		9
28		39
26		Yaşıyor
15		Yaşıyor

için *mYS*, Kaplan Meier metodu kullanılarak elde edildi. Her bir değişkenin yaşam süresi üzerine olan olası etkisi log-rank testi ile değerlendirildi. Univariate analizde anlamlı bulunan faktörler, multivariate analize tabi tutuldu. Multivariate analiz için, basamaklı Cox regresyon analizi uygulandı. Nümerik değişkenler için ANOVA, nominal ve ordinal değişkenler için Pearson χ^2 testi kullanılarak hesaplama yapıldı. *p* değeri 0,05'den düşük değerler, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

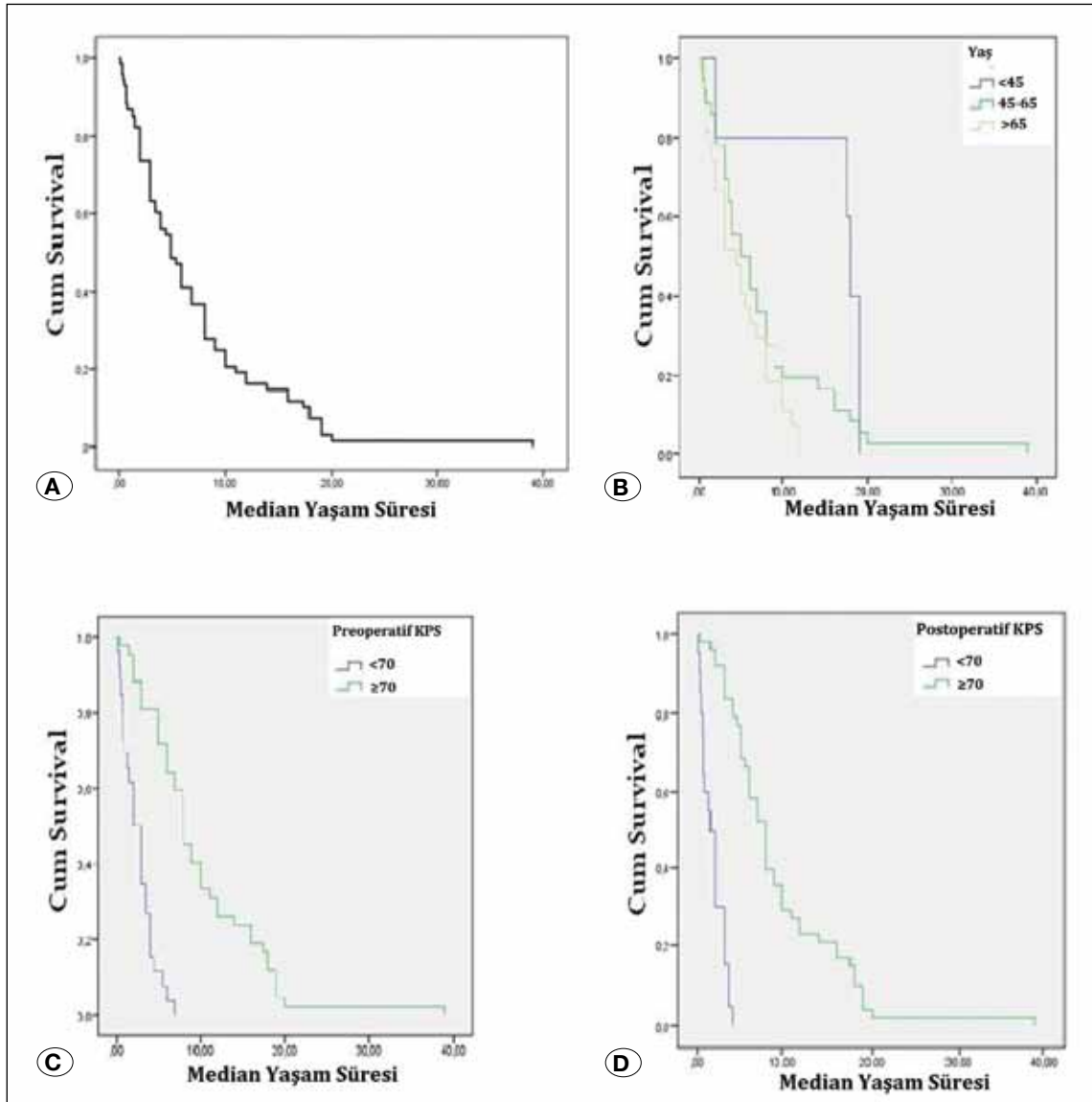
■ BULGULAR

Çalışmanın başlatıldığı tarihte, 80 hastanın 12'si halen yaşamakta idi. Kaybedilen 68 hastaya toplam 76 cerrahi tedavi uygulanmıştı. Bu çalışmada; kaybedilen hastaların spesifik özellikleri temel alınarak; *mYS* hesaplandı ve istatistiksel analiz metodları kullanılarak *mYS*'ne katkısı bulunan prognostik faktörler belirlendi (Tablo V, VI). *mYS* ortalama $7,09 \pm 0,83$ ay

olarak tespit edildi. 1 ve 2 yıllık yaşam süresi oranları; sırasıyla % 80,9 ve % 19,1 olarak bulundu (Şekil 1A).

Hastalara Ait Spesifik Bulgular

Cinsiyete göre hastaların *mYS*'leri incelendiğinde; 34 erkek hasta için 6,5 ay ve 34 kadın hasta için 7,7 ay olarak tespit edildi. 17-45 yaş arası 5 hasta için *mYS* 15,1 ay, 46-65 yaş arası 36 hasta için 7,6 ay ve 65 yaş üzeri 27 hasta için ise 4,9 ay bulundu. 15 günden önce tanı konulan 23 hastada median yaşam süresi 5,3 ay, 15 gün ile 2 ay arasında tanı konulan 31 hastada 8,8 ay iken 2 ay üzeri tanı konulan 14 hastada ise 6,4 ay olarak tespit edildi. Hastaların preoperatif dönemde alınan KPS değerlerine göre *mYS*'leri; preoperatif KPS değeri <70 olan 26 hastada (toplam 26 ameliyat, %34,2) 2,6 ay ve KPS ≥ 70 olan 42 hastada (toplam 50 ameliyat, %65,8) 9,9 ay olarak tespit edildi. Hastaların postoperatif dönemde alınan KPS değerlerine göre *mYS*'leri ise; postoperatif



Şekil 1:

A) Kaybedilen hastaların median yaşam süresi grafiği. **B)** Hasta yaşı ve sağkalım eğrisi (ay). **C)** Hastaların Preoperatif KPS değerleri ve sağkalım eğrisi (ay). **D)** Hastaların Postoperatif KPS değerleri ve sağkalım eğrisi (ay).

Tablo V: Median Yaşam Süresine Etki Eden Faktörler; Tek Değişkenli Analiz Sonuçları

Değişken	Karşılaştırılan gruplar	n (68)	Median yaşam süresi (ay)			p
Cinsiyet	Erkek	34	6,49	±	0,98	0,469
	Kadın	34	7,70	±	1,34	
Yaş	<45	5	15,10	±	3,29	0,006
	46-65	36	7,60	±	1,28	
	>65	27	4,93	±	0,74	
Semptom süresi	<15 gün	23	5,28	±	1,12	0,704
	15 gün - 2 ay	31	8,76	±	1,46	
	> 2 ay	14	6,38	±	1,30	
Tümör lokalizasyonu	Frontal lob	17	7,52	±	1,40	0,785
	Parietal lob	13	6,05	±	1,27	
	Temporal lob	16	8,13	±	1,68	
	Oksipital lob	2	2,17	±	1,83	
	Multipl lob	20	7,07	±	2,02	
Tümör lateralizasyonu	Sol	32	6,97	±	0,94	0,889
	Sağ	36	7,20	±	1,33	
En geniş tümör çapı	<3 cm	6	11,83	±	2,48	0,087
	3-5 cm	38	5,75	±	0,73	
	>5 cm	24	8,04	±	1,88	
Subfalksian herniasyon	<1 cm	39	7,04	±	0,85	0,093
	1-2 cm	17	4,85	±	1,15	
	>2 cm	12	10,43	±	3,32	
Preoperatif radyolojik tümör görünümü	Solid	22	5,70	±	0,74	0,317
	Kistik	5	10,60	±	2,65	
	Miks	41	7,41	±	1,26	
Preoperatif KPS	<70	26	2,58	±	0,37	0,000004
	≥70	42	9,89	±	1,12	
Cerrahi rezeksiyon şekli	Gross-total	37	10,44	±	1,22	0,000002
	Subtotal	31	3,10	±	0,47	
Postoperatif KPS	<70	20	1,75	±	0,28	0,000009
	≥70	48	9,32	±	1,00	
Ameliyat sayısı	Tek	62	5,92	±	0,64	0,000001
	Multipl	6	19,17	±	4,48	
RT ve KT protokolleri	TMZ ile yapılan KonkT (total)	37	9,55	±	1,26	0,000159
	Sadece RT	17	6,71	±	0,93	
	Tedavi almayan hastalar	14	1,07	±	0,25	
RT, KT ve Antianjiyojenik tedavi protokolleri	Sadece TMZ ile yapılan KonkT	33	7,87	±	0,95	0,00000001053
	TMZ ile yapılan KonkT + AKT	3	25,33	±	6,84	
	ConcT with TMZ + KT	1	17,50	±	-	
	Sadece RT	17	6,71	±	0,93	
	Tedavi almayan hastalar	14	1,07	±	0,25	

Tablo VI: Median Yaşam Süresine Etki Eden Faktörler; Çok Değişkenli Analiz Sonuçları

Faktörler	p	HR	% 95 CI	
Yaş	0,010	4,59	1,43	14,71
Preoperatif KPS	0,011	3,11	1,30	7,41
Re-operasyon	0,013	5,18	1,42	18,93
Postoperatif KPS	0,029	3,17	1,12	8,92
TMZ ile yapılan KonkT (total)	0,002	4,63	1,72	12,44

KPS: Karnofsky performans statüsü, **TMZ:** Temozolomid, **KonkT:** Konkomitant terapi.

KPS değeri <70 olan 20 hastada (toplam 20 ameliyat, %26,3) 1,7 ay iken KPS ≥70 olan 48 hastada (toplam 56 ameliyat, %73,6) 9,3 ay idi (Tablo V).

Tümöre Ait Spesifik Bulgular

Tümör lokalizasyonuna göre hastaların *mYS*'leri; frontal lob yerleşimli tümöre sahip 17 hastada 7,5 ay, temporal lob yerleşimli 16 hastada 8,1 ay, parietal lob yerleşimli 13 hastada 6,05 ay iken multipl lob yerleşimli 20 hastada ise 7.1 ay olarak saptandı. Sol hemisfer yerleşimli 32 hastada *mYS* 6,9 ay ve sağ hemisfer yerleşimli 36 hastada ise 7,2 ay idi. En geniş tümör çapına göre hastaların *mYS* 'leri; tümör çapı <3 cm olan 6 hastada 11,8 ay, tümör çapı 3-5 cm arasında olan 38 hastada 5,7 ay ve tümör çapı >5 cm olan 24 hastada ise 8 ay olarak tespit edildi. Subfalksian herniasyon derecesine göre hastaların *mYS*'leri ise; subfalksian herniasyon <1 cm olan 39 hastada 7 ay, 1-2 cm arasında olan 17 hastada 4,8 ay ve >2 cm olan 12 hastada ise 10,4 ay olarak tespit edildi. Tümörün preoperatif dönem radyolojik görünümüne göre hastaların *mYS*'leri; solid yapılı tümöre sahip 22 hastada 5,7 ay, kistik yapılı tümöre sahip 5 hastada 10,6 ay ve miks yapılı tümöre sahip 41 hastada ise 7,4 ay idi (Tablo V).

Standart Tedavi Sonuçları

Cerrahi tedavide uygulanan tümör rezeksiyon şekline göre hastaların *mYS* incelenmesinde; subtotal tümör rezeksiyonu yapılan 31 hastada (toplam 31 ameliyat, %40,8) 3,1 ay, gross total tümör rezeksiyonu yapılan 37 hastada (toplam 45 ameliyat, %59,2) 10,4 ay olarak tespit edildi. Postoperatif dönemde adjuvan tedavi protokolü almayan 14 (%20,6) hastada *mYS* 1,1 ay, sadece RT alan 17 (%25) hastada 6,7 ay iken sadece standart TMZ ile KonkT protokolü alan 33 (%48,5) hastada *mYS* 7,9 ay olarak tespit edildi (Tablo V).

Nüks Tümörlerde Tedavi Sonuçları

TMZ ile KonkT protokolü uygulandıktan sonra tümör progresyonuna bağlı 9 (% 13,2) hastada nüks gözlemlendi. Tümör progresyonu gözlenen; 5 hastaya sadece reoperasyon, 1 hastaya reoperasyona ek olarak AKT protokolü, 2 hastaya reoperasyon yapılmadan AKT protokolü ve 16 yaşında olan 1 hastaya ise Cisplatin, Etoposide ve İfosfamid ile yapılan ek kemoterapi protokolü uygulandığı saptanmıştır.

Reoperasyon uygulanan 6 (%8,8) hastaya toplam 14 ameliyat yapılmış olup *mYS* 19,2 ay idi. Reopere edilmeyen 62

(%91,2) hastanın ise *mYS* 5,9 ay olarak gözlenmiştir. Ek olarak AKT protokolü uygulanan hasta grubu incelendiğinde; tümör progresyonu esnasında toplam 3 (%4,4) hastaya AKT protokolü uygulanmış olup *mYS* 25,3 ay idi: Reoperasyon ardından AKT protokolü uygulanan 1 hastanın *mYS* 39 ay ve reoperasyon yapılmadan AKT protokolü uygulanan 2 hastanın yaşam süreleri ise 19 ay ve 18 ay olarak tespit edildi. Tümör progresyonu sırasında Cisplatin, Etoposide ve İfosfamid ile ek kemoterapi uygulanan 1 (%1,5) hastanın ise yaşam süresi 17,5 ay idi.

Total olarak TMZ ile KonkT alan toplam hasta sayısı (sadece standart TMZ ile KonkT uygulanan hasta grubu + standart tedavi sonrası AKT uygulanan hasta grubu + standart tedavi sonrası Cisplatin, Etoposide ve İfosfamid ile yapılan ek kemoterapi uygulanan gruptaki hasta sayısı) ise 37 (%54,4) idi ve bu hastaların *mYS* 9,5 ay olduğu tespit edildi (Tablo V).

İstatistiksel Analiz Sonuçları

Yapılan Univariate analiz sonucunda; cinsiyet, başvuru yakınması başlangıcından tanı konulana kadar geçen süre, tümör lokalizasyonu, tümör lateralizasyonu, en geniş tümör çapı, subfalksian herniasyon ve tümörün preoperatif radyolojik görünüm şeklinin prognostik faktör olmadıkları saptanmıştır. Yaş ($p<0,01$) (Şekil 1B), preoperatif KPS ≥70 ($p<0,0001$) (Şekil 1C), postoperatif KPS ≥70 ($p<0,0001$) (Şekil 1D), gross-total rezeksiyon ($p<0,0001$) (Şekil 2A), reoperasyon ($p<0,0001$) (Şekil 2B), TMZ ile KonkT yapılan protokolü ($p<0,0001$) (Şekil 2C) ve nüks/progresyon gözlenen olgularda ek olarak uygulanan BEV ve IRN ile yapılan AKT protokolünün ($p<0,0001$) (Şekil 2D), olumlu prognostik faktörler oldukları saptandı (Tablo V).

Univariate analizde anlamlı bulunan faktörler, multivariate analize tabi tutuldu. Multivariate analiz sonucunda; yaş ($p=0,010$, HR=4,59), preoperatif KPS ≥70 ($p=0,011$, HR=3,11), postoperatif KPS ≥70 ($p=0,029$, HR=3,17), reoperasyon ($p=0,013$, HR=5,18) ve TMZ ile KonkT protokolünün ($p=0,002$, HR=4,63) ise; yaşam süresini anlamlı şekilde uzatan, bağımsız prognostik faktörler olarak tespit edildi (Tablo VI).

■ TARTIŞMA

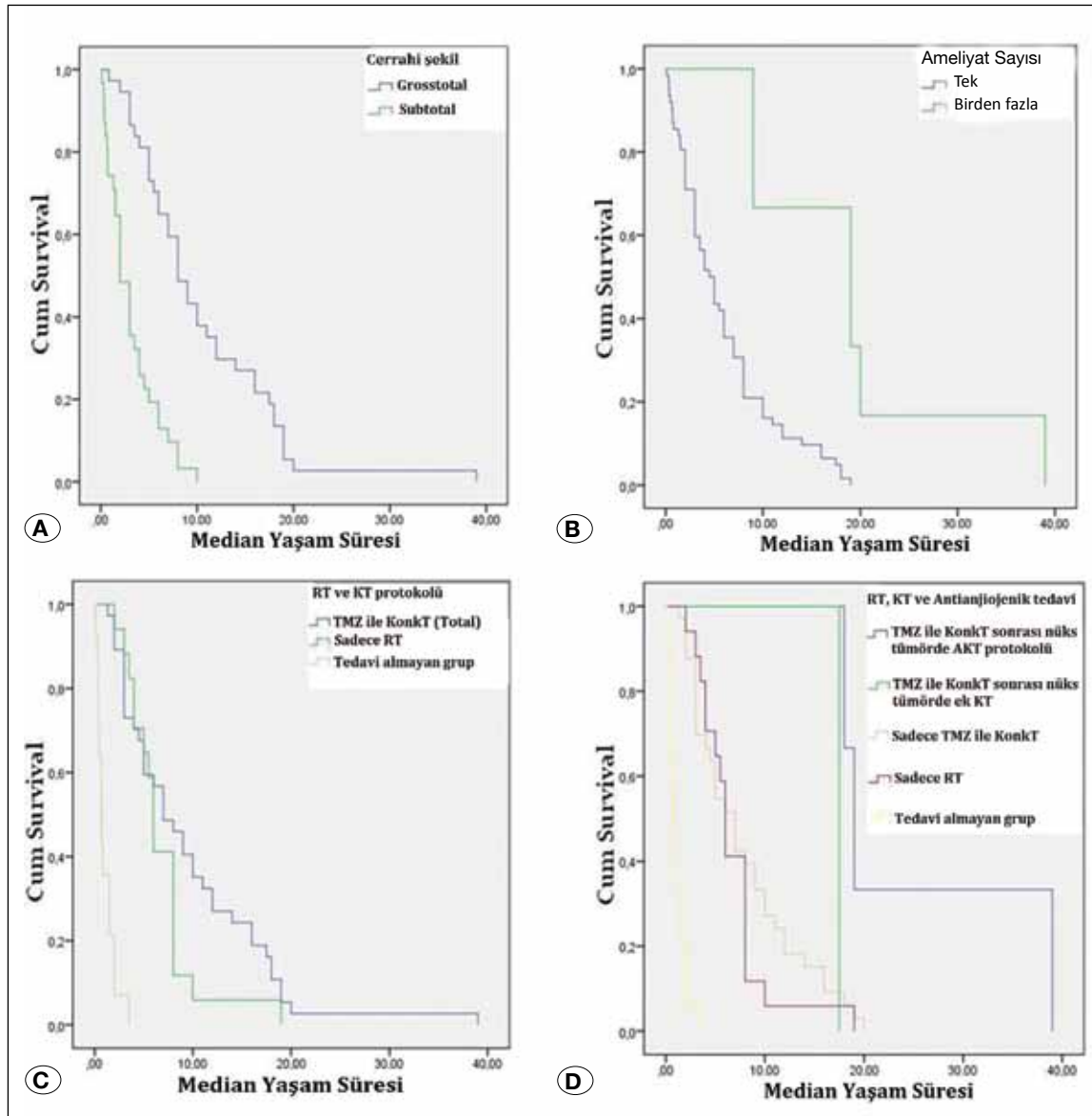
Yeni GBM tanısı konulmuş 80 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği bu çalışmada, 12 hasta halen yaşamakta idi. Kaybedilen 68 hastanın standart tedaviler sonrası *mYS* 7,09 ay olarak tespit edildi. Yaşam süresi üzerine etki eden prognostik

faktörler, gerek prospektif gerekse retrospektif çalışmaların yapıldığı literatür bilgileri taranarak değerlendirilmiştir.

Bir çok çalışmada, yaş arttıkça *mYS*'nin kısaldığı görülmektedir (12). Chang ve ark. malign glioma tanılı hastalarda 18 aylık *mYS*'lerini; 40 yaş altında %60 ve 60 yaş üstünde ise %8 olarak bildirmişlerdir (4). 2006 yılında Schwartzbaum ve ark. tarafından yapılan çalışmada da; ortalama tanı konulma yaşının 64 olduğu ve yaşın önemli bir prognostik faktör olduğu vurgulanmıştır (19). Bizim çalışmamızda ise, 45 yaş altı hastalarda *mYS* 15.1 ay olup diğer yaş gruplarından anlamlı şekilde daha uzundu. 45 yaş altı hastaların; özellikle 65 yaş üstü hastalardan 4.5 kat daha uzun yaşadıklarının gözlemlendiği çalışmamızda; multivariate analiz sonucunda; yaşın bağımsız bir prognostik faktör olduğu saptanmıştır ($p=0,01$). Çalışmamızda erkeklerde *mYS*; kadınlardan 1,2 ay daha uzundu. Yapılan univariate analiz sonucu; cinsiyetin prognostik değer taşımadığı gözlenmiştir ($p=0,469$).

Geniş hasta serileri üzerinde yapılan çalışmalarda, hastalarda nörolojik semptomların bulunması, *mYS* için kötü prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (6,9). Bununla birlikte hastalığın başlangıcından tanı konulana kadar geçen semptom süresinin >4 ay olması ise iyi prognostik faktör olarak raporlanmış ve bu hastalarda tümör büyüme hızının yavaş olduğu belirtilmiştir (17). Bizim çalışmamızda ise; >2 ay olan semptom süresine sahip olan hastaların, 15 gün-2 ay arası semptom süresine sahip hastalardan 2,3 ay daha kısa yaşadıkları saptanmıştır. Yapılan univariate analiz sonucu; semptom süresinin prognostik değer taşımadığı gözlemlendi ($p=0,704$).

Bir çok çalışmada, düşük KPS değerinin prognozu olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir (12). Malign glioma tanılı hastalar üzerine Chang ve ark.'nın yaptığı çalışmada; 18-aylık *mYS*'nin, KPS ≥ 70 olan hastalarda %34 ve KPS <70 olan hastalarda ise %13 olduğu bildirilmiştir (4). Çalışmamızda preoperatif KPS değeri ≥ 70 olan hastaların, KPS değeri <70 olan hastalara göre



Şekil 2:

A) Tümörlerin cerrahi rezeksiyon şekilleri ve sağkalım eğrisi (ay).
B) Tümörlere uygulanan operasyon sayısı ve sağkalım eğrisi (ay).
C) Temozolomid ile yapılan Konkomitan terapi protokolü (total) ve sağkalım eğrisi (ay).
D) Temozolomid ile yapılan Konkomitan terapi protokolüne Bevacizumab ve İrinotecan eklenmesiyle yapılan Antianjiyojenik Kombinasyon terapisi protokolü ve sağkalım eğrisi (ay).

7,2 ay daha uzun yaşadıkları saptanmıştır. Benzer şekilde; postoperatif KPS değeri ≥ 70 olan hastaların, postoperatif KPS değeri < 70 olan hastalara göre 7,5 ay daha uzun yaşadıkları tespit edilmiştir. *mYS*'nde 3,1 kat artışa sebep olan preoperatif KPS değeri ile postoperatif KPS değerinin, her ikisinde; multivariate analiz sonucunda bağımsız prognostik faktör oldukları gözlenmiştir (sırasıyla, $p=0,011$ ve $p=0,029$).

Tümör yerleşiminin prognostik değeri; yapılan çalışmalarda tartışmalıdır. Jeremic ve ark.nın çalışmasında tedavi sonuçlarına etkili olmadığı gösterilirken (12), Simpson ve ark.nın çalışmasında ise frontal lobda tümörü olan hastaların prognozunun; temporal ve parietal yerleşimli tümöre sahip hastalara göre daha iyi olduğu raporlanmıştır (21). Tümör lateralizasyonu, tümör çapı, subfalksian herniasyon ve tümörün preoperatif radyolojik görünümü konusunda ise, literatürde çok az veri bulunmakta olup, *mYS*'ne etkileri tartışmalıdır. Simpson ve ark.nın çalışmasında, tümör çapının prognoza katkısı olmadığı bildirilirken (21), Jeremic ve ark.na ait çalışmada ise prognostik değeri olduğu bildirilmiştir (12). Çalışmamızda, diğer gruplara kıyasla daha uzun *mYS*'leri; temporal lob yerleşimli tümöre sahip hastalarda (8,1 ay), sağda lokalize tümöre sahip hastalarda (7,2 ay), tümör çapı < 3 cm olan hastalarda (11,8 ay), subfalksian herniasyon > 2 cm olan hastalarda (10,4 ay) ve preoperatif dönem tümör radyolojik görünümü kistik olan hastalarda (10,6 ay) gözlenmiştir. Bununla birlikte, univariate analiz sonucu; bu parametrelerin prognostik değer taşımadıkları saptanmıştır (sırasıyla; $p=0,785$, $p=0,889$, $p=0,087$, $p=0,093$ ve $p=0,317$).

GBM tanılı hastaların cerrahi tedavisinde amaç; nörolojik defisit oluşturmayacak düzeyde maksimum tümör dokusunun çıkarılmasıdır. Malign glioma'larda cerrahi rezeksiyon düzeyinin prognoz üzerine olumlu etkisi, klinik çalışmalarla gösterilmiş olup, mümkün olduğunca radikal cerrahi yapılması gerektiği önerilmektedir (21). Evre IV gliomaların üç boyutlu MRG ile volumetrik analizinin yapıldığı üç farklı çalışmada ise; gross-total tümör rezeksiyonunun ($> \%98$ tümör dokusu çıkarılması), subtotal rezeksiyona ($\%50-98$ tümör dokusu çıkarılması) göre *mYS*'ni 2-8 ay arttırdığı bildirilmiştir (13,14,18).

Keles ve ark. 1999 yılında, GBM tanılı 107 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada; *mYS*'leri; tümör dokusunun çıkarılma düzeyi $< \%25$ olan hastalarda 8 ay, $\%25-49$ olanlarda 14,2 ay, $\%50-74$ olanlarda 15,7 ay, $\%75-99$ olanlarda 22,1 ay ve tümör dokusunun $\%100$ 'nün çıkarıldığı hastalarda ise 23,3 ay bulunmuştur. Sonuçta; cerrahi rezeksiyon düzeyindeki artışın; *mYS*'ni doğrudan etkilediği ve bağımsız bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir ($p<0,0005$) (13). Lacroix ve ark.nın 2001 yılında GBM tanılı 416 hasta üzerinde yaptıkları retrospektif çalışmada ise; tümör dokusunun $> \%98$ çıkarılan hastalarda *mYS* 13 ay iken, tümör dokusunun $< \%98$ çıkarıldığı hastalarda ise 8,8 ay olarak bildirilmiştir. Sonuçta gross-total rezeksiyon uygulanan hastalarda *mYS*'nin anlamlı şekilde uzadığı ve cerrahi rezeksiyon şeklinin; bağımsız prognostik faktör olduğu bildirilmiştir ($p<0,0001$) (14). Sanai ve ark.nın 2011 yılında yeni tanı konulmuş 500 GBM hastası üzerinde yaptıkları çalışmada ise *mYS*'leri; tümör dokusunun $> \%77$ çıkarıldığı hastalarda 12,5 ay, $> \%79$ çıkarıldığı hastalarda 12,8 ay, $> \%89$ çıkarıldığı hastalarda 13,8 ay ve $\%100$ çıkarıldığı hastalarda ise 16 ay

olarak bildirilmiştir. Sonuçta cerrahi rezeksiyon şeklinin *mYS*'ni anlamlı ölçüde uzatan, bağımsız prognostik faktör olduğu tekrar gösterilmiştir ($p=0,004$) (18). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da, gross-total rezeksiyon yapılan hastalardaki *mYS*'nin; subtotal rezeksiyon yapılan hasta grubundan 7,3 ay daha uzun olduğu saptanmıştır. *mYS*'deki bu artış; yapılan univariate analizde anlamlı bulunmasına ($p=0,000002$) rağmen, yapılan multivariate analiz sonucunda; cerrahi rezeksiyon şeklinin, bağımsız bir prognostik faktör olmadığı gözlenmiştir ($p=0,107$).

Malign glioma tanılı hastalarda; cerrahi tedavi sonrası uygulanan adjuvan RT'nin, *mYS*'ni 14-36 hafta kadar uzattığının gösterilmesinin ardından RT, uzun süre tek standart adjuvan tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Fokal konformal ışınlama tekniğinin kullanıldığı RT'de; optimum doz 60 Gy olması ve bu dozun hastalara 30-33 fraksiyonda, 1,8-2 Gy şeklinde uygulanması önerilmektedir (24). 1989 yılında Shapiro ve ark. tarafından yapılan iki ayrı çalışma sonucunda; hızlandırılmış hiperfraksiyone RT'nin sağkalım süresi açısından, klasik tüm beyin RT'ne üstün olmadığı, ancak nüks oluşumunu azalttığı bildirilmiştir (20). Çalışmamızda, cerrahi sonrası GBM tanılı hastaların 17'si ($\%25$) adjuvan tedavi olarak sadece RT almış olup, bu hastaların *mYS*, tedavi almayan hasta grubundan 5,6 ay daha uzun olduğu saptanmıştır. Adjuvan RT etkinliği; univariate analiz sonucunda anlamlı bulunmasına rağmen ($p<0,0001$), yapılan multivariate analiz sonucunda ise bağımsız bir prognostik faktör olmadığı gözlenmiştir ($p=0,734$).

O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) geni; DNA onarımından sorumlu bir gen olup bu genin promoter metilasyonu, tümör hücrelerinin kemoterapiye bağlı DNA hasarını onarmasını önler (16). Bu sonuç; MGMT promoter hipermetilasyonu bulunan GBM hücrelerine sahip hastalarda; TMZ gibi alkilleyici ajanların etkinliklerini artırmaktadır. Hegi ve ark. tarafından 2005 yılında yapılan başka bir çalışmada ise; MGMT promoter metilasyonu olan grup ile MGMT promoter metilasyonu olmayan gruptaki hastalar karşılaştırılmıştır. Bu hastaların bir kısmına sadece RT uygulanırken bir kısmına ise TMZ ile KombT uygulanmıştır. MGMT promoter metilasyonu olan hastalarda sağkalım; sadece RT alanlarda 15,3 ay iken, TMZ ile KombT alanlarda ise 21,7 ay olarak gözlenmiş olup anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,007$). MGMT promoter metilasyonu olmayan grupta ise sağkalımda anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Ayrıca bu çalışma sonucunda; tedavi şekline bağımsız olarak; MGMT promoter metilasyonun, iyi prognostik faktör olduğu gösterilmiştir ($p<0,001$) (10).

Stupp ve ark. tarafından (EORTC-NCIC) 2005 yılında GBM tanılı 573 hasta üzerinde yapılan, randomize Faz-3 çalışmada; bir grup hastaya sadece adjuvan RT verilmiş, diğer gruptaki hastalara ise RT ile eşzamanlı 75 mg/m² TMZ tedavisini takiben, 28 günde bir 5 gün 150-200 mg/m² adjuvan TMZ tedavisine devam edilmiştir (Stupp protokolü, Standart tedavi protokolü, TMZ ile KombT protokolü). Sadece adjuvan RT alanlarda *mYS* 12,1 ay iken RT ile eşzamanlı TMZ ve ardından adjuvan TMZ tedavisine devam edilen hastalarda 14,6 ay olarak bildirilmiştir ($p<0,001$). 2-yıllık sağkalım oranları ise; sadece RT alan hastalarda $\%10,4$ iken, TMZ ile KombT alan hastalarda ise $\%26,5$ bulunmuştur (22). Bu çalışmaların ardından, TMZ ile

KonkT protokolü, GBM tanılı hastalarda standart tedavi haline gelmeye başlamıştır.

2009 yılında Stupp ve ark. tarafından yürütülen randomize Faz-3 diğer bir çalışmada da (EORTC-NCIC) ise; MGMT promoter hipermetilasyonu bulunan ve bulunmayan GBM hastaları üzerinde yapılan çalışmada; bir gruba yalnızca RT verilirken, diğer gruba ise TMZ ile KonkT uygulanmış ve benzer şekilde median sağkalımdaki uzama tekrar gösterilmiştir. Bu çalışma sonucunda 2-yıllık sağkalım oranı; sadece RT alan hastalarda %10,9 iken TMZ ile KonkT protokolü uygulanan hastalarda ise %27,2 çıktığı saptanmıştır. Ayrıca 5-yıllık sağkalım oranı; sadece RT alan hastalarda %1,9 iken TMZ ile KonkT protokolü uygulanan hastalarda ise %9,8 çıktığı saptanmıştır ($p<0,0001$) Ayrıca bu çalışma sonucunda; özellikle MGMT promoter metilasyonu olan gruptaki hastalarda, sağkalımın daha belirgin olduğu da gösterilmiştir (23). Çalışmamızda TMZ ile KonkT protokolü uygulanan toplam 37 (%54,4) hastanın *mYS*'nin; sadece RT alan hasta grubuna göre 2,8 ay ve tedavi almayan hasta grubuna göre ise 8,4 ay daha uzun olduğu saptanmıştır. Tedavi almayan gruba göre, *mYS*'de 4,6 kat artışa sebep olan TMZ ile KonkT protokolü; yapılan multivariate analiz sonucunda; bağımsız bir prognostik faktör olarak tespit edilmiştir ($p=0,002$).

GBM tedavisinde, reoperasyonların etkisi ile ilgili yapılan çalışma sayısı az olduğundan, tedavi başarısındaki gerçek rolü tartışmalıdır (2). Young ve ark. ise 12 yıla yayılmış reopere edilmiş GBM tanılı hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada, sağ kalım uzunluğunun belirgin olarak operasyon öncesi nörolojik durumla ve daha düşük olasılıklarda iki operasyon arası geçen süreyle ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (27). Harsh ve ark. tarafından nüks GBM tanılı hastalar üzerinde yapılan başka bir çalışmada; reoperasyonun diğer adjuvan tedavilerle birleştirildiğinde, potansiyel olarak daha yararlı olduğu ve hastalarda *mYS*'ni 36-37 hafta uzattığı rapor edilmiştir (9). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde; TMZ ile KonkT protokolü uygulandıktan sonra tümör progresyonuna bağlı nüks gözlenen ve reopere edilen 6 hastanın *mYS*'nin, reopere edilmeyen hasta grubundan 13,2 ay daha uzun olduğu saptanmıştır. *mYS*'de 5,1 kat artışa sebep olan reoperasyon; yapılan multivariate analiz sonucu, çalışmamızda bağımsız bir prognostik faktör olarak tespit edilmiştir ($p=0,013$).

Nüks GBM tanılı hastalarda TMZ tekrar kullanımı dışında; nitözürer, siklofosamid ve platin bazlı protokollerde kullanılmıştır. 2004 yılında Wick ve ark. tarafından rekürren GBM tanılı 21 hasta üzerinde yapılan Faz-2 çalışmada; hastalara 1-week on / 1-week off TMZ protokolü (28 günlük tedavi siklusunun 1-7 günleri arasında ve 15-21 günleri arasında, 150 mg/m² TMZ) uygulanmıştır. Bu çalışma sonucunda; *mPS*: 5 ay ve 6-aylık progresyonsuz sağkalım oranı ise: %48 olarak rapor edilmiştir (26). 2011 yılında Abacioglu ve ark. tarafından rekürren WHO evre III ve GBM tanılı 20 hasta üzerinde yapılan Faz-2 çalışmada ise; hastalara ise; dose-dens TMZ protokolü (uzun süreli-yoğun doz TMZ protokolü, 28 günlük tedavi siklusunun ardarda devam eden 21 günü boyunca, 100 mg/m² TMZ) hastalara uygulanmıştır. Bu çalışma sonucunda; *mPS*: 3 ay, 6-aylık PS oranı: %17,3 ve *mGS* ise: 7 ay olarak bildirilmiştir (1). Ancak rekürren GBM tanılı hastalarda, standartize edilmiş

bir KT protokolü henüz mevcut değildir (24). Bizim çalışmamızda ise, sadece 1 hastaya tümör progresyonu sırasında Cisplatin, Etoposid ve İfosamid ile ek kemoterapi uygulanmış olup yaşam süresi 17,5 ay idi.

GBM, aşırı vaskülariteye sahip bir tümör olup; bu neovaskülarizasyonda; anormal vasküler ağ yapısı ile birlikte dilate, tortioze ve yüksek geçirgenlik gösteren damar yapısı bulunmaktadır. Bu durum GBM tedavisinde; anti-anjiyojenik ajanlardan faydalanılabileceğini gündeme getirmiştir. 2009 yılında Friedman ve ark. tarafından (BRAIN çalışma grubu) nüks/progresyon gösteren GBM tanılı 167 hasta üzerinde yapılan Faz-2 çalışmada; hastaların bir grubuna sadece BEV tedavisi tek ajan olarak verilirken, diğer gruba ise BEV ile İRN ile AKT uygulanmıştır. Sadece BEV alan grupta; 6-aylık PS: %43 ve GS: 9,2 ay iken BEV ile İRN ile yapılan AKT alan grupta ise; 6-aylık PS: %50 ve GS: 8,7 ay olarak saptanmıştır. Sonuçta; BEV uygulanan hastalarda, progresyonsuz sağkalım ve yanıt oranlarında artış olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada; İRN'in sonuçlar üzerinde minimal etkisi doğrulanmış olmasına karşın, BEV'in ise; AKT grubu kadar etkili olduğu vurgulanmıştır. Ayrıca; AKT daha toksik olduğu gösterilmiştir (6). Tüm bu çalışmalar sonucunda; BEV, 2009 yılında, hızlandırılmış FDA onayı alıp, nüks GBM olgularında kullanılan ilk anti-anjiyojenik ajan olmuştur.

2011 yılında ise Lai ve ark. tarafından; opere edilerek yeni GBM tanısı konulmuş hastalar üzerinde yapılan Faz-2 çalışmada; standart postoperatif TMZ ile KonkT protokolüne, iki haftada bir BEV eklenmiş ve BEV'in adjuvan kullanım etkinliği araştırılmıştır. Bu çalışmada, historik kontrol grubu olarak; University of California, Los Angeles / Kaiser Permanente grubu kullanılmıştır. Bu çalışma sonucunda; historik kontrol grubunda GS: 21,1 ay ve PS: 7,6 ay olarak saptanırken, BEV eklenen grupta ise GS: 19,6 ay ve PS: 13,6 ay olarak saptanmıştır. Sonuçta; BEV'in erken dönemde, adjuvan tedavi olarak kullanılmasının; minimal fayda sağladığı ve başka klinik çalışmaların yapılması gerektiği belirtilmiştir (15). Benzer şekilde 2011 yılında Vredenburgh ve ark. tarafından yapılan başka bir Faz-2 çalışmada da; yeni tanı konulmuş 75 GBM hastasında; standart TMZ ile KonkT protokolüne tedavi başlangıcında BEV eklenmiş ve bu tedaviyi takiben adjuvan TMZ tedavisinin uygulandığı dönemde ise tedaviye BEV ve İRN ile yapılan AKT protokolü eklenmiştir. Bu çalışma sonucunda; hastalarda *mPS*:14,2 ay ve GS ise: 21,2 ay olarak bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada; hastaların %65'nin 16 aydır yaşadıkları bildirilmiştir (25). Her iki çalışma sonucunda, BEV'in tedaviye eklenmesinin, tedavi sonuçlarını iyileştirebileceği yönünde sonuçlar bildirilmiştir (15,25).

2011 yılında Hygino da Cruz ve ark. tarafından yapılan çalışmada, özellikle nüks GBM olgularında, BEV gibi antianjiyojenik ajanların kullanılması; anormal neovasküler damarları normalize ederek, vasküler permeabilitede azalmaya sebep olduğu bildirilmiştir. Bunun sonucunda kontrast tutan tümör volumünde dramatik azalma, yapılan MRG'de tümörün olduğundan daha küçük gözlenmesine sebep olacaktır. Hastaların tedavi planlanmasında karışıklığa yol açabilen bu psödorespons tablosunun, gerçek tümör nüksünden ayrılması için; diffüzyon-perfüzyon MRG, MRS ve Pozitron Emisyon Tomografisi görüntüleme teknikleri kullanılmalıdır (11).

2014 yılında Gilbert ve ark. tarafından (RTOG-0825 çalışması) tarafından planlanan çok merkezli, randomize çalışmada ise; yeni tanı konulmuş GBM tanılı hastalarda; standart TMZ ile KonkT protokolü ile bu standart tedavi protokolüne BEV eklenmesi etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda; standart TMZ ile KonkT protokolü uygulanan hastalarda *mPS*: 7,3 ay ve iken, bu standart tedavi protokolüne BEV eklenen hastalarda ise *mPS*: 10,7 ay olarak tespit edilmiştir (7).

2014 yılında Chinot ve ark. tarafından (AVAglio çalışması) tarafından planlanan çok merkezli Faz-3 çalışmada ise; yeni tanı konulmuş 920 GBM tanılı hastada; standart TMZ ile KonkT protokolü (*n*=463) ile standart TMZ ile KonkT protokolüne BEV eklenmesi (*n*=458) etkinlikleri karşılaştırmışlardır. Bu çalışmanın sonucunda; standart TMZ ile KonkT protokolü uygulanan hastalarda *mPS*: 6,2 ay ve iken, standart TMZ ile KonkT protokolüne BEV eklenen hastalarda ise *mPS*: 10,6 ay olarak tespit edilmiştir ($p<0,0001$). Bir yıllık GS oranları ise; standart TMZ ile KonkT protokolü uygulanan hastalarda %66,3 iken, standart TMZ ile KonkT protokolüne BEV eklenen hastalarda ise %72,4 olarak tespit edilmiştir ($p=0,049$). Yeni tanı konulmuş GBM hastalarında; *mPS*'nda 4,4 aylık artışa sebep olan bu çalışma oldukça önemlidir (5). Bizim çalışmamızda da TMZ ile KonkT protokolü uygulandıktan sonra tümör progresyonu sonrası nüks gözlenen 3 (%4,4) hastaya progresyon esnasında BEV ve İRN ile yapılan AKT protokolü uygulanmış olup, hastaların *mYS*: 25,3 ay olarak tespit edilmiştir. *mYS*'nde TMZ ile KonkT protokolü alan gruba göre 17,4 ay, sadece RT alan gruba göre 18,6 ay ve tedavi almayan gruba göre ise 24,2 ay artışa sebep olan BEV ve İRN ile yapılan AKT protokolü; yapılan univariate analiz sonucunda, *mYS*'ni uzatmada anlamlı bulunmuştur ($p<0,0001$). Ancak hasta sayısı yetersiz olduğundan; multivariate analize tabi tutulmamıştır.

■ SONUÇ

Son yıllarda GBM tanılı hastaların tedavisinde aşama kaydedilmiştir ve hastaların yaşam süreleri kısmen uzamış olmakla birlikte, tedavi sonuçları halen tatmin edici düzeyden oldukça uzaktır. Sonuç olarak, bizim çalışmamızda da TMZ ile KonkT protokolü uygulamasının, tek başına RT tedavisinden üstün olduğu ve *mYS*'ni uzatmada bağımsız bir prognostik faktör olduğu gözlenmiştir. Bu tedavi rejimi, güvenilir ve tolere edilebilir olduğundan, hastalara sorunsuz olarak sürekli uygulanabilecek ve *mYS*'nide uzatabilecektir. Bu hasta grubunda yaşam süresi ve kalitesini artırmak için, özellikle cerrahi sonrası dönemde TMZ gibi yeni radyoduyarlastırıcı adjuvan kemoterapi ajanlarının geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca nüks ve / veya tümör progresyonu gözlenen olgularda ise BEV ve İRN ile uygulanan AKT protokolü de, umut verici olarak gözükmektedir. Ancak bu tedavi protokollerinin etkinliğinin daha iyi anlaşılabilmesi için; daha fazla, çok merkezli, randomize Faz-3 çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

■ KAYNAKLAR

1. Abacioglu U, Caglar HB, Yumuk PF, Akgun Z, Atasoy BM, Sengoz M: Efficacy of protracted dose-dense temozolomide in patients with recurrent high-grade glioma. *J Neurooncol* 103(3):585-593, 2011
2. Barker FG 2nd, Chang SM, Gutin PH, Malec MK, McDermott MW, Prados MD, Wilson CB: Survival and functional status after resection of recurrent glioblastoma multiforme. *Neurosurgery* 42(4): 709-723; discussion 720-723, 1998
3. CBTRUS (Central Brain Tumor Registry of the United States). CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumor diagnosed in the United States in 2004-2007. *Illionis: Central Brain Tumor Registry of the United States*, 2011
4. Chang CH, Horton J, Schoenfeld D, Salazer O, Perez-Tamayo R, Kramer S, Weinstein A, Nelson JS, Tsukada Y: 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* 52(6): 997-1007, 1983
5. Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, Carpentier AF, Hoang-Xuan K, Kavan P, Cernea D, Brandes AA, Hilton M, Abrey L, Cloughesy T: Bavacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 370(8): 709-722, 2014
6. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, Yung WK, Paleologos N, Nicholas MK, Jensen R, Vredenburgh J, Huang J, Zheng M, Cloughesy T: Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 27: 4733-4740, 2009
7. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, Wefel JS, Blumenthal DT, Vogelbaum MA, Colman H, Chakravarti A, Pugh S, Won M, Jeraj R, Brown PD, Jaeckle KA, Schiff D, Stieber VW, Brachman DG, Werner-Wasik M, Tremont-Lukats IW, Sulman EP, Aldape KD, Curran WJ Jr, Mehta MP: A randomized trial of Bevasizumab for newly diagnosed Glioblastoma. *N Engl J Med* 370(8): 699-708, 2014
8. Giles GG, Gonzales MF: Epidemiology of brain tumors and factors in prognosis. In: Kaye AH, Laws Jr ER (ed). *Brain Tumors*, ikinci baskı. Churchill Livingstone Press, 2001: 51-66
9. Harsh GR 4th, Levin VA, Gutin PH, Seager M, Silver P, Wilson CB: Reoperation for recurrent glioblastoma and anaplastic astrocytoma. *Neurosurgery* 21(5): 615-621, 1987
10. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, Kros JM, Hainfellner JA, Mason W, Mariani L, Bromberg JE, Hau P, Mirimanoff RO, Cairncross JG, Janzer RC, Stupp R: MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 352(10): 997-1003, 2005
11. Hygino da Cruz LC, Rodriguez I, Dominiques RC, Gasparetto EL, Sorensen AG: Pseudo-progression and pseudo-response: Imaging challenges in the assessment of posttreatment glioma. *AJNR AM J Neuroradiol* 32(11): 1978-1985, 2011
12. Jeremic B, Milicic B, Grujicic D, Dagovic A, Aleksandrovic J: Multivariate analysis of clinical prognostic factors in patients with glioblastoma multiforme treated with a combined modality approach. *J Cancer Res Clin Oncol* 129(8): 477-484, 2003
13. Keles GE, Anderson B, Berger MS: The effect of extent of resection on time to tumor progression and survival in patients with glioblastoma multiforme of the cerebral hemisphere. *Surg Neurol* 52(4): 371-379, 1999

14. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, Lang FF, McCutcheon IE, Hassenbusch SJ, Holland E, Hess K, Michael C, Miller D, Sawaya R: A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: Prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 95(2): 190-198, 2001
15. Lai A, Tran A, Nghiemphu PL, Pope WB, Solis OE, Selch M, Filka E, Yong WH, Mischel PS, Liau LM, Phuphanich S, Black K, Peak S, Green RM, Spier CE, Kolevska T, Polikoff J, Fehrenbacher L, Elashoff R, Cloughesy T: Phase II study of bevacizumab plus temozolomide during and after radiation therapy for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 29(2): 142-148, 2011
16. Olsson M, Lindahl T: Repair of alkylated DNA in *Escherichia coli*. Methyl group transfer from O6-methylguanine to a protein cysteine residue. *J Biol Chem* 255(22): 10569-10571, 1980
17. Salminen E, Nuutinen JM, Huhtala S: Multivariate analysis of prognostic factors in 106 patients with malignant glioma. *Eur J Cancer* 32A(11): 1918-1923, 1996
18. Sanai N, Polley MY, McDermott MW, Parsa AT, Berger MS: An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *J Neurosurg* 115(1): 3-8, 2011
19. Schwartzbaum JA, Fisher JL, Aldape KD, Wrensch M: Epidemiology and molecular pathology of glioma. *Nat Clin Pract Neurol* 2(9): 494-503; quiz 1 p following 516, 2006
20. Shapiro WR, Green SB, Buser PC, Mahaley MS Jr, Selker RG, VanGilder JC, Robertson JT, Ransohoff J, Mealey J Jr, Strike TA: Randomized trial of three chemotherapy regimens and two radiotherapy regimens in postoperative treatment of malignant glioma: Brain Tumor Cooperative Group Trial 8001. *J Neurosurg* 71(1): 1-9, 1989
21. Simpson JR, Horton J, Scott C, Curran WJ, Rubin P, Fischbach J, Isaacson S, Rotman M, Asbell SO, Nelson JS: Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: Results of three consecutive Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 26(2): 239-244, 1993
22. Stupp R, Mason WP, Van Den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352: 987-996, 2005
23. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, Ludwin SK, Allgeier A, Fisher B, Belanger K, Hau P, Brandes AA, Gijtenbeek J, Marosi C, Vecht CJ, Mokhtari K, Wesseling P, Villa S, Eisenhauer E, Gorlia T, Weller M, Lacombe D, Cairncross JG, Mirimanoff RO: Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 10(5): 459-466, 2009
24. Stupp R, Tonn JC, Brada M, Pentheroudakis G; ESMO Guidelines Working Group: High-grade malignant glioma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncology* 21 Suppl 5:v190-193, 2010
25. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Reardon DA, Peters KB, Herndon JE 2nd, Marcello J, Kirkpatrick JP, Sampson JH, Bailey L, Threatt S, Friedman AH, Bigner DD, Friedman HS: The addition of bevacizumab to standard radiation therapy and temozolomide followed by bevacizumab, temozolomide, and irinotecan for newly diagnosed glioblastoma. *Clin Cancer Res* 17(12): 4119-4124, 2011
26. Wick W, Steinbach JP, Küker WM, Dichgans J, Bamberg M, Weller M: One week on/one week off: A novel active regimen of temozolomide for recurrent glioblastoma. *Neurology* 62(11):2113-2115, 2004
27. Young B, Oldfield EH, Markesbery WR, Haack D, Tibbs PA, McCombs P, Chin HW, Maruyama Y, Meacham WF: Reoperation for glioblastoma. *J Neurosurg* 55(6): 917-921, 1981