



Derleme

Gliomlarda Medikal Tedavi

Medical Treatment of Gliomas

Burak Yasin AKTAŞ, Neyran KERTMEN

Hacettepe Üniversitesi, Kanser Enstitüsü Medikal Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Yazışma adresi: Neyran KERTMEN ✉ neyran.kertmen@yahoo.com

ÖZ

Gliomlar beyin parankim hücrelerinden köken alan tümörler olup santral sinir sisteminin en sık görülen primer neoplazileridir. Bu tümörler yüksek oranda morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Cerrahi yaklaşım tedavinin temelini oluşturmasıyla beraber multimodal yaklaşımların sağkalıma etkisi gösterilmiştir. Yüksek dereceli gliomlarda total rezeksiyon prognozu belirleyen en önemli faktördür ancak nükslerin sık olduğu bu grupta cerrahi sonrası radyoterapiye eklenen kemoterapi ile sağkalım katkısı elde edilmiştir. Ayrıca rezeke edilemeyen ya da nüks eden hastalıkta sistemik tedavi öne çıkan tedavi seçeneğidir. Temozolamid, nitrozürelere ve bevacizumabın farklı basamaklarda etkinlikleri kanıtlanmıştır. Tedavi seçiminde ve prognozu öngörmeye moleküler patolojinin önemi gün geçtikçe artmaktadır. Anaplastik astrositom ve glioblastomlarda MGMT promotör metilasyonu; oligodendrogliomlarda 1p/19 kodelesyonu kemoterapi etkinliğinin yüksek olduğu iyi prognozlu gruplardır. İmmünoterapiler karşılanmamış ihtiyacın fazla olduğu bu grupta hem adjuvan hem nüks hastalıkta araştırılmaktadır. Devam eden immünoterapi çalışmalarının sonucunun bir paradigma değişimine neden olması ümit edilmektedir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Gliom, Temozolamid, Kemoradyoterapi, İmmünoterapi, MGMT, Glioblastom, Oligodendrogliom

ABSTRACT

Gliomas are tumors originating from brain parenchymal cells and are the most common primary neoplasms of the central nervous system. These tumors cause high morbidity and mortality. Surgical approach is the backbone of treatment and the effect of multimodal approaches on survival has been shown. In addition, systemic treatment is the treatment of choice in patients with unresectable or recurrent disease. The efficacy of temozolamide, nitrosourea and bevacizumab has been demonstrated at various stages. The importance of molecular pathology in the choice of treatment and predicting prognosis is increasing gradually. MGMT promoter methylation in anaplastic astrocytoma and glioblastoma and 1p/19 codification in oligodendrogliomas are good prognostic groups with high chemotherapy efficacy. Immunotherapies are being investigated for both adjuvant and recurrent diseases in this group, where the unmet need is high. It is hoped that the outcome of ongoing immunotherapy studies will lead to a paradigm shift.

KEYWORDS: Glioma, Temozolamide, Chemoradiotherapy, Immunotherapy, Mgmt, Glioblastoma, Oligodendroglioma

■ GİRİŞ

Gliomlar beyin parankim hücrelerinden köken alan tümörler olup santral sinir sisteminin en sık görülen primer neoplazileridir. Son yıllarda moleküler sınıflandırmaların önem kazanmasına rağmen genel olarak gliomlar normal glial hücreler ile olan benzerliklerine göre adlandırılırlar. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından histolojik ve moleküler

özellikler değerlendirilerek oluşturulan 2016 sınıflandırmasına göre gliomlar “diffüz” ve “non-diffüz” gliomlar olarak iki ana grupta incelenir. Yetişkinlerde daha sık görülen diffüz gliomlar diffüz astrositik ve oligodendroglial olmak üzere iki alt gruptan oluşur. Diffüz gliomların moleküler alt tipleri “IDH (izositrat dehidrogenaz) yabanıl tip (wild-type)”, “IDH mutant ve 1p19q intakt tip” ile “IDH mutant ve 1p19q kodelesyonu görülen tip”

olmak üzere üç grupta incelenir. Diffüz olmayan gliomlar içerisinde ependimomlar ve pilositik astrositomer yer alır.

Santral sinir sisteminin primer tümörlerinin görülme sıklığı düşük olmakla birlikte bu tümörler yüksek oranda morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Amerikan verilerine göre primer santral sinir sistemi tümörlerinin insidansı 100.000'de 29,9'dur ve yaklaşık üçte biri malign tümörlerden oluşmaktadır (16).

Diffüz gliomların tedavisinde multimodal yaklaşımların sağkallıma etkisi gösterilmiştir. Bu yazıda gliomların tedavisinde farmakoterapi seçenekleri incelenmiştir.

■ ANAPLASTİK GLİOMLAR VE GLİOBLASTOMA

Post-operatif tedavi

Yüksek dereceli gliomlar malign beyin tümörlerinin yarısından fazlasını oluşturmaktadır (17). Gros total rezeksiyon tedavinin temelini oluşturmakla birlikte bu grupta nüksler siktir. Cerrahi olan hastalarda adjuvan tedavi, nüks eden ve/veya opere edilemeyen hastalarda palyatif tedavi seçenekleri gündeme gelmektedir.

Adjuvan radyoterapinin medyan sağkallıma etkisi uzun yıllardır bilinmektedir. Tedavi alanı, doz ve tedavi modalitesi ile ilgili birçok farklı çalışma mevcuttur. Adjuvan kemoterapinin etkinliği ise ilk olarak EORTC/NCIC gruplarının ortak çalışmasında gösterilmiştir. Adjuvan radyoterapinin, adjuvan temozolamid eş zamanlı radyoterapi (RT) sonrasında 6 kür adjuvan temozolamid ile karşılaştırıldığı çalışmaya 18-70 yaş arası 573 glioblastom hastası dahil edilmiştir. Beş yıllık ortanca takip süresinde temozolamidin tedaviye eklenmesi ortanca sağkallımı uzatmıştır (14,6 ay-12,1 ay, HR:0,63, %95 CI 0,53-0,75) (21). Uzun dönem takiplerde de etkinliğin devam ettiği gösterilmiştir. Temozolamid iki yıllık (%27-%11) ve 5 yıllık (%10-%2) sağkallım avantajını beraberinde getirmiştir. Etkinliğin 60 yaş üstü hastaları ve kötü prognostik hastaları da içeren tüm alt gruplarda devam ettiği görülmüştür (20). Grad 3 ve 4 toksisite temozolamid grubunda daha sık izlenmekle birlikte yaşam kalitesi puanlarında gruplar arasında belirgin fark izlenmemiştir (21). Bu çalışma ile glioblastom tedavisinde radyoterapi eş zamanlı temozolamid ve idame temozolamid standart tedavi haline gelmiştir.

Standart tedaviye bevacizumabın eklenmesi iki farklı randomize çalışma ile değerlendirilmiştir. AVAglıo çalışmasında 921 hasta adjuvan RT eş zamanlı temozolamid sonrasında 6 kür temozolamid ve adjuvan RT eş zamanlı temozolamid bevacizumab kombinasyon tedavisi sonrasında 6 kür temozolamid bevacizumab tedavisi kollarına ayrılmıştır. Kombinasyon kolunda standart tedaviye göre progresyonsuz sağkallım (PFS) katkısı (10,6 ay-6,2 ay, HR 0,64, %95 CI 0,55-0,74) gösterilmiş olmakla birlikte genel sağkallım avantajı gösterilememiştir ve kombinasyon kolunda ciddi advers olay sıklığı (%67-%51) artmıştır (23). RTOG 0825 çalışması da 637 hastanın dahil edildiği benzer dizayna sahip randomize çalışmadır. Bu çalışmada kombinasyon kolunda PFS istatistiksel olarak uzun olmakla birlikte (10,7 ay-7,3 ay, p=0,007) çalışmanın önceden tanımlanan anlamlılık değeri olan p<0,004 değerini karşılamamıştır. Ayrıca kombinasyon kolunda artmış semptom yükü, azalmış

yaşam kalitesi ve nörokognitif fonksiyonlarda düşüş sıklığında artış gözlemlenmiştir (12).

Gliomlarda moleküler özelliklerin tanımlanması ile birlikte tedavi ajanlarının etkinlikleri farklı moleküler alt gruplarda araştırılmıştır.

EORTC/NCIC çalışmasındaki hastaların retrospektif analizinde MGMT promotör metilasyonunun kemoterapi etkinliği ve sağkallım avantajını gösteren majör prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. MGMT metilasyon durumunun değerlendirildiği 206 hastanın %45'inde metilasyon gösterilmiştir ve bu grupta radyoterapiye temozolamid eklenmesi 2-yıllık sağkallımı ikiye katlamıştır (%46-%23, medyan genel sağkallım 21,7 ay-15,3 ay). MGMT metilasyonu bulunmayan grupta da numerik olarak temozolamid lehine fark olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır (12,7 ay-11,8 ay) (13).

Sonraki çalışmalar MGMT metile glioblastomda radyoterapiye eklenen temozolamidin gösterdiği etkinliği artırmak üzerine kurgulanmıştır. MGMT metilasyonu görülen 18-70 yaş arasında 141 glioblastom hastasının dahil edildiği CeTeG/NOA-4 çalışmasında, standart tedavi (radyoterapi eş zamanlı temozolamid sonrasında 6 kür adjuvan temozolamid) ile lomustin/temozolamid kombinasyonu (ilk dozu radyoterapi ile birlikte olmak üzere 6 haftada bir 1. gün 100 mg/m² lomustin ve 2-6. günler 100-200 mg/m² temozolamid) karşılaştırılmıştır. Modifiye intent-to-treat (mITT) analizinin yapıldığı 129 hastada temel prognostik faktörler numerik olarak, cinsiyet dağılımı istatistiksel olarak tedavi gruplarında farklıdır. Genel sağkallım mITT popülasyonunda kombinasyon ve temozolamid gruplarında benzer (37,9 ay-31,4 ay) olmakla birlikte, 109 hastanın dahil edildiği önceden belirlenmiş merkezlere göre eşleştirilmiş analizde kombinasyon kolunda monoterapiye göre genel sağkallım avantajı gösterilmiştir (48,1 ay-31,4 ay; HR:0,60, %95 CI 0,35-1,03; p=0,0492). Çalışmada dikkat çeken bir nokta kombinasyon kolunda hastaların sadece %39'unun tüm kürleri tamamlamasıdır, bu oran standart temozolamid kolunda %60'tır. Kombinasyon grubunda grade 3 ve 4 yan etkiler daha sık izlenmiştir (%36-%29) (15). Bu sonuçlar MGMT-metile glioblastomda lomustin/temozolamid kombinasyonunun sağkallımı artırabileceğini göstermesine rağmen kısıtlı hasta sayısı ve artmış toksisite nedeniyle ileri çalışmalara ihtiyaç duyulacağını göstermektedir.

İzositrat dehidrogenaz (IDH) 1 ve 2 mutasyonları glioblastomların %5-10'unda tespit edilmekle birlikte artmış sağkallımı predikte eden faktörlerdir. Toplam 400 gliom hastasının dahil edildiği çalışmada IDH mutasyonu olan ve olmayan hastaların sağkallımları incelenmiştir. Grade 3 gliomlarda IDH mutant hastaların ortanca sağkallımı 81 ay iken IDH yabanıl tip tümörlerde ortanca sağkallım 19 ay olarak belirtilmiştir. Benzer şekilde glioblastom alt grubunda da IDH mutasyonu varlığı 14 aya karşın 27 aylık bir sağkallım avantajı getirmektedir (19).

MGMT metilasyonu bulunmayan hastalarda da temozolamid standart tedavi yaklaşımı olmakla birlikte bu grup hastaların prognozunu daha kötü olduğu ve temozolamidin faydasının daha kısıtlı olduğu bilinmektedir. Yeni tanı MGMT metilasyonu olmayan 182 glioblastom hastasının dahil edildiği faz 2 GLA-RIUS çalışmasında standart tedavi ile (adjuvan temozolamid

eş zamanlı radyoterapi ve adjuvan temozolamid) bevacizumab eş zamanlı radyoterapi sonrasında bevacizumab-irinotekan kombinasyon tedavisi karşılaştırılmıştır. Bevacizumab kolunda 6 aylık PFS avantajı (79 ay-43 ay) gösterilmekle birlikte, kombinasyon kolu ve temozolamid kolunda ortanca sağkalım (16,6 ay-17,5 ay, sırasıyla) ve yaşam kalitesi skorunda fark izlenmemiştir. Bu çalışmada temozolamid kolundaki hastaların yaklaşık 2/3'ü progresyon sonrasında bevacizumab tedavisi almıştır (14).

İleri yaş (>70 yaş) veya performansı kötü (Karnofsky skoru <70) hastalarda toksisitenin arttığı bilinmektedir. Bu gruplardaki hastalarda tek modalite ile tedavi, (kemoterapi veya radyoterapi) hipofraksiyone radyoterapi ile eş zamanlı temozolamid tedavisi tercih edilebilir.

Postradyoterapi adjuvan temozolamid süresinin 6 siklusun üzerinde verilmesinin PFS katkısını gösteren retrospektif çalışmalar mevcuttur. Toplam 624 hastanın incelendiği retrospektif analizde 6 kürden uzun temozolamid tedavisinin özellikle MGMT metile grup başta olmak üzere PFS katkısı (HR 0,65, %95 CI 0,50-0,85) gösterilmiştir (3). Ancak bu katkı prospektif çalışmalarla desteklenmemiştir. GEINO-14-01 çalışması 159 hastanın 6 ve 12 kür temozolamid tedavisine randomize edildiği faz IIB çalışmadır. Kısa ve uzun tedaviler arasında PFS farkı gösterilememiştir (HR 0,98, %95 CI 0,82-1,18) (1).

Anaplastik astrositom tedavisinde faz III, çok merkezli CATNON çalışması devam etmektedir. Bu çalışma sadece RT, RT eş zamanlı temozolamid, RT sonrasında adjuvan temozolamid ve RT eş zamanlı temozolamid sonrasında adjuvan temozolamid kolları olmak üzere 4 kollu bir çalışmadır. Yayınlanan ara dönem sonuçlarına göre adjuvan temozolamid tedavisi PFS ve OS oranlarını belirgin artırmıştır. RT eş zamanlı temozolamid sonrasında adjuvan temozolamid tedavisi alan kollarda 5 yıllık medyan sağkalıma ulaşılmamışken, RT sonrasında adjuvan temozolamid alan kolda 5 yıllık sağkalım %55,9, adjuvan temozolamid almayan grupta ise %44,1 olarak saptanmıştır. Çalışmanın devamında temozolamid eş zamanlı RT etkinlik sonuçları beklenmektedir (24).

Nüks Hastalıkta Tedavi

Adjuvan radyoterapi ve kemoterapinin etkinliğinin gösterilmiş olmasına rağmen, agresif seyirli bu hastalık sıklıkla nüks eder. Rekürren hastalıkta ortanca sağkalım 1 yılın altındadır. Nüks hastalarda tümör ilişkili semptomlar ve morbidite de sıktır. Tedavi tercihinde ve prognoz değerlendirmesindeki önemli etkisi nedeniyle nüks veya progresyonun doğru tanımlanması gerekmektedir. Nüks ve progresyonu radyasyon nekrozundan ya da radyoterapiye bağlı diğer değişikliklerden ayırt etmek zor ancak önemlidir. Ayrıca psödogresyon da gliom hastalarında görülebilen ve tedavi kararını güçleştiren bir durumdur. Psödogresyon, genellikle kemoradyoterapi bittikten sonraki ilk 3 ayda gözlenen MR görüntülerinde hastalık progresyonunu taklit eden subakut bir tedavi ilişkili etkidir. Farklı serilerde sıklığı %15-50 arasında bildirilmiştir (22). Rekürren ya da progresif yüksek dereceli gliomlarda kür şansı bulunmadığı için ve randomize çalışmalar sınırlı olduğu için tedavi kararlarının bireyselleştirilmesi önemlidir.

Tekrarlayan cerrahi ve reirradiasyonun bazı hastalarda faydası gösterilmiş olmakla birlikte hastaların büyük çoğunluğu için lokal tedaviler mümkün olmamaktadır.

Nüks/progresif yüksek dereceli gliomlarda sistemik tedavide bevacizumab, nitrozürelere ve temozolamidin tekrar kullanılması seçenekler arasındadır. Tüm bu ajanların palyatif amaçlı kullanıldığı göz önünde tutulmalıdır.

Bevacizumabın nüks hastalıkta tek ajan, irinotekan ile kombine, lomustin ile kombine kullanımlarında yaklaşık %30-40 radyolojik yanıt oranları mevcuttur. Ayrıca bevacizumabın steroid ihtiyacını azaltması da olumlu etkileri arasındadır.

Kemoradyoterapi sonrası ilk kez progresyon görülen 437 hastanın dahil edildiği çalışmada hastalar lomustin ve lomustin/bevacizumab kombinasyon tedavisi kollarına ayrılmıştır. Kombinasyon tedavisinde monoterapiye göre anlamlı artmış objektif yanıt oranı (%41,5-%13,9) ve progresyonsuz sağkalım (4,2 ay-1,5 ay) gösterilmiş olmakla birlikte genel sağkalım avantajı (9,1 ay-8,6 ay) tespit edilmemiştir (28).

Daha önce temozolamid alan hastalarda bevacizumab monoterapisinin irinotekan/bevacizumab kombinasyonu ile karşılaştırıldığı faz 2 çalışmada objektif yanıt oranları kombinasyon kolunda %38 iken monoterapide %28 olarak tespit edilmiştir. Genel sağkalımda gruplar arası fark izlenmemiştir (9,2 ay-8,7 ay) (8).

Daha önce temozolamid ile tedavi edilen ve bevacizumab tedavisi için aday olmayan hastalarda nitrozürelere temelli tedaviler kullanılabilir. Nüks glioblastom hastalarında tek ajan lomustin ile %9-14 arasında yanıt oranı ve 1,5-2,7 ay arasında PFS elde edilmiştir (29). İlk basamakta sadece adjuvan radyoterapi alan 447 glioblastom hastasının dahil edildiği prospektif çalışmada ilk nükste Prokarbazin, Lomustin (CCNU), Vinkristin (PCV) rejimi ve temozolamid karşılaştırılmıştır. Tedavi kollarında progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım açısından fark gösterilememiştir (4).

Daha önce temozolamid alan hastalarda bu ajanın tekrar kullanımı ile ilgili veriler birbirinden farklılık göstermektedir. Genel olarak adjuvan temozolamid tedavisinin sonlanmasından birkaç ay sonra nüks eden ve MGMT promotör metilasyonu gösteren hastalarda tekrar temozolamid kullanılabilir (27). Bevacizumab temelli rejimler sonrasında temozolamid kullanımının etkinliği ise düşüktür (26).

Nüks glioblastoma hastalığının tedavisinde yürüyen çok sayıda klinik çalışma mevcuttur. İmmünoterapi kullanılan hastalarda (pembrolizumab, nivolumab) bir miktar katkı gözlenmiştir. Faz III nivolumab-bevacizumab karşılaştırma çalışmasında OS farkı saptanmamıştır (medyan OS 9,8 ay-10 ay, sırasıyla) (18). Devam eden bir pilot çalışmada ise rezeke edilecek nüks glioblastoma hastalarında pembrolizumab tedavisinin cerrahi öncesi verilmesi, cerrahi sonrası verilmesine göre daha faydalı gözükmektedir (10). Olgu bazlı bildirimlere göre nivolumab tedavisinin yanlış eşleşme (mismatch) onarım defekti olan kişilerde kullanımı fayda sağlamaktadır. Bazı genetik mühendislik ürünleri olan lokal viral tedaviler (recombinant poliovirüs ve vocimagene amiretrorepvec) stabil hastalık cevabı sağlamıştır (9).

■ GRAD 2 DİFFÜZ ASTROSİTOM

Grad 2 astrositom tedavisinin temelini gros total rezeksiyon oluşturmaktadır. IDH-mutant grad 2 astrositomlarda post-operatif ilaçsız takip önerilmektedir. Total eksizyonun yapılmadığı hastalarda ise cerrahi sonrası RT'ye sistemik tedavinin eklenmesinin katkısı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. RTOG 9802 çalışmasında 251 düşük grade yüksek riskli hasta post-operatif RT sonrasında 6 kür PCV rejimi verilen ve verilmeyen iki kola ayrılarak incelenmiştir. Bu çalışmaya dahil edilen olguların %26'sını astrositom, %42'sini oligodendrogliom ve %32'sini oligoastrostom hastaları oluşturmaktadır. Ortanca 11,9 senelik takip süresinde RT sonrasında PCV alan grupta almayanlara göre progresyonsuz ve genel sağkalım avantajı gösterilmiştir (ortanca sağkalım 1,3 ay-7,8 ay, HR 0,59, p=0,003). Grad 3 ve 4 hematotoksiste oranı kemoterapi alan grupta %59 iken kemoterapi almayan grupta %18 olarak tespit edilmiştir (5). Alt grup analizlerinde sağkalım avantajı hem oligodendrogliomda hem de IDH-mutant astrositomda izlenmiştir.

Toplam 129 hastanın dahil edildiği tek kollu RTOG 0424 çalışmasında hastalara temozolamid eş zamanlı radyoterapi sonrasında temozolamid tedavisi verilmiştir. Ortanca 4,1 yıllık takipte 3 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı %59 iken genel sağkalım %73 olarak tespit edilmiştir (11).

IDH yabanıl tip (wild type) astrositomlar ise heterojen bir alt grup olmakla beraber özellikle TERT promotör mutasyonu, EGFR amplifikasyonu gibi glioblastomlarda izlenen moleküler değişikliklerin izlendiği tümörlerde rezeksiyon genişliğinden bağımsız olarak post-operatif tedaviler düşünülmelidir.

■ OLİGODENDROGLİOMLAR

Oligodendrogliomlar ve diğer glial tümörler arasında patolojik ve moleküler özellikler ile hastalık seyri açısından farklılıklar bulunmaktadır. Bu farklılıklar tedavi seçimini ve prognozu etkileyebilmektedir. DSÖ 2016 sınıflamasına göre oligodendrogliom tümörler izositrat dehidrogenaz (IDH) mutasyonu ve 1p/19q kodelesyonu taşıyıp taşıyamalarına göre tanımlanırlar.

Grad 2 oligodendrogliomlarda tedavinin temelini gros total rezeksiyon oluşturmaktadır. IDH-mutant, 1p/19q kodelesyonu görülen, grad 2 oligodendrogliomlarda total rezeksiyonun yapılabildiği hastalarda cerrahi sonrası "bekle-gör" yaklaşımı uygundur. Subtotal rezeksiyon yapılan hastalarda post-operatif RT ve kemoterapinin etkinliği RTOG 9802 çalışmasında gösterilmiştir. Yukarıda detayları verilen çalışmaya dahil edilen hastaların %42'sinin patolojik tanısının oligodendrogliom olduğu ve post-operatif radyoterapiye PCV protokolünün eklenmesinin en büyük katkısı bu grupta sağladığı (HR 0.43, %95 CI 0.23-0.82) belirtilmiştir (5).

Grad 3 oligodendrogliomlarda rezeksiyon tipinden bağımsız olarak post-operatif tedavi verilmesi önerilmektedir. Bu grupta adjuvan tedavide PCV ve temozolamid öne çıkan rejimler arasındadır ve tercih edilmeleri açısından merkezler arasında görüş birliği yoktur. Adjuvan temozolamid tedavisi daha kolay alınması, hasta toleransının iyi olması diğer yüksek

dereceli gliom tedavilerinde kullanıldığında sağkalımı artırması nedeniyle daha fazla tercih edilmektedir.

EORTC 269521 çalışmasında 368 anaplastik oligodendrogliom veya anaplastik oligoastrostom hastası radyoterapi veya radyoterapi sonrasında 6 siklus PCV kollarına randomize edilmiştir. Ortanca takip süresinin yaklaşık 12 yıl olduğu uzamış analizde kemoterapiden fayda gören grubun 1p/19q kodelesyonu saptanan hastalar olduğu anlaşılmıştır. Tümörde 1p/19q kodelesyonu tespit edilen 80 hastanın analizinde progresyonsuz sağkalım RT grubunda 50 ay iken, RT ve PCV tedavilerini alan grupta 157 aydır (25).

RTOG 9402 çalışmasında ise 291 anaplastik oligodendrogliom veya anaplastik oligoastrostom hastası RT veya 4 siklus intensif PCV sonrası RT kollarına randomize edilmiştir. Bu çalışmada da 1p/19q kodelesyonu olan hastalarda kemoterapinin etkinliği gösterilmiştir. Radyoterapiye PCV eklenmesi genel sağkalımı yaklaşık iki kat artırmıştır (15,7 yıl-7,3 yıl, HR 0,59 %95 CI 0,37-0,95) (6).

Grade 2 yüksek riskli oligodendrogliomlarda tek modaliteli tedavi de tercih edilebilecek seçenekler arasındadır. EORTC 22033-26033 çalışmasında düşük grade yüksek riskli (risk faktörleri >40 yaş, progresif hastalık, >5 cm tümör, orta hattı geçen tümör, nörolojik semptomlar) 477 hasta post-operatif 12 siklus temozolamid veya radyoterapi kollarına randomize edilmiştir. Medyan takip süresi 4 yıl olup PFS temozolamid ve radyoterapi kolları arasında istatistiksel olarak benzerdir (55 ay-62 ay) (2).

Devam eden randomize bir çalışmada 1p/19q kodelesyonu olan tümörlerde RT sonrasında PCV tedavisi ile RT eş zamanlı temozolamid sonrasında adjuvan temozolamid tedavisi karşılaştırılacaktır (NCT00887146).

Nüks hastalıkta temozolamid ve PCV rejimlerinin etkinliği gösterilmiştir ancak yanıt oranları ve hastalık kontrol süreleri genellikle ilk tanıdan daha azdır. PCV sonrası progresyon izlenen anaplastik oligodendrogliom veya oligoastrostom tanı 48 hastada temozolamidin etkinliğinin incelendiği retrospektif analizde %44 objektif yanıt izlenmiştir. Medyan PFS 7 ay, ortanca genel sağkalım 10 ay olarak not edilmiştir (7).

Temozolamid sonrası PCV deneyimi daha kısıtlı olmakla birlikte 24 hastalık retrospektif seride 12 aylık PFS %21 olarak belirtilmiştir.

■ SONUÇ

Moleküler patolojideki gelişmeler sayesinde gliomların sınıflandırmasında önemli değişiklikler olmuştur. Bununla birlikte tedavinin temelini cerrahi oluşturmaktadır. Ancak multimodal tedavinin önemi giderek artmıştır. Geçtiğimiz dekatta adjuvan radyoterapiye tedaviye kemoterapinin eklenmesinin sağkalım katkısı gösterilmiş, nüks hastalıkta dikkate değer tedavi yanıtı elde edilmiştir. Kan beyin bariyerini geçen kemoterapötikler sınırlı olmasına rağmen temozolamid, prokarbazin, lomustin ve bevacizumab hem ilk sıra tedavide hem de nüks hastalıkta öne çıkan ajanlardır.

■ KAYNAKLAR

- Balana C, Barroso CM, Del Barco Berron S, Losada EP, Muñoz-Langa J, Estival A, De las Peñas R, Fuster J, Gil Gil MJ, Navarro LM, Alonso M, Herrero A, Vaz Salgado MÁ, Peralta S, Olier C, Pérez-Segura P, Rúa MC, Carrato C, Sanz C, Sepulveda-Sanchez JM: Randomized phase IIb clinical trial of continuation or non-continuation with six cycles of temozolomide after the first six cycles of standard first-line treatment in patients with glioblastoma: A Spanish research group in neuro-oncology (GEINO) trial. *Journal of Clinical Oncology* 37 Suppl 15:2001, 2019
- Baumert BG, Hegi ME, van den Bent MJ, von Deimling A, Gorlia T, Hoang-Xuan K, Brandes AA, Kantor G, Taphoorn MJB, Hassel MB, Hartmann C, Ryan G, Capper D, Kros JM, Kurscheid S, Wick W, Enting R, Reni M, Thiessen B, Dhermain F, Bromberg JE, Feuvret L, Reijneveld JC, Chinot O, Gijtenbeek JMM, Rossiter JP, Dif N, Balana C, Bravo-Marques J, Clement PM, Marosi C, Tzuk-Shina T, Nordal RA, Rees J, Lacombe D, Mason WP, Stupp R: Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): A randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol* 17(11):1521-1532, 2016
- Blumenthal DT, Gorlia T, Gilbert MR, Kim MM, Burt Nabors L, Mason WP, Hegi ME, Zhang P, Golfopoulos V, Perry JR, Hyun Nam D, Erridge SC, Corn BW, Mirimanoff RO, Brown PD, Baumert BG, Mehta MP, van den Bent MJ, Reardon DA, Weller M, Stupp R: Is more better? The impact of extended adjuvant temozolomide in newly diagnosed glioblastoma: A secondary analysis of EORTC and NRG Oncology/RTOG. *Neuro Oncol* 19(8):1119-1126, 2017
- Brada M, Stenning S, Gabe R, Thompson LC, Levy D, Rampling R, Erridge S, Saran F, Gattamaneni R, Hopkins K, Beall S, Collins VP, Lee SM: Temozolomide versus procarbazine, lomustine, and vincristine in recurrent high-grade glioma. *J Clin Oncol* 28(30):4601-4608, 2010
- Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, Chakravarti A, Gilbert MR, Barger GR, Coons S, Ricci P, Bullard D, Brown PD, Stelzer K, Brachman D, Suh JH, Schultz CJ, Bahary JP, Fisher BJ, Kim H, Murtha AD, Bell EH, Won M, Mehta MP, Curran WJ Jr: Radiation plus procarbazine, CCNU, and vincristine in low-grade glioma. *N Engl J Med* 374(14):1344-1355, 2016
- Cairncross G, Wang M, Shaw E, Jenkins R, Brachman D, Buckner J, Fink K, Souhami L, Laperriere N, Curran W, Mehta M: Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: Long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol* 31(3):337-343, 2013
- Chinot OL, Honore S, Dufour H, Barrie M, Figarella-Branger D, Muracciole X, Braguer D, Martin PM, Grisoli F: Safety and efficacy of temozolomide in patients with recurrent anaplastic oligodendrogliomas after standard radiotherapy and chemotherapy. *J Clin Oncol* 19(9):2449-2455, 2001
- Cloughesy T, Vredenburgh JJ, Day B, Das A, Friedman HS: Updated safety and survival of patients with relapsed glioblastoma treated with bevacizumab in the BRAIN study. *Journal of Clinical Oncology* 28 Suppl 15:2008, 2010
- Cloughesy TF, Landolfi J, Vogelbaum MA, Ostertag D, Elder JB, Bloomfield S, Carter B, Chen CC, Kalkanis SN, Kesari S, Lai A, Lee IY, Liau LM, Mikkelsen T, Nghiemphu P, Piccioni D, Accomando W, Diago OR, Hogan DJ, Gammon D, Kasahara N, Kheoh T, Jolly DJ, Gruber HE, Das A, Walbert T: Durable complete responses in some recurrent high-grade glioma patients treated with Toca 511 + Toca FC. *Neuro Oncol* 20(10):1383-1392, 2018
- Cloughesy TF, Mochizuki AY, Orpilla JR, Hugo W, Lee AH, Davidson TB, Wang AC, Ellingson BM, Rytlewski JA, Sanders CM, Kawaguchi ES, Du L, Li G, Yong WH, Gaffey SC, Cohen AL, Mellinghoff IK, Lee EQ, Reardon DA, O'Brien BJ, Butowski NA, Nghiemphu PL, Clarke JL, Arrillaga-Romany IC, Colman H, Kaley TJ, de Groot JF, Liau LM, Wen PY, Prins RM: Neoadjuvant anti-PD-1 immunotherapy promotes a survival benefit with intratumoral and systemic immune responses in recurrent glioblastoma. *Nat Med* 25(3):477-486, 2019
- Fisher BJ, Hu C, Macdonald DR, Lesser GJ, Coons SW, Brachman DG, Ryu S, Werner-Wasik M, Bahary JP, Liu J, Chakravarti A, Mehta M: Phase 2 study of temozolomide-based chemoradiation therapy for high-risk low-grade gliomas: Preliminary results of Radiation Therapy Oncology Group 0424. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 91(3):497-504, 2015
- 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 Jr WJ, Mehta MP: A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 370(8):699-708, 2014
- 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
- Herrlinger U, Schäfer N, Steinbach JP, Weyerbrock A, Hau P, Goldbrunner R, Friedrich F, Rohde V, Ringel F, Schlegel U, Sabel M, Ronellenfitsch MW, Uhl M, Maciaczyk J, Grau S, Schnell O, Hänel M, Krex D, Vajkoczy P, Gerlach R, Kortmann RD, Mehdorn M, Tüttenberg J, Mayer-Steinacker R, Fietkau R, Brehmer S, Mack F, Stuplich M, Kebir S, Kohner R, Dunkl E, Leutgeb B, Proescholdt M, Pietsch T, Urbach H, Belka C, Stummer W, Glas M: Bevacizumab plus irinotecan versus temozolomide in newly diagnosed o6-methylguanine-DNA methyltransferase nonmethylated glioblastoma: The randomized GLARIUS trial. *J Clin Oncol* 34(14):1611-1619, 2016
- Herrlinger U, Tzaridis T, Mack F, Steinbach JP, Schlegel U, Sabel M, Hau P, Kortmann RD, Krex D, Grauer O, Goldbrunner R, Schnell O, Bähr O, Uhl M, Seidel C, Tabatabai G, Kowalski T, Ringel F, Schmidt-Graf F, Suchorska B, Brehmer S, Weyerbrock A, Renovanz M, Bullinger L, Galldiks N, Vajkoczy P, Misch M, Vatter H, Stuplich M, Schäfer N, Kebir S, Weller J, Schaub C, Stummer W, Tonn JC, Simon M, Keil VC, Nelles M, Urbach H, Coenen M, Wick W, Weller M, Fimmers R, Schmid M, Hattingen E, Pietsch T, Koch C, Glas M; Neurooncology Working Group of the German Cancer Society: Lomustine-temozolomide combination therapy versus standard temozolomide therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CeTeG/NOA-09): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 393(10172):678-688, 2019

16. Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, Boscia A, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS: CBTRUS statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011-2015. *Neuro Oncol* 20 Suppl 4:iv1-iv86, 2018
17. Ostrom QT, Gittleman H, Xu J, Kromer C, Wolinsky Y, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS: CBTRUS statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2009-2013. *Neuro Oncol* 18 Suppl 5:v1-v75, 2016
18. Reardon DA, Omuro A, Brandes AA, Rieger J, Wick A, Sepulveda J, Phuphanich S, de Souza P, Ahluwalia MS, Lim M, Vlahovic G, Sampson J: OS10.3 randomized phase 3 study evaluating the efficacy and safety of nivolumab vs bevacizumab in patients with recurrent glioblastoma: CheckMate 143. *Neuro-Oncology* 19 Suppl 3:iii21, 2017
19. Sanson M, Marie Y, Paris S, Idbaih A, Laffaire J, Ducray F, El Hallani S, Boisselier B, Mokhtari K, Hoang-Xuan K, Delattre JY: Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas. *J Clin Oncol* 27(25):4150-4154, 2009
20. 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; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour and Radiation Oncology Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group: 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
21. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352(10):987-996, 2005
22. Taal W, Brandsma D, de Bruin HG, Bromberg JE, Swaak-Kragten AT, Smitt PA, van Es CA, van den Bent MJ: Incidence of early pseudo-progression in a cohort of malignant glioma patients treated with chemoradiation with temozolomide. *Cancer* 113(2):405-410, 2008
23. Taphoorn MJ, Henriksson R, Bottomley A, Cloughesy T, Wick W, Mason WP, Saran F, Nishikawa R, Hilton M, Theodore-Oklota C, Ravelo A, Chinot OL: Health-related quality of life in a randomized phase III study of Bevacizumab, temozolomide, and radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol* 33(19):2166-2175, 2015
24. van den Bent MJ, Baumert B, Erridge SC, Vogelbaum MA, Nowak AK, Sanson M, Brandes AA, Clement PM, Baurain JF, Mason WP, Wheeler H, Chinot OL, Gill S, Griffin M, Brachman DG, Taal W, Rudà R, Weller M, McBain C, Reijneveld J, Enting RH, Weber DC, Lesimple T, Clenton S, Gijtenbeek A, Pascoe S, Herrlinger U, Hau P, Dhermain F, van Heuvel I, Stupp R, Aldape K, Jenkins RB, Dubbink HJ, Dinjens WNM, Wesseling P, Nuyens S, Golfopoulos V, Gorlia T, Wick W, Kros JM: Interim results from the CATNON trial (EORTC study 26053-22054) of treatment with concurrent and adjuvant temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma: A phase 3, randomised, open-label intergroup study. *Lancet* 390(10103):1645-1653, 2017
25. van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, Kros JM, Kouwenhoven MC, Delattre JY, Bernsen HJ, Frenay M, Tijssen CC, Grisold W, Sipos L, Enting RH, French PJ, Dinjens WN, Vecht CJ, Allgeier A, Lacombe D, Gorlia T, Hoang-Xuan K: Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: Long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *J Clin Oncol* 31(3):344-350, 2013
26. Verhoeff JJ, Lavini C, van Linde ME, Stalpers LJ, Majoie CB, Reijneveld JC, van Furth WR, Richel DJ: Bevacizumab and dose-intense temozolomide in recurrent high-grade glioma. *Ann Oncol* 21(8):1723-1727, 2010
27. Weller M, Tabatabai G, Kästner B, Felsberg J, Steinbach JP, Wick A, Schnell O, Hau P, Herrlinger U, Sabel MC, Wirsching HG, Ketter R, Bähr O, Platten M, Tonn JC, Schlegel U, Marosi C, Goldbrunner R, Stupp R, Homicsko K, Pichler J, Ninkovic G, Meixensberger J, Vajkoczy P, Kollias S, Hüsing J, Reifenberger G, Wick W; DIRECTOR Study Group: MGMT promoter methylation is a strong prognostic biomarker for benefit from dose-intensified temozolomide rechallenge in progressive glioblastoma: The DIRECTOR trial. *Clin Cancer Res* 21(9):2057-2064, 2015
28. Wick W, Gorlia T, Bendszus M, Taphoorn M, Sahm F, Harting I, Brandes AA, Taal W, Domont J, Idbaih A, Campone M, Clement PM, Stupp R, Fabbro M, Le Rhun E, Dubois F, Weller M, von Deimling A, Golfopoulos V, Bromberg JC, Platten M, Klein M, van den Bent MJ: Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma. *N Engl J Med* 377(20):1954-1963, 2017
29. Wick W, Puduvalli VK, Chamberlain MC, van den Bent MJ, Carpentier AF, Cher LM, Mason W, Weller M, Hong S, Musib L, Liepa AM, Thornton DE, Fine HA: Phase III study of enzastaurin compared with lomustine in the treatment of recurrent intracranial glioblastoma. *J Clin Oncol* 28(7):1168-1174, 2010