



Derleme

Gliomlarda Radyoterapi ve Radyocerrahi

Radiation Therapy and Radiosurgery for Gliomas

Kadir TUFAN

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

Yazışma adresi: Kadir TUFAN ✉ kadirtufan@hotmail.com

ÖZ

Gliomlar en sık görülen primer beyin tümörlerini oluştururlar. Oldukça iyi seyreden pilositik astrositomlardan, son derece kötü gidişatlı glioblastoma kadar geniş yelpazesi olan beyinin destek hücrelerinden kaynaklanan tümörlerdir. Bu geniş yelpaze WHO (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından histopatolojik olarak 4 dereceye ayrılmıştır. Son yıllardaki moleküler düzeydeki gelişmeler aynı derecedeki tümörlerin dahi farklı davranışlara sahip olduklarını göstermiştir. Bu mozaik içindeki tümörlerin tedavi protokolleri de hızla değişmektedir. Gliomların tedavi protokolünde radyoterapi (RT) cerrahiden hemen sonra yerini almıştır. Glioblastom'da (GBM) RT'nin standart tedavideki yeri tartışılmazken, düşük dereceli infiltratif gliomlarda RT'nin yeri hâlâ tartışılmaktadır. Makalede farklı derecelerdeki glial tümörlerde RT'nin yeri, etkililiği, uygulama dozları ve teknikleri güncel literatür bilgileri ışığında tartışılmıştır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Gliom, Radyoterapi, Radyocerrahi

ABSTRACT

Gliomas are the most common primary brain tumors. They are tumors originating from the gliocytes of the brain, ranging from benign pilocytic astrocytomas to extremely aggressive glioblastomas. Recent advances at the molecular level have shown that even tumors of the same degree have different behaviors. The treatment protocols for tumors within this mosaic are also rapidly changing. Radiotherapy (RT) was included in the treatment protocol of gliomas immediately after surgery. While the role of RT in standard treatment in glioblastoma (GBM) is not debated, the place of RT in low-grade infiltrative gliomas is still uncertain. In the present article, the indications, efficacy, application doses and techniques of radiotherapy and radiosurgery in different degrees of glial tumors are discussed with the current literature data.

KEYWORDS: Glioma, Radiation Therapy, Radiosurgery

Düşük Dereceli İnfiltratif Gliomlarda Radyoterapi

Düşük dereceli infiltratif gliomlarda (DDG) tümörlerde cerrahi eksizyon halen standart ilk basamak tedavi olarak yerini korumaktadır. Zira bu hastaların progresyonsuz ve /veya toplam sağ kalım sürelerini belirleyen en önemli kriter cerrahi rezeksiyon miktarıdır (20,32). Radyolojik incelemelerle kanıtlanmış gross total rezeksiyon sonrası sadece takip, kabul edilmiş ideal tedavi yöntemidir. McGirt ve ark. nın yaptığı çalışmada gross total rezeksiyon yapılan hastalarda progresyonsuz sağ kalım ortalama 7 yıl bulunurken, bu süre subtotal rezeksiyon uygulananlarda sadece 3,5 yıl bulunmuş-

tur (20). Smith ve ark.nın yaptığı çalışmada tümör hacminin %90'dan fazlasının çıkarıldığı hastalarda 8 yıllık sağ kalım oranı %91 iken, %90'dan az eksizyon uygulananlarda 8 yıllık sağ kalım oranı %60 olarak tespit edilmiştir (32). Ancak, bu tümörlerin tanı konulduğunda büyük hacimlerde ve kritik alanlara yakın olması nedeniyle gross total rezeksiyon her zaman mümkün olmayabilir.

Subtotal rezeksiyon yapılmış ve hatta gross total rezeksiyon yapılmış bir grup hastada cerrahi sonrası radyoterapi ve kemoterapi gibi ek tedavilere ihtiyaç duyulduğu birçok çalışmada kanıtlanmıştır (30). Cerrahi sonrası hangi hastaların

sadece takip edileceği, hangi hastalara ve ne zaman ek tedavi modaliteleri uygulanacağı tartışma konusudur.

Shaw ve ark. yaptığı Faz II prospektif klinik çalışmada 40 yaş altı düşük dereceli glial tümörü olan ve gross total rezeksiyon sonrası tedavisiz takip edilen hastaların 2. ve 5. yılda toplam sağ kalım oranı %97 ve %93 bulunurken, progresyonsuz sağ kalım oranı yine 2. ve 5. yılda %82 ve %48 bulunmuştur. Bu çalışma 40 yaş altı gross total rezeksiyon yapılmış hastalarda dahi 5 yıl içinde yaklaşık yarısında progresyon riski olduğunu ortaya koymaktadır (30).

Subtotal rezeksiyon uygulanmış hastalarda ise durum daha dramatiktir. Bu bulgular ışığında gross total rezeksiyon uygulanan hastaların bir kısmında ve subtotal rezeksiyon uygulanan hastaların ise önemli bir kısmında cerrahi sonrası takip yerine ek tedavi verilme gerekliliği ortaya konmuştur (20,30,32). Hangi hasta gruplarına cerrahi sonrası radyoterapi verilmesinin uygun olacağı ise birçok araştırmada açıklanmaya çalışılmış ve sonunda iyi ve kötü prognostik kriterler bildirilmiştir (24,30).

Avrupa Onkoloji Organizasyonunun yaptığı bir Faz III çalışmada 40 yaş üstünde olmak, astrositoma histolojik alt tip, orta hattı geçen veya 6 cm den daha büyük çapa ulaşan tümör hacmi, cerrahi öncesi nörolojik defisit mevcudiyeti sağ kalım açısından kötü prognostik faktörler olarak bulunmuştur (24). Kötü prognostik faktörlerden 2 ve daha azına sahip olgular düşük risk grubu kabul edilirken, 3'ten fazla risk faktörü taşıyan olgular yüksek risk grubu olarak tanımlanmıştır (24).

Rezeksiyon derecesinden sonra karşımıza çıkan en önemli prognostik kriter hasta yaşıdır. 40 yaş birçok çalışmada eşik değer olarak kabul edilmiştir (24,30). Oligodendroglial histolojik alt tip varlığı ve özellikle oligodendrogliom ve oligoastro-sitomlarda 1p/19q kodelesyonu iyi prognoz kriterleri olarak görülmektedir. Bu olguların bazı kemoterapi protokollerine de çok iyi cevap verdikleri bilinmektedir (24,30).

Özetleyecek olursak 40 yaşından genç ve iyi prognostik faktörlere sahip gross total rezeksiyon uygulanmış düşük dereceli glial tümör olgularında takip önerilmektedir. 40 yaşından ileri ve 2'den fazla kötü prognostik faktöre sahip hastalarda ve subtotal rezeksiyon uygulanan hastalarda tedaviye radyoterapinin eklenmesi genel kabul edilen bir görüştür. Bu iki grup arasında kalan hastalarda ise her hastaya özgü bir takip-tedavi planının hasta ve beyin cerrahının ortak görüşü ile programlanması önerilmektedir (24,30).

EORTC 22845 çalışmasında (Faz III) hastaların bir kısmına cerrahi sonrası RT, bir kısmına ise takiplerde progresyondan sonra RT verilmiştir. Cerrahi sonrası hemen RT verilmesinin progresyonsuz sağ kalıma anlamlı olumlu etkisi olduğu (5,3 yıl / 3,4 yıl) tespit edilmiştir. Ancak toplam sağ kalım üzerine erken RT'nin olumlu etkisi bulunamamıştır (40).

Düşük dereceli glial tümörlerde güncel radyoterapi protokolü T2 veya FLAIR sekanslarda görülen tümör yatağının 2 cm periferini de içine alacak şekilde 30 fraksiyonda toplam 54 Gy doz verilmesi şeklindedir (29,40). Daha yüksek dozların sağ kalıma etkisi olmadığı gibi, yan etki oranlarında da artışa neden olduğu tespit edilmiştir (29).

Anaplastik Glial Tümörlerde Radyoterapi

WHO sınıflamasına göre grade 3 olarak bilenen tümörlerin çok önemli bir kısmını anaplastik astrositomlar (AA), anaplastik oligodendrogliomlar (AO) ve anaplastik oligoastro-sitomlar (AOA) oluşturur. Pür astrositik anaplastik gliomlar, oligodendroglial seri tümör hücresi içeren diğer 2 alt gruba göre daha kötü seyirli ve farklı tedavi algoritmaları olduğu için ayrı alt başlıklar altında incelenmesi daha uygun olacaktır.

Anaplastik Astrositomlarda Tedavi

Gross total rezeksiyonlardan sonra dahi yüksek nüks oranları olan bu tümörlerde yaklaşık 30 yıldır standart tedavi mümkün olan en geniş cerrahi eksizyon sonrası radyoterapidir. Tümör yatağı ve periferindeki 2 cm alana 30 seansta toplam 60 Gy doz standart radyoterapi protokolüdür (5,26). Güncel uygulamada kemoterapinin anaplastik astrositomdaki yeri tartışmalıdır. Faz III çalışmalarda alt tipinde radyoterapi ile birlikte verilen temazolamid (TMZ), nitrozüre, PCV (prokarbazin, CCNU ve vinkristin) gibi kemoterapi protokollerinin progresyonsuz ve ortalama sağ kalıma olumlu etkisi kanıtlanamamıştır (5,26). Yakın zamanda yayımlanan Faz III çalışma olan CATNON (EORTC 26053-22054) çalışmasının ara sonuçlarında TMZ kemoterapisinin anaplastik astrositomda da ortalama sağ kalımı artırdığı bildirildi (41).

IDH 1 mutasyonun mevcudiyeti en önemli prognostik faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. IDH-mutant olan hastalarda ortalama sağ kalım 7,9 yıl iken, IDH-mutant olmayanlarda 2,8 yıla inmektedir (5,25,26). Nispeten daha az önemli prognostik faktörler yaşı ve performansı, tümör çıkarım miktarı ve tümör yerleşim yeri olarak kabul edilmektedir (25).

Anaplastik Oligodendroglial Tümörlerde Tedavi

Bir anaplastik gliomda oligodendroglial seri hücre bulunması, birazdan bahsedeceğimiz 1p/19q kodelesyonu olsun ya da olmasın daha iyi prognozu ifade eder. Anaplastik oligodendroglial tümörlerde de standart tedavi mümkün olan en geniş cerrahi eksizyon sonrası radyoterapidir. Tümör yatağı ve periferindeki 2 cm alana 30 seansta toplam 54-60 Gy doz standart radyoterapi protokolüdür. Ancak bu tümörlerin en azından bir kısmı kemoterapiye de iyi cevap verirler (2,4).

30 yıl önce anaplastik oligodendroglial tümörlerin kemosensitif oldukları ile ilgili bilgiler yayınlandı (2,4). Tedavi protokolüne KT eklenen hastaların ortalama sağ kalım süreleri 4 yıl idi. Özel bir grup hastada ise ortalama sağ kalım diğer hastalara göre belirgin olarak uzundu. Yapılan genetik çalışmalarda 1p/19q kodelesyonu gösteren grubun daha uzun sağ kalım süresine sahip oldukları tespit edildi (13,25). Ardından bu konuda faz III çalışmaları da yayınlandı (3,42).

RTOG 9402 çalışmasında hastalar cerrahi sonrası RT ve RT+KT (PCV protokolü) gruplarına randomize edildi (3). 1p/19q kodelesyonu olan hastalar ele alındığında ortalama sağ kalım sadece RT alanlarda 7,3 yıl, RT+KT alanlarda ise 14,7 yıl olarak yani 2 kat fazla bulundu. 1p/19q kodelesyonu olmayan hastalarda kemoterapinin sağ kalıma etkisi olmadığı tespit edildi (2,6/2,7 yıl). Eş zamanlı yayınlanan diğer bir faz III çalışma olan EORTC 26951'de de bu sonuçlar teyit edildi. Bu çalışmada 1p/19q kodelesyonu olan hastaların RT ye eklenen

PCV protokolünün sağ kalımı belirgin olarak artırdığı, buna ek olarak 1p/19q kodelesyonu olmayan hastalarda ise kısmi de olsa bir fayda elde edilebileceği yorumlandı (2).

1p/19q kodelesyonu olmayan tüm anaplastik gliomlarda PCV protokolü yerine temozolamid tedavisinin protokole eklenmesini araştıran çalışma olan CATNON (EORTC 26053-22054) çalışmasının ara sonuçları 2017 yılında yayınladı (42). Yeni tanı almış tüm anaplastik gliomlarda cerrahi sonrası eş zamanlı RT+temozolamid kemoterapisinin 5 yıllık ortalama sağ kalımı %44,1'den %55,9'a çıkardığı, yani sağ kalıma anlamlı katkı sağladığı bildirildi. Çalışmanın geç sonuçları henüz yayımlanmadı. Halen devam eden CODEL (ClinicalTrials.gov, number NCT00887146) çalışmasında kodelesyonu olan olgularda anaplastik gliomlarda PCV ile TMZ kemoterapisinin etkililiği karşılaştırılmaktadır.

Güncel olarak 1p/19q delesyonu olan anaplastik oligodendrogliyal tümörlerde cerrahi sonrası RT+PCV veya TMZ protokolü rutin olarak kullanılmaktadır. 1p/19q delesyonu olmayan hastalarda ise cerrahi sonrası RT standart tedavidir, ancak PCV veya TMZ protokolünün ek katkısı tartışmalıdır (2-4,13,42).

Glioblastomada Radyoterapi

Yüksek dereceli glial tümörlerde radyoterapi uygulamaları 1920'lerde tarif edilmiştir. 1970 ve 80'lerde yayımlanan prospektif Faz III çalışmalarda GBM'de o günün tekniği ile tüm beyin ışınlanmanın cerrahi sonrası ortalama sağ kalımı 4 aydan 8 aya çıkardığı vurgulanmıştır (28,43,44). Bundan sonra günümüze kadar GBM'de standart tedavi protokolü içinde maksimum güvenli rezeksiyon sonrası RT protokolü yer almıştır.

1980'de Hochberg ve Pruitt'in yaptığı radyolojik çalışmada GBM'lerin %90'ında rekürrens primer tümör odağının 2 cm etrafında geliştiğini bildirmişlerdir (14). Bu bilgiden yola çıkılarak başlanan ve 1989'da Shapiro ve ark. tarafınca yayımlanan çalışmada (BTCG 80-01 çalışması) tüm beyin ışınlama yerine bölgesel ışınlanmanın ortalama sağ kalım ve rekürrens oranlarında fark oluşturmadığı bildirilmiştir (27). Bundan sonra primer tümör odağı etrafındaki 2 cm alanı da içine alacak şekilde bölgesel ışınlama GBM'de standart RT protokolü olarak kullanılmaktadır.

Radyoterapi doz çalışmalarında toplam 50, 55 ve 60 Gy doz uygulamalarında ortalama sağ kalımda 60 Gy doz lehine anlamlı fark tespit edilmiş, 60 Gy'nin üstündeki dozlarda ise ortalama sağ kalıma olumlu katkısı olmadığı gibi toksik yan etkilerin daha fazla yaşandığı tespit edilmiştir (1,45). Sonuç olarak standart RT protokolü 30 fraksiyonda günlük 2 Gy (toplam 60 Gy) veya 33 fraksiyonda günlük 1,8 Gy (toplam 59,4 Gy) olarak şekillenmiştir.

Yıllar içinde doz değişikliği olmamasına rağmen tedavi tekniklerinde yeni gelişmeler olmuştur. Konvansiyonel radyoterapinin yerini 3-boyutlu konformal radyoterapi ve yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) teknikleri almıştır (12).

Son 15 yıl içinde GBM tedavisindeki en büyük değişiklik cerrahi sonrası RT ile eş zamanlı ve sonrasında verilen temozolamid (TMZ) kemoterapisidir.

Stupp ve ark. tarafından 2005 yılında yayınlanan ve 2009 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/m²) ve adjuvan 6 kür (150-200 mg/m²) olarak eklenmesinin tek başına RT'ye göre sağ kalımı anlamlı şekilde uzattığının gösterilmesiyle, GBM hastalarının güncel standart tedavisi "maksimum güvenli cerrahi rezeksiyon + eşzamanlı RT ve TMZ + adjuvan 6 kür TMZ" olarak belirlenmiştir (34,35). EORTC/ NCIC olarak da bilinen bu çalışmanın 5 yıllık takip sonuçları 2009 yılında yayınlamıştır. Bu çalışma sonucunda TMZ+RT alan grupta genel sağ kalım oranı iki yılda %27,2, üç yılda %16, dört yılda %12,1 ve beş yılda %9,8 bulunmuştur. Bu oranlar cerrahi sonrası sadece RT alan grupta iki yılda %10,9, üç yılda %4,4, dört yılda %3 ve beş yılda %1,9 olarak bildirilmiştir (34). Bu çalışmada uzun sağ kalım gösteren hastaların tümör hücrelerindeki belirteçlere bakıldığında MGMT (Metil Guanin Metil Transferaz) metilasyonun daha sık olduğu tespit edildi (34).

MGMT, alkilleyici ajanların sebep olduğu DNA hasarını tamir ederek bu moleküllere karşı gelişen direnç mekanizmalarından birini oluşturmaktadır. Bu tamir mekanizması sağlıklı hücreleri alkilleyici ajanlarının sitotoksik etkilerinden korumaktadır. Kanseri hücrelerinde ise tedavi etkilerine karşı direnç gelişmesine neden olur. Bu çelişkili durum MGMT enzimini daha da önemli kılmaktadır. Enzim düzeyi yüksek olan tümör hücrelerinin TMZ'ye dirençli olduğu saptanmıştır. MGMT düzeyi düşük olan hücrelerde ise TMZ duyarlılığı yüksek bulunmuştur (19).

EORTC/NCIC çalışmasında MGMT metilasyonu olan grupta ortalama sağ kalım sadece RT alanlarda 15,3 ay, RT+TMZ alanlarda ise 23,4 ay olarak bulunmuştur. MGMT metilasyonu olmayan grupta ise bu oran sadece RT alanlarda 11,8 ay, RT+TMZ alanlarda 12,6 ay tespit edilmiştir (34).

70 yaş üstü ve genel performansı iyi olmayan GBM hastalar günlük pratiğimizde sıkça karşımıza gelir. Bu hasta grubunda standart RT+TMZ protokolünün toleransı zordur. Üstelik yukarı bahsettiğimiz Faz III çalışmalarda bu hasta grubu çalışmaya dâhil edilmemiştir (34,35). Bu sebeple yaşlı hastalarda sadece TMZ veya dozu azaltılmış RT ile birlikte TMZ uygulamaları akla yatkın görünmektedir. NOA-8 ve NORDIC çalışmaları olarak bilinen 2 ayrı prospektif Faz III çalışmada yaşlı hastalarda tek başına TMZ tedavisinin RT kadar etkin olduğu, özellikle MGMT metilasyonu kanıtlanan hastalarda tek başına TMZ tedavisinin uygun olduğu, diğerlerinde hipofraksiyone RT mantıklı olacağını bildirmişlerdir (18,46).

Standart "Cerrahi+RT+TMZ" tedavisinden sonra nüks eden GBM olguları yönetimi zor diğer bir hasta grubunu oluşturur. Rekürren GBM olgularında "kurtarma tedavisi" olarak re-irradiasyon seçilebilecek tedavi yöntemlerinden birisidir. Önceki RT protokolünün üzerinden 6 aydan uzun süre geçmiş genel performansı uygun ve sınırlı nüksü olan hastalarda radyasyon onkoloğunun yapacağı doz ayarlamasına göre 10 fraksiyonda günlük 3-3,5 Gy doz tercih edilebilir (hipofraksiyone radyoterapi) (34). Diğer seçilebilecek bir yöntem ise birazdan anlatacağımız "Stereotaksik Radyocerrahi" tekniğidir.

Reküren GBM'ler kurtarma tedavisinde Bevacizumab (BEV) son 10 yıl içinde ön plana çıkmıştır (6). Bir Faz II çalışmada, GBM'in ilk basamak tedavisinde BEV'in etkiliği araştırılmış, ancak TMZ'ye üstünlüğü kanıtlanamamıştır (11). Sonrasında Faz II çalışmalarda ise BEV'in reküren GBM'lerde ortalama sağ kalıma belirgin etkisi olmamasına rağmen, en azından progresyonsuz sağ kalıma olumlu etkisi olduğu kanıtlanmıştır (16,37). BEV tedavisinin, reirridasyonda en korkulan yan etki olan radyonekrozdan koruyucu etkisi reküren GBM tedavisinde BEV kemoterapisini popüler hale getirmiştir (7,8). BEV kemoterapisine Irrinotekan eklenmesinin tedavi etkinliğini artırdığını bildiren yayınlar mevcuttur (9,16). Özetleyecek olursak, Reküren GBM'lerde güncel 2. basamak tedavi cerrahi (uygun ise)+reirridasyon+BEV/Irrinotekan olarak kabul edilmektedir.

Glial tümörlerde Stereotaksik Radyocerrahi

Stereotaksik radyocerrahi (SRC), radyolojik olarak saptanmış (BT, MRG, Anjiyo) küçük hacimli bir hedef dokuya, stereotaksik olarak odaklanarak çok sayıda radyoaktif ışın ile tek seferde çok yüksek dozun yönlendirilmesi şeklinde açıklanabilir. Radyoaktif ışın Gamma Knife'da olduğu gibi gamma ışını, ya da LINAC bazlı radyocerrahi cihazlarında olduğu gibi X ışını olabilir.

WHO Grade 1 gliomların prototipi olan pilositik astrositomların standart tedavisi tartışmasız cerrahi eksizyondur. Küçük rezidü veya reküren, cerrahi uygun yerleşimli olmayan pilositik astrositomlarda SRC yüksek tümör kontrol oranları ve düşük yan etki profili ile ön plana çıkmaktadır (22,31,39). Bu konuda Simonova ve ark. yayımladığı uzun takipli olgu serisinde Gamma Knife tedavisi sonrası olgularında %40'ında tümörün tamamen kaybolduğu, %40'ında tümör hacminin azaldığı, 10 yıllık sağ kalımın %96, progresyonsuz sağ kalımın %80 olduğu bildirmişlerdir (31).

Düşük dereceli infiltratif gliomların (WHO grade II) SRC kullanımı ile ilgili az denekli retrospektif ve az sayıda yayında olumlu sonuçlar bildirilmiş olsa da güncel tedavi algoritmasında SRC yer almaz (10,22).

Yeni tanı almış yüksek dereceli glial tümörlerin ilk basamak tedavisinde Stereotaksik Radyocerrahi (SRC) yer almaz ve bu hastalara klasik fraksiyone radyoterapi verilmesi konusunda tartışma yoktur. 1990 başlarında doz ayarlaması yapılarak fraksiyone tedaviden sonra "boost" tedavisi olarak SRC uygulaması konusunda çalışmalar yayınlanmıştır. İki adet prospektif tek merkezli çalışma yeni tanı almış GBM'de RT sonrası SRC'nin, tek başına klasik fraksiyone RT alanlara göre ortalama ve progresyonsuz sağ kalımda daha faydalı olduklarını bildirmişlerdir (17,21). Bu bilgiyi teyit etmek için yapılan prospektif Faz III RTOG 9305 çalışmasında tek başına klasik RT alan grupta sonuçlar daha iyi çıkmıştır (33). Bu çalışmalardan sonra yeni tanı almış yüksek dereceli glial tümörlerin ilk basamak tedavisinde SRC'nin katkısı olmadığı konusunda fikir birliği oluşmuştur.

SRC reküren yüksek dereceli glial tümörlerde "kurtarma tedavisi" için kullanılabilen bir radyoterapi tekniğidir. Reküren GBM'de SRC ile ilgili yayınların çoğu kontrolsüz retrospektif

çalışmalardır (23,36,38). Sadece bir adet prospektif ama kontrolsüz çalışma mevcuttur. Kong ve ark. yaptığı bu prospektif çalışmada 114 reküren yüksek dereceli tümörlü hasta grubunda, Gamma Knife Radyocerrahisi sonrası progresyonsuz sağ kalım anaplastik astrositom grubunda 8 ay, GBM'de 4 ay, ortalama sağ kalım anaplastik astrositomda 26 ay, GBM'de 13 ay bulunmuştur (15). Sonuçlar önceki reküren yüksek dereceli glial tümörlerdeki kurtarma tedavileri ile karşılaştırıldığında Gamma Knife Radyocerrahi'sinin progresyonsuz ve ortalama sağ kalıma kısmen de olsa faydası olduğunu bildirmişlerdir (15,23,36,38). Şu ana kadar kurtarma tedavisinde SRC ile hipofraksiyone RT'yi karşılaştıran prospektif randomize Faz III çalışma yoktur ve daha kesin kanaatler bildirmek için bu şekilde çalışmalara ihtiyaç vardır.

■ KAYNAKLAR

1. 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. Br J Cancer 64(4):769-774, 1991
2. Bouffet E, Jouvret A, Thiesse P, Sindou M: Chemotherapy for aggressive or anaplastic high grade oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: Better than a salvage treatment. Br J Neurosurg 12(3):217-222, 1998
3. 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
4. Cairncross JG, Macdonald DR, Ramsay DA: Aggressive oligodendroglioma: A chemosensitive tumor. Neurosurgery 31(1):78-82, 1992
5. Chang S, Zhang P, Cairncross JG, Gilbert MR, Bahary JP, Dolinskas CA, Chakravarti A, Aldape KD, Bell EH, Schiff D, Jaeckle K, Brown PD, Barger GR, Werner-Wasik M, Shih H, Brachman D, Penas-Prado M, Robins HI, Belanger K, Schultz C, Hunter G, Mehta M: Phase III randomized study of radiation and temozolomide versus radiation and nitrosourea therapy for anaplastic astrocytoma: Results of NRG Oncology RTOG 9813. Neuro Oncol 19(2):252-258, 2017
6. Cohen MH, Shen YL, Keegan P, Pazdur R: FDA drug approval summary: Bevacizumab (avastin) as treatment of recurrent glioblastoma multiforme. Oncologist 14(11):1131-1138, 2009
7. Cuneo KC, Vredenburgh JJ, Sampson JH, Reardon DA, Desjardins A, Peters KB, Friedman HS, Willett CG, Kirkpatrick JP: Safety and efficacy of stereotactic radiosurgery and adjuvant bevacizumab in patients with recurrent malignant gliomas Int J Radiat Oncol Biol Phys 82(5):2018-2024, 2012
8. Fleischmann DF, Jenn J, Corradini S, Ruf V, Herms J, Forbrig R, Unterrainer M, Thon N, Kreth FW, Belka C, Niyazi M: Bevacizumab reduces toxicity of reirradiation in recurrent high-grade glioma. Radiother Oncol 138:99-105, 2019
9. 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(28):4733-4740, 2009

10. Gagliardi F, Bailo M, Spina A, Donofrio CA, Boari N, Franzin A, Fava A, Del Vecchio A, Bolognesi A, Mortini P: Gamma Knife radiosurgery for low-grade gliomas: Clinical results at long-term follow-up of tumor control and patients' quality of life. *World Neurosurg* 101:540-553, 2017
11. 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, Mehta MP: A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma mehta. *N Engl J Med* 370(8):699-708, 2014
12. Gzell C, Back M, Wheeler H, Bailey D, Foote M: Radiotherapy in glioblastoma: The past, the present and the future. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 29(1):15-25, 2017
13. Hacisalihoglu P, Kucukodaci Z, Gundogdu G, Bilgic B: The correlation between 1p/19q Codeletion, IDH1 mutation, p53 overexpression and their prognostic roles in 41 Turkish Anaplastic Oligodendroglioma patients. *Turk Neurosurg* 27(5):682-689, 2017
14. Hochberg FH, Pruitt A: Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma. *Neurology* 30(9):907-911, 1980
15. Kong DS, Lee JI, Park K, Kim JH, Lim DH, Nam DH: Efficacy of stereotactic radiosurgery as a salvage treatment for recurrent malignant gliomas. *Cancer* 112(9):2046-2051, 2008
16. Kreisl TN, Kim L, Moore K, Duic P, Royce C, Stroud I, Garren N, Mackey M, Butman JA, Camphausen K, Park J, Albert PS, Fine HA: Fine Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 27(5):740-745, 2009
17. Loeffler JS, Alexander E 3rd, Shea WM, Wen PY, Fine HA, Kooy HM, Black PM: Radiosurgery as part of the initial management of patients with malignant gliomas. *J Clin Oncol* 10:1379-1385, 1992
18. Malmström A, Grønberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, Abacioglu U, Tavelin B, Lhermitte B, Hegi ME, Rosell J, Henriksson R; Nordic Clinical Brain Tumour Study Group (NCBTSG):Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: The Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13(9):916-926, 2012
19. Mansouri A, Hachem LD, Mansouri S, Nassiri F, Laperriere NJ, Xia D, Lindeman NI, Wen PY, Chakravarti A, Mehta MP, Hegi ME, Stupp R, Aldape KD, Zadeh G: MGMT promoter methylation status testing to guide therapy for glioblastoma: Refining the approach based on emerging evidence and current challenges. *Neuro Oncol* 21(2):167-178, 2019
20. McGirt MJ, Chaichana KL, Attenello FJ, Weingart JD, Than K, Burger PC, Olivi A, Brem H, Quinones-Hinojosa A: Extent of surgical resection is independently associated with survival in patients with hemispheric infiltrating low-grade gliomas. *Neurosurgery* 63(4):700-707, 2008
21. Mehta MP, Masciopinto J, Rozental J, Levin A, Chappell R, Bastin K, Miles J, Turski P, Kubsad S, Mackie T, et al: Stereotactic radiosurgery for glioblastoma multiforme: Report of a prospective study evaluating prognostic factors and analyzing long-term survival advantage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30:541-549, 1994
22. Niranjana A, Faramand A, Lunsford LD: Stereotactic radiosurgery for low-grade gliomas. *Prog Neurol Surg* 34:184-190, 2019
23. Niranjana A, Monaco EA III, Kano H, Flickinger JC, Lunsford LD: Stereotactic radiosurgery in the multimodality management of residual or recurrent glioblastoma multiforme. *Prog Neurol Surg* 31:48-61, 2018
24. Pignatti F, van den Bent M, Curran D, Debruyne C, Sylvester R, Therasse P, Afra D, Cornu P, Bolla M, Vecht C, Karim AB; European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Cooperative Group; European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy Cooperative Group: Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol* 20(8):2076-2084, 2002
25. Ruff MW, Uhm J: Anaplastic glioma: Treatment approaches in the era of molecular diagnostics. *Curr Treat Options Oncol* 19(12):61, 2018
26. Scoccianti S, Magrini SM, Ricardi U, Detti B, Krengli M, Parisi S, Bertoni F, Sotti G, Cipressi S, Tombolini V, Dall'oglio S, Lioce M, Saieva C, Buglione M, Mantovani C, Rubino G, Muto P, Fusco V, Fariselli L, de Renzis C, Masini L, Santoni R, Pirtoli L, Biti G: Radiotherapy and temozolomide in anaplastic astrocytoma: a retrospective multicenter study by the Central Nervous System Study Group of AIRO (Italian Association of Radiation Oncology). *Neuro Oncol* 14(6):798-807, 2012
27. Shapiro WR, Green SB, Burger 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 and two radiotherapy regimens in postoperative treatment of malignant glioma. *Brain Tumor Cooperative Group Trial 8001. J Neurosurg* 71(1):1-9, 1989
28. Shapiro WR, Young DF: Treatment of malignant glioma. A controlled study of chemotherapy and irradiation. *Arch Neurol* 33(7):494-450, 1976
29. Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, O'Fallon J, O'Neill B, Dinapoli R, Nelson D, Earle J, Jones C, Cascino T, Nichols D, Ivnik R, Hellman R, Curran W, Abrams R: Prospective randomized trial of low-versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: Initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 20(9):2267-2276, 2002
30. Shaw EG, Berkey B, Coons SW, Bullard D, Brachman D, Buckner JC, Stelzer KJ, Barger GR, Brown PD, Gilbert MR, Mehta M: Recurrence following neurosurgeon-determined gross-total resection of adult supratentorial low-grade glioma: Results of a prospective clinical trial. *J Neurosurg* 109(5):835-841, 2008
31. Simonova G, Kozubikova P, Liscak R, Novotny J Jr: Leksell Gamma Knife treatment for pilocytic astrocytomas: Long-term results. *J Neurosurg Pediatr* 18(1):58-64, 2016
32. Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, Chang SM, Prados MD, Cha S, Tihan T, Vandenberg S, McDermott MW, Berger MS: Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *J Clin Oncol* 26(8):1338-1345, 2008

33. Souhami L, Seiferheld W, Brachman D, Podgorsak EB, Werner-Wasik M, Lustig R, Schultz CJ, Sause W, Okunieff P, Buckner J, Zamorano L, Mehta MP, Curran WJ Jr: Randomized comparison of stereotactic radiosurgery followed by conventional radiotherapy with carmustine to conventional radiotherapy with carmustine for patients with glioblastoma multiforme: Report of Radiation Therapy Oncology Group 93-05 protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60:853–860, 2004
34. 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
35. 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
36. Suter PA, Bernard ME, Gill BS, Quan K, Engh JA, Burton SA, Heron DE: Salvage stereotactic radiosurgery for recurrent gliomas with prior radiation therapy. *Future Oncol* 13(29):2681-2690, 2017
37. Taal W, Oosterkamp HM, Walenkamp AM, Dubbink HJ, Beerepoot LV, Hanse MC, Buter J, Honkoop AH, Boerman D, de Vos FY, Dinjens WN, Enting RH, Taphoorn MJ, van den Bergmolen FW, Jansen RL, Brandsma D, Bromberg JE, van Heuvel I, Vernhout RM, van der Holt B, van den Bent MJ: Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): A randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 15(9):943-953, 2014
38. Tanaka S, Shin M, Mukasa A, Hanakita S, Saito K, Koga T, Saito N: Stereotactic radiosurgery for intracranial gliomas. *Neurosurg Clin N Am* 24(4):605-612, 2013
39. Trifiletti DM, Peach MS, Xu Z, Kersh R, Showalter TN, Sheehan JP: Evaluation of outcomes after stereotactic radiosurgery for pilocytic astrocytoma. *J Neurooncol* 134(2):297-302, 2017
40. Van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, Ben Hassel M, Schraub S, Hoang-Xuan K, Malmström PO, Collette L, Piérart M, Mirimanoff R, Karim AB; EORTC Radiotherapy and Brain Tumor Groups and the UK Medical Research Council: Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: The EORTC 22845 randomised trial. *Lancet* 366(9490):985-990, 2005
41. 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
42. van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, Kros JM, Kouwenhoven MC, Delattre JY, Bernsen HJ, Frenay M, Tijssen CC, Grisold W, Sips 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
43. Walker MD, Alexander E Jr, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS Jr, Mealey J Jr, Norrell HA, Owens G, Ransohoff J, Wilson CB, Gehan EA, Strike TA: Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg* 49(3):333-343, 1978
44. Walker MD, Green SB, Byar DP, Alexander E Jr, Batzdorf U, Brooks WH, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS Jr, Mealey J Jr, Owens G, Ransohoff J 2nd, Robertson JT, Shapiro WR, Smith KR Jr, Wilson CB, Strike TA: Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med* 303(23):1323-1329, 1980
45. Walker MD, Strike TA, Sheline GE: An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 5(10):1725–1731, 1979
46. Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M, Nikkhah G, Papsdorf K, Steinbach JP, Sabel M, Combs SE, Vesper J, Braun C, Meixensberger J, Ketter R, Mayer-Steinacker R, Reifenberger G, Weller M; NOA-08 Study Group of Neuro-oncology Working Group (NOA) of German Cancer Society: Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: The NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13(7):707–715, 2012