

# Yüksek gradlı glial tümörlerde radyoterapi sonuçları ve prognostik faktörler: Metropolitan Hastanesi deneyimi

## Radiotherapeutic management of high grade glial tumors and prognostic factors: Metropolitan Hospital experience

Gül ALÇO,<sup>1</sup> Şefik İĞDEM,<sup>1</sup> Sedat TURKAN,<sup>2</sup> Sait OKKAN<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Metropolitan Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği; <sup>2</sup>İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, <sup>3</sup>İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

### AMAÇ

Yüksek gradlı glial tümörlerde radyoterapi sonuçlarını ve prognostik faktörleri değerlendirmek amacıyla Metropolitan Hastanesi'nde tedavi edilen olgular geriye dönük olarak analiz edildi.

### GEREÇ VE YÖNTEM

Eylül 1998 ile Ocak 2007 tarihleri arasında yüksek gradlı gliom tanısıyla tedavi edilen toplam 138 olgu (63 kadın, 75 erkek) geriye dönük olarak incelendi. Olguların 51'ine total rezeksiyon, 47'sine subtotal rezeksiyon, 40'ına biyopsi sonrası radyoterapi uygulandı, 55 olguya eşzamanlı ve/veya adjuvan kemoterapi verildi.

### BULGULAR

Genel sağkalım medyan 13 ay, progresyonsuz sağkalım medyan 6 ay, 1 ve 2 yıllık sağkalım oranları %55 ve %24'tür. Progresyon ve sağkalıma etkili faktörler tek değişkenli analizde sırasıyla yaş ( $p=0,0021$ ,  $p=0,0021$ ), histoloji ( $p=0,0079$ ,  $p=0,00001$ ), rezeksiyon genişliği ( $p=0,04$ ,  $p=0,01$ ), Karnofsky Performans Skoru (KPS) ( $p=0,00001$ ,  $p=0,00001$ ) ve "Recursive Partitioning Analysis" (RPA) sınıfıdır ( $p=0,00001$ ,  $p=0,000001$ ). Çok değişkenli analizde genel sağkalım için KPS ( $p=0,03322$ ), progresyonsuz sağkalım için RPA sınıfı ( $p=0,0033$ ) anlamlı prognostik faktörlerdir.

### SONUÇ

Serimizde KPS ve RPA sınıflandırması progresyon ve sağkalıma etki eden en önemli prognostik faktörler olarak bulunmuştur.

**Anahtar sözcükler:** Prognostik faktörler; radyoterapi; sağkalım; yüksek gradlı glial tümör.

### OBJECTIVES

Patients diagnosed with high grade glial tumors and treated in Metropolitan Hospital, were analysed retrospectively to evaluate radiotherapy results and the prognostic factors.

### METHODS

One hundred and thirty-eight patients (63 females, 75 males) diagnosed with high grade glial tumors were analysed retrospectively to evaluate radiotherapy results and the prognostic factors. Radiotherapy was given after complete resection on 51 patients and after partial resection on 47 patients. The remaining 40 patients were irradiated after biopsy. Fifty-five patients received concomitant and/or adjuvant chemotherapy.

### RESULTS

Median overall survival and progression free survival were 13 and 6 months. One and 2-year survival rates were %55 and %24 respectively. Univariate analysis showed that age ( $p=0.0021$ ,  $p=0.0021$ ), histology ( $p=0.0079$ ,  $p=0.00001$ ), resection type ( $p=0.04$ ,  $p=0.01$ ), Karnofsky Performance Status (KPS) ( $p=0.00001$ ,  $p=0.00001$ ) and Recursive Partitioning Analysis (RPA) ( $p=0.00001$ ,  $p=0.000001$ ) classification were the significant prognostic factors for the progression-free and overall survival. In multivariate analysis, KPS ( $p=0.03322$ ), and RPA ( $p=0.0033$ ) classification were the independent significant prognostic factors for overall and progression free survival respectively.

### CONCLUSION

In our series KPS and RPA classification were the most significant prognostic factors for the progression and survival.

**Key words:** High grade glial tumors; prognostic factors; radiotherapy; survival.

Yüksek gradlı gliomlar erişkinlerde en sık rastlanan ve oldukça kötü prognoz gösteren primer beyin tümörleridir. Yetişkinlerde en sık görülen histolojik tipler Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) grad III anaplastik astrositoma (AA) ve DSÖ grad IV glioblastoma multiforme'dir (GBM).<sup>[1,2]</sup> Standart tedavi güvenli geniş cerrahi rezeksiyon ve ameliyat sonrası radyoterapidir. 1976-1991 yılları arasında yayınlanan ve cerrahiye eklenen radyoterapinin anlamlı sağkalım avantajı sağladığını gösteren beş randomize çalışma ile negatif bir çalışmayı değerlendiren bir metaanalizde de cerrahi sonrası radyoterapinin sağladığı belirgin sağkalım üstünlüğü ( $p < 0,00001$ ) bu olgularda ameliyat sonrası radyoterapinin standart yaklaşım olarak kabul edilmesine yol açmıştır.<sup>[3]</sup> Yüksek gradlı gliyal tümörlerde kemoterapinin radyoterapiye eklenmesi ile ilgili olarak, başta nitrozüre sınıfı olmak üzere çeşitli kemoterapötik ajanın kullanıldığı 12 randomize çalışmaya ait metaanaliz sonucunda kemoterapi ile ufak bir sağkalım yararı görülmüştür.<sup>[4]</sup> Ancak, son yıllarda GBM olgularında yapılan randomize bir çalışmada radyoterapi ile temozolomid (TMZ) kullanımının sağkalıma belirgin katkısı gösterildikten sonra<sup>[5]</sup> bu tedavi yöntemi günümüzün standart tedavisi olmuştur.

Gliyal tümörlerde prognoza etkili faktörler retrospektif ve prospektif pek çok çalışma ile ortaya konmuşsa da bu klinik çalışmalar GBM, AA veya anaplastik oligodendroglioma dışında farklı histolojik alt tipleri de içermektedirler. Bu çalışmalarla ortaya konan prognostik faktörlere göre modern klinik çalışmalar ve hasta stratifikasyonları yapılmıştır. Curran ve arkadaşları<sup>[6]</sup> malign gliyal tümörlerde prognostik faktörleri sınıflamak amacıyla 1974 ve 1989 yılları arasında yapılmış üç geniş randomize RTOG çalışmasında tedavi edilen 1578 malign gliomlu hastayı yeniden gözden geçirmişlerdir. Bu çalışma sonucunda "Recursive Partitioning Analysis" (RPA) sınıfına göre altı prognostik hasta grubu belirlenmiştir. Medyan sağkalım altı grup arasında 4,3 ile 58,6 ay arasında değişiklik göstermektedir. En önemli prognostik faktörler 50'den büyük yaş, histoloji (GBM veya AA), mental durum, Karnofsky performans skoru (90-100 veya  $< 90$ ), cerrahi öncesi semptomların ortaya çıkma zamanı ( $< 3$  ay veya  $> 3$  ay), rezeksiyon

genişliği, nörolojik fonksiyon ve radyoterapi dozu ( $< 54,4$  Gy veya  $> 54$  Gy) dur. Bu prognostik sınıflama bilgileri ışığında gelecek çalışmalarda farklı tedavi rejimleri ve yeni tedavi modelleri ile ilgili karşılaştırma ve yorumlama daha sağlıklı olarak yapılabilecektir.

Biz de merkezimizde tedavi edilen 138 yüksek gradlı gliyal tümörlü olguda tedavi sonuçlarını ve prognostik faktörleri geriye dönük olarak değerlendirmek amacıyla bu çalışmayı planladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Ekim 1998 ile Ocak 2007 tarihleri arasında yeni tanı konmuş glioblastoma multiforme veya anaplastik astrositom histopatolojik tanısıyla Metropolitan Hastanesi Radyasyon Onkolojisi kliniğinde tedavi edilen 138 erişkin olgu (63 kadın, 75 erkek) geriye dönük olarak incelendi. Takip süresi medyan 12 (2-89) ay idi. Olguların medyan yaşı 59 (19-85); 50 yaş ve altı olgu sayısı 43, 50 yaş üzeri olgu sayısı 95 idi.

Histopatolojik değerlendirmede 112 olgu DSÖ grad IV glioblastoma multiforme, 26 olgu DSÖ grad III anaplastik astrositoma tanısı aldı. Olguların 51'ine total rezeksiyon, 47'sine subtotal rezeksiyon, 40 olguya ise yalnızca biyopsi uygulandı.

Tümör çapı 5 cm ve altında olan olgu sayısı 89, tümör çapı 5 cm'nin üstünde olan olgu sayısı 49 idi. Semptomdan cerrahiye kadar geçen süre 108 olguda 4 hafta ve altı, 30 olguda 4 haftadan uzun bulundu. Cerrahiden radyoterapiye kadar geçen süre 90 olguda 2 hafta ve altında, 43 olguda 2-4 hafta, 5 olguda 4 haftadan uzun olup 11 olguda multisentrisite mevcuttu.

Karnofsky performans skoru tedavi başlangıcında 101 olguda 70-100, 22 olguda 50-70, 15 olguda da 50'nin altında değerlendirildi. RTOG RPA sınıflandırmasına göre 4 olgu I, 6 olgu II, 2 olgu III, 67 olgu IV, 48 olgu V, 11 olgu ise VI olarak sınıflandı. Olgulara ait özellikler Tablo 1'de görülmektedir.

### Radyoterapi

Her olgu özel termoplastik maske ile immobilize edilerek simülasyon yapıldı, bilgisayarlı tomografi ile kranyum 3-5 mm kesit aralığında tarandı.

Biyopsi veya subtotal eksizyon sonrası tedavi edilen olgulara T2 MR kesitleri alınarak BT ile füzyon yapıldı ve hedef volümler her kesitte konturlandı. Ameliyat öncesi tümör volümünü ve çevresel ödem kapsayan volüme 2 cm güvenlik marjı verilerek

PTV1 (planlama volümü), ameliyat öncesi tümör volümünü kapsayan volüme 2-2,5 cm marj verilerek PTV2 yaratıldı. Olguların 117'sinde ödem varlığı nedeniyle PTV1 ve PTV2 yaratıldı, ödem olmayan 21 olguda tek tedavi volümü yaratıldı. Bil-

Tablo 1

Olgulara ait özellikler ve progresyon ile sağkalıma etkileri

	Sayı	Altı aylık PS oranı (%)	PS Tek değişkenli <i>p</i>	PS Çok değişkenli <i>p</i>	Bir yıllık GS oranı (%)	PS Tek değişkenli <i>p</i>	GS Çok değişkenli <i>p</i>
Yaş			<b>0,0021</b>			<b>0,0021</b>	
≤50	43	58			82		
>50	95	59			41		
Cinsiyet			0,15			0,20	
Kadın	63	69			65		
Erkek	75	51			57		
Histoloji			<b>0,0079</b>			<b>0,00001</b>	
GBM	112	58			56		
AA	26	65			83		
Cerrahi			<b>0,04</b>			<b>0,01</b>	
Total	51	70			73		
Subtotal/biyopsi	87	53			48		
KPS			<b>0,00001</b>			<b>0,00001</b>	<b>0,0032</b>
70-100	101	55			62		
50-70	22	45			45		
<50	15	13			15		
RPA Sınıfı			<b>0,00001</b>	<b>0,0043</b>		<b>0,00001</b>	
I	4	100			100		
II	6	100			100		
III	2	50			50		
IV	67	71			73		
V	48	45			40		
VI	11	18			30		
Semptom cerrahi süresi			0,46			0,86	
≤4 hafta	108	61			61		
>4 hafta	30	53			54		
Cerrahi-Radyoterapi süresi			0,27			0,36	
≤2 hafta	90	63			65		
2-4 hafta	43	50			48		
>4 hafta	5	80			80		
Adjuvan kemoterapi			0,72			0,98	
Var	55	65			63		
Yok	83	56			59		
Tümör çapı			0,41			0,11	
≤5 cm	89	62			64		
>5 cm	49	54			54		
Progresyon			-			<b>0,00001</b>	<b>0,0058</b>
Var	118	-			48		
Yok	20				100		

PS: Progresyonsuz sağkalım; GS: Genel sağkalım; GBM: Glioblastoma multiforme; AA: Anaplastik astrositoma; KPS: Karnofsky performans skoru; RPA: Recursive partitioning analysis.

gisayarlı planlama yardımıyla 6 ve 18MV fotonlar ile 2-4 alan kullanılarak üç boyutlu konformal plan yapıldı. PTV1'e medyan 46 Gy (44,2 Gy-50,4 Gy), PTV2'ye medyan 60 Gy (39,6 Gy-64 Gy) toplam doz, 1,8-2 Gy günlük fraksiyon dozunda verildi. Radyoterapiye cerrahiden medyan 2 hafta (1-14 hafta) sonra başlanmış olup, radyoterapi süresi medyan 44 (29-99) gün idi.

### Kemoterapi

Olguların 83'ü yalnızca radyoterapi gördü, 55 olgu radyoterapi ile eşzamanlı veya adjuvan kemoterapi aldı. 50 olguya eşzamanlı ve/veya adjuvan TMZ verildi, 5 olgu adjuvan olarak nitrozüre gibi diğer kemoterapötik ajanlarla tedavi edildi. Relaps sonrası 22 olguya palyatif kemoterapi uygulandı.

### Prognostik faktörler

Prognostik faktörler olarak cinsiyet, histopatoloji, yaş, Karnofsky performans skoru (KPS), RPA sınıfı, cerrahi rezeksiyon genişliği, tümör büyüklüğü, multifokalite, semptom ile cerrahi arasındaki süre, cerrahi ile radyoterapi arasındaki süre, progresyon varlığı ve kemoterapi kullanımı incelendi.

### İstatistiksel analiz

Prognostik faktörlerden tek değişkenliler arasındaki fark log-rank testi,<sup>[7]</sup> çok değişkenli analiz

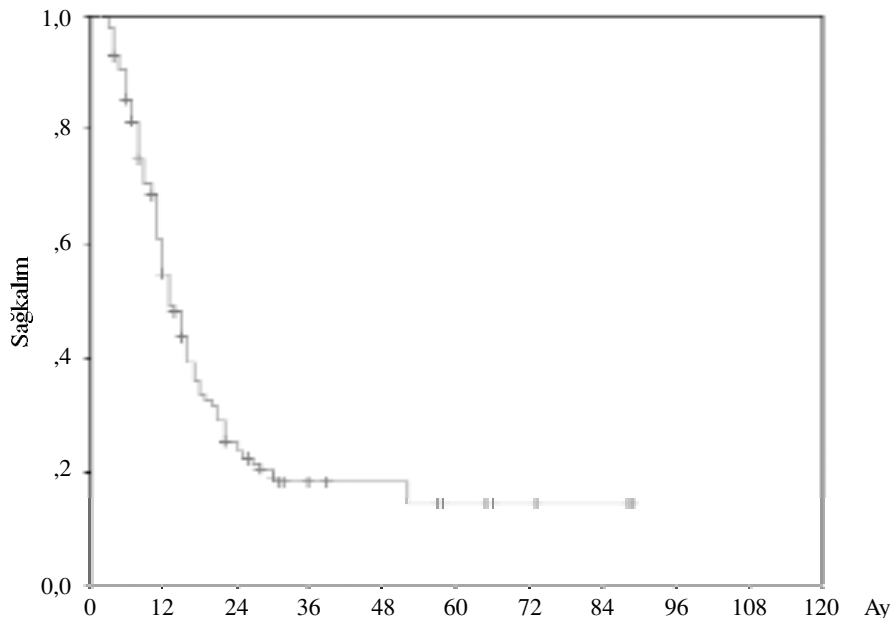
ise Cox regresyon testi<sup>[8]</sup> kullanılarak yapıldı. Genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım analizleri cerrahi yapılan tarihten itibaren Kaplan-Meier yöntemi<sup>[7]</sup> ile hesaplandı.

## BULGULAR

Çalışmamızdaki toplam 138 olgunun 12 aylık medyan takip süresinde 101'i hastalık nedeniyle kaybedildi, 31 olgu halen hayattadır. Progresyona kadar geçen medyan süre 6 ay, genel sağkalım medyan 13 ay olarak hesaplandı. Bir yıllık sağkalım oranı %55, iki yıllık sağkalım oranı %24 olarak saptandı. Genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım eğrileri Şekil 1 ve 2'de görülmektedir.

Progresyonu olumsuz etkileyen faktörler tek değişkenli analizde yaşın 50'den büyük olması ( $p=0,0021$ ), DSÖ grad IV histoloji ( $p=0,0079$ ), lezyonun total çıkarılmamış olması ( $p=0,04$ ), düşük Karnofsky performans skoru ( $p=0,00001$ ), RPA sınıfı ( $p=0,00001$ ) olarak bulundu. Çok değişkenli analizde RPA sınıfı ( $p=0,0033$ ) prognoza olumsuz etkili bağımsız değişken olarak varlığını sürdürmüştür.

Sağkalımı olumsuz etkileyen faktörler tek değişkenli analizde yaşın 50'den büyük olması ( $p=0,0021$ ), DSÖ grad IV histoloji ( $p=0,00001$ ),



Şekil 1. Genel sağkalım.

lezyonun total çıkarılmamış olması ( $p=0,01$ ), düşük Karnofsky performans skoru ( $p=0,00001$ ), RPA sınıfı ( $p=0,00001$ ), progresyon varlığı ( $p=0,00001$ ) olarak saptandı. Düşük Karnofsky performans skoru ve progresyon varlığı ( $p=0,006$ ) çok değişkenli analizde anlamlılığını devam ettirmiştir.

Serimizde eşzamanlı ve/veya adjuvan kemoterapi uygulanmasının progresyonsuz ve genel sağkalıma etkisi gösterilemedi. Radyoterapi sonrası progresyon görülen 24 olguya ikinci cerrahi girişim, 7 olguya da ikinci seri radyoterapi uygulandı. Progresyon sonrası ikinci cerrahi veya ikinci seri radyoterapi uygulanmasının ve palyatif amaçlı kemoterapi kullanımının genel sağkalıma anlamlı etkisi olmadığı görüldü.

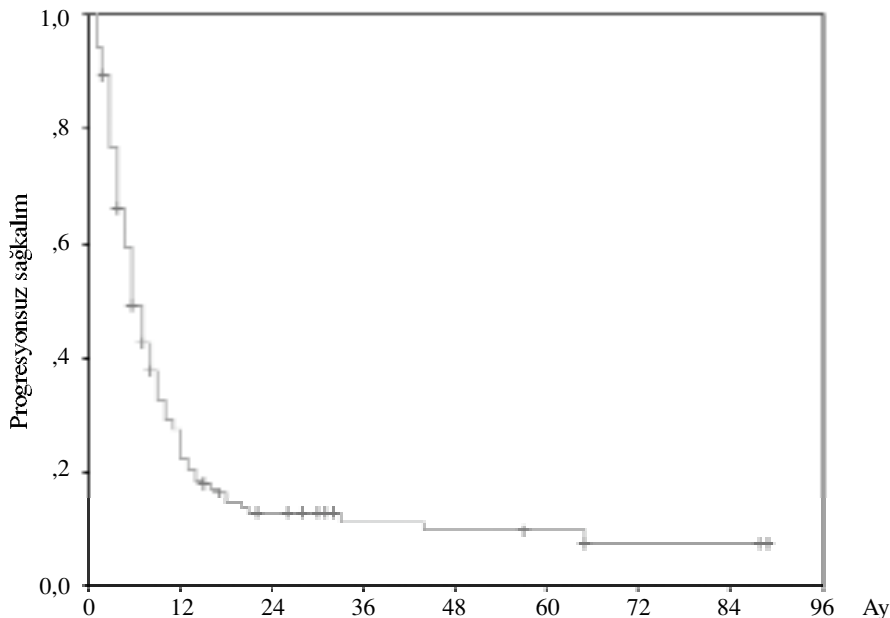
## TARTIŞMA

Radyoterapi yüksek gradlı gliyal tümörlerin tedavisinde cerrahi sonrası en etkili tedavi yöntemidir. Üç boyutlu konformal tedavi planlaması ile tümör çevresindeki sağlam beyin dokusunun daha iyi korunması amaçlanmaktadır. Yüksek gradlı gliyal tümörlerde, cerrahi ve radyoterapi tekniklerindeki gelişmeler ve kemoterapinin tedaviye eklenmesine rağmen tedavi başarısı istenilen düzeyden uzak olup uzun dönem sağkalım oranları

%5'den düşüktür.<sup>[9]</sup> Bu hastalarda son 20 yılda medyan sağkalımdaki artış çok az olup, GBM tanılı hastalar için en umut verici sonuç EORTC çalışmasında eşzamanlı TMZ ve radyoterapi kullanımı ile sağlanmış, medyan sağkalım 15 ay ve 2 yıllık sağkalım oranı %27 olarak bildirilmiştir.<sup>[5,10]</sup>

Bizim çalışmamızdaki AA ve GBM histopatolojisine sahip ve heterojen kemoterapi almış hasta grubumuzda medyan sağkalım 13 ay ve iki yıllık sağkalım oranı %24 bulunmuştur. Serimizdeki GBM tanılı olgularımızın medyan sağkalımı 12 aydır.

Yüksek gradlı gliyal tümörlerde tedavi öncesi prognostik faktörler hasta yaşı, tümör histolojisi, Karnofsky performans skoru, semptomların ortaya çıkma zamanı ile tümör lokalizasyonu ve büyüklüğüdür. Tedaviye ait önemli prognostik faktörler ise cerrahi rezeksiyon genişliği- ameliyat sonrası rezidüel tümör volümü, radyasyon dozu ve kemoterapi kullanımınıdır. Gehan ve Walker<sup>[11]</sup> Beyin Tümörleri Çalışma Grubu verilerini kullandıkları 225 hastanın bilgilerine göre altı önemli prognostik faktör rapor etmişlerdir. Olumlu prognostik faktörler genç yaş, nöbet ile prezentasyon, kraniyal sinir defisiti, enkapsüle tümör varlığı iken olumsuz prognostik faktörler cerrahinin biyopsi



Şekil 2. Progresyonsuz sağkalım.

ile sınırlı olması ve parietal bölge yerleşimli tümör varlığı olarak tanımlanmıştır.

Simpson ve arkadaşlarının<sup>[12]</sup> 645 GBM olgusunu içeren çalışmasında %17 olguya yalnızca biyopsi, %64 olguya parsiyel rezeksiyon, %19 olguya ise total rezeksiyon sonrası radyoterapi uygulanmış, medyan sağkalım total rezeksiyonda 11,3 ay, subtotal rezeksiyonda 10,4 ay, yalnızca biyopsi yapılan olgularda 6,6 ay olarak bildirilmiştir. Bu seride tümör büyüklüğü ile sağkalım arasında ilişki bildirilmemiş, frontal lob tümörlü hastalar temporal ve parietal lob tümörlü hastalara göre daha uzun yaşamışlardır (11,4 ay, 9,1 ay, 9,6 ay sırasıyla,  $p=0,01$ ). Cox çok değişkenli modelinde yaş, KPS, cerrahi rezeksiyon genişliği, tümör lokalizasyonu ile sağkalım arasında anlamlı ilişki bildirilmiştir. Bu çalışmaya göre en iyi sağkalım oranlarının 40'dan genç yaşta, frontal bölge yerleşimli tümör ve yüksek KPS'ye sahip, total rezeksiyon uygulanmış olgularda olduğu gözlenmiştir.

Stupp ve arkadaşlarının<sup>[13]</sup> radyoterapi ile eşzamanlı ve adjuvan TMZ kullanılan 64 hastalık faz II çalışmalarında yaş ve cerrahi rezeksiyon genişliği GBM olgularında en önemli prognostik faktörler olarak gösterilmiştir. Tümör rezeksiyonu yapılan olgularda sağkalım oranlarının yalnızca biyopsi yapılan olgulardan daha iyi olduğu bildirilmiş, ancak total rezeksiyon yapılan olgularla subtotal rezeksiyon yapılan olgular arasında istatistiksel anlamlı sağkalım farkı gösterilememiştir.

Geriye dönük çalışmalar total cerrahi rezeksiyonun olumlu prognostik faktör olmasını ortaya koymasına rağmen çok agresif rezeksiyonların sağkalıma potansiyel etkisini gösteren faz III çalışma yoktur. M.D Anderson Hastanesi'nin GBM histopatolojisine sahip 416 olguluk geniş geriye dönük çalışmasında<sup>[14]</sup> volümetrik analiz yapılmış, ameliyat sonrası MR'da en az %98 tümör çıkarılması gerçekleşmiş cerrahi rezeksiyonların daha az komplet rezeksiyonlara göre anlamlı sağkalım avantajına sahip oldukları gösterilmiştir (13'e karşı 8 ay,  $p<0,0001$ ).

2006 yılında yayımlanan İtalyan çalışmasında 12 merkezden DSÖ grad I-IV gliom tanılı 1722 hastanın geriye dönük sağkalım analizi yapılmış-

tır.<sup>[15]</sup> Bu çalışmada genel sağkalıma etkili bulunan başlıca prognostik faktörler yaş, cins, nörolojik performans durumu, DSÖ gradı, cerrahi rezeksiyon genişliği ve radyoterapi dozudur.

Bizim serimizde ise total rezeksiyon yapılan olgular yapılmayan gruba göre daha iyi sağkalıma ( $p=0,01$ , bir yıllık medyan sağkalım 17'ye karşı 12 ay) sahipken, subtotal rezeksiyon yapılan olgularda yalnızca biyopsi yapılan olgulara göre sağkalım açısından avantaj gözlenmemiştir. Çalışmamızda progresyon ve sağkalıma etkili olumlu prognostik faktörler 50'den küçük yaş, DSÖ grad III histoloji, total cerrahi rezeksiyon, düşük RPA sınıfı, 70 ve üzeri KPS olarak saptanmış olup literatür verileri ile uyumludur.

Yeni çalışmalar histolojik alt tipler ve RPA sınıflamasına göre prognostik alt gruplar dikkate alınarak düzenlenmektedir. Kaliforniya Üniversitesinde yapılan bir çalışmada GBM histolojisine sahip RPA sınıflaması yapılmış olgular incelenmiş<sup>[16]</sup> ve en önemli prognostik faktörler diğer çalışmalardaki sonuçlarla benzer olarak yaş, performans durumu ve cerrahi rezeksiyon genişliği olarak bulunmuştur. Bu çalışmaya ait alt grup analizinde frontal yerleşimli tümör varlığı olan 40 yaş altı hastalar en olumlu prognostik grup olarak bildirilmiştir.

Eberlein ve arkadaşları<sup>[17]</sup> 1999 ve 2004 yılları arasında DSÖ grad III ve IV tanısı almış 104 olguya TMZ ile eşzamanlı ameliyat sonrası kemoradyoterapi uygulamışlar, progresif hastalığı olan olgulara adjuvan TMZ tedavisine devam etmişlerdir. Bu olgulardan 76'sına rezeksiyon, 28'ine yalnızca biyopsi sonrası radyokemoterapi uygulanmıştır. Medyan progresyonsuz ve genel sağkalım sırasıyla DSÖ grad III hastalarda 9,9 ve 19,7 ay, DSÖ grad IV hastalarda 6,3 ve 15 ay olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada Karnofsky skoru 60'ın üzerinde ve radyokemoterapi şemasını tam ve kesintisiz alan alt grup için medyan sağkalım 18 ay olarak bildirilmiştir.

2005 yılında yayımlanan bir faz II çalışmada<sup>[13]</sup> yeni tanı konmuş GBM tanılı olgular yalnızca radyoterapi ( $n=53$ , 60 Gy/30 fraksiyonda) ve radyoterapi ile eşzamanlı TMZ (75 mg/m<sup>2</sup>/gün oral ola-

rak radyoterapi ile eşzamanlı ve 6 kür TMZ 150 mg/m<sup>2</sup>/gün 1-5 ve 15-19 günler/ her 28 günde adjuvan) kollarına randomize edilmişlerdir. Adjuvan TMZ doz şemasının farklı olduğu bu çalışmada progresyona kadar geçen süre TMZ kullanılan kolda 10,8 ay, yalnızca radyoterapi kolunda 5,2 ay (p=0,0001) iken bir yıllık progresyonsuz sağkalım oranı sırasıyla %36,6 ve %7,7 olarak bildirilmiştir. Medyan genel sağkalım TMZ kolunda anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur (13,4 ve 7,7 ay, p<0,0001). Bu çalışmada progresyona kadar geçen süre için TMZ kullanımı (p=0,0008) ile ≥80 KPS (p=0,03) anlamlılık gösteren prognostik faktörler iken rezeksiyon genişliği ve yaş istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Genel sağkalım için TMZ kullanımı (p=0,0003) ve KPS (p=0,042) anlamlı bulunurken rezeksiyon genişliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış, yaş ise yakın istatistiksel eğilim yaratmıştır (p=0,058).

Mirimanoff ve arkadaşlarının<sup>[10]</sup> faz III randomize EORTC çalışmasında 573 yeni tanı almış GBM tanılı olgu standart ameliyat sonrası radyoterapi ve TMZ ile eşzamanlı ameliyat sonrası radyoterapi ve devamında adjuvan TMZ kollarında incelenmiştir. Genel sağkalım RPA sınıfı III, IV, V'e göre istatistiksel olarak farklı bulunmuş, sırasıyla medyan sağkalım 17, 15 ve 10 ay, iki yıllık sağkalım oranları ise %32, %19 ve %11 olarak bildirilmiştir (p<0,0001). Bu çalışmada RPA sınıf III için TMZ ile kombine kolda medyan sağkalım 21 ay ve iki yıllık sağkalım oranı %43 iken tek başına radyoterapi kolunda sırasıyla 15 ay ve %20 olarak bulunmuştur (p=0,006). RPA sınıf IV için de sağkalım avantajı TMZ kolunda anlamlı kalmış, medyan sağkalım 16 aya 13 ay, iki yıllık sağkalım oranı %28'e %11 (p=0,0001) olarak saptanmıştır. RPA sınıf V için ise sağkalım avantajı temozolomid radyoterapi kolunda sınırda anlamlılık göstermiştir (p=0,0054).

Çalışmamızda olguların %65'inde adjuvan kemoterapi kullanılmış olup tedaviye kemoterapi eklenmesinin tek değişkenli ve çok değişkenli analizde progresyonsuz ve genel sağkalıma istatistiksel anlamlı etkisi gösterilememiştir. Kemoterapi alan 55 olgunun 5'i nitrozüre grubu kemoterapötik ajanlar, 50'si ise TMZ kullanmış olup bu

olguların tamamında standart olarak eşzamanlı ve adjuvan rejim kullanılmamıştır. Çalışmamızda kemoterapi kullanımının prognostik faktör olarak anlamlı olmamasının nedeni de kemoterapi uygulamasının standart olmamasına ve olguların dağılımının heterojen oluşuna bağlanabilir. Bu nedenle eşzamanlı ve/veya adjuvan kemoterapi uygulanmış olgulara ait alt grup analizi yeterli olgu sayısına ulaşıldığında ayrıca yapılacaktır. RPA sınıfının prognoz ve sağkalıma etkisini incelediğimizde ise tek değişkenli (p=0,00001) ve çok değişkenli (p=0,00001) analizde anlamlı bulunmuştur. Hasta serimizdeki RPA alt grupları arasında da sayı olarak orantılı bir dağılım bulunmamaktadır. Yeterli olgu sayısına ulaşıldığında yakın sayıdaki RPA grupları ile standart TMZ verilebilen alt gruplar analiz edilerek daha iyi değerlendirme yapılması mümkün olabilecektir.

Yüksek gradlı glial tümörlerin tedavisi için arayışlar devam etmekte olup, epidermal büyüme faktörü inhibitörleri, antianjiojenik ajanlar, enzim inhibitörleri ve gen tedavilerini kapsayan yeni araştırmalar yapılmakta, bu hastalık grubu tedavisinde yeni seçenekler ve ilerlemeler sağlanmaya çalışılmaktadır.

Serimizde glial tümörlerde etkili olabilecek prognostik faktörler ile progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım açısından sonuçlarımızın literatürle uyumlu olduğu görülmüştür. Radyoterapiyle eşzamanlı ve/veya adjuvan kemoterapi uygulamasının progresyonsuz ve genel sağkalıma etkisi gösterilememiştir. Ancak olgu sayısının azlığı ve uygulamaların farklılığı bu konuda yorum yapılmasını güçleştirdiğinden, eşzamanlı ve adjuvan kemoterapi uygulanmış olgular yeterli sayıya ulaştığında sonuçlar ayrıca değerlendirilecektir.

## KAYNAKLAR

1. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. The new WHO classification of brain tumours. *Brain Pathol* 1993;3(3):255-68.
2. Burger PC, Vogel FS, Green SB, Strike TA. Glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. Pathologic criteria and prognostic implications. *Cancer* 1985;56(5):1106-11.
3. Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G; Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Neuro-

- Oncology Disease Site Group. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Radiother Oncol* 2002;64(3):259-73.
4. Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 2002;359(9311):1011-8.
  5. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352(10):987-96.
  6. Curran WJ Jr, Scott CB, Horton J, Nelson JS, Weinstein AS, Fischbach AJ, et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(9):704-10.
  7. Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Statist Assoc* 1958;53:457-81.
  8. Cox DR. Regression models and life table. *J R Stat Soc* 1972;34:187-220.
  9. Mahaley MS Jr, Mettlin C, Natarajan N, Laws ER Jr, Peace BB. National survey of patterns of care for brain-tumor patients. *J Neurosurg* 1989;71(6):826-36.
  10. Mirimanoff RO, Gorlia T, Mason W, Van den Bent MJ, Kortmann RD, Fisher B, et al. Radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: recursive partitioning analysis of the EORTC 26981/22981-NCIC CE3 phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2006;24(16):2563-9.
  11. Gehan EA, Walker MD. Prognostic factors for patients with brain tumors. *Natl Cancer Inst Monogr* 1977;46:189-95.
  12. Simpson JR, Horton J, Scott C, Curran WJ, Rubin P, Fischbach J, et al. 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* 1993;26(2):239-44.
  13. Stupp R, Dietrich PY, Ostermann Kraljevic S, Pica A, Maillard I, Maeder P, et al. Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide. *J Clin Oncol* 2002;20(5):1375-82.
  14. Lacroix M, Abi-Said D, Fournay DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 2001;95(2):190-8.
  15. Athanassiou H, Synodinou M, Maragoudakis E, Paraskevoidis M, Verigos C, Misailidou D, et al. Randomized phase II study of temozolomide and radiotherapy compared with radiotherapy alone in newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2005;23(10):2372-7.
  16. Lamborn KR, Chang SM, Prados MD. Prognostic factors for survival of patients with glioblastoma: recursive partitioning analysis. *Neuro Oncol* 2004;6(3):227-35.
  17. Eberlein KH, Nagel B, Franz K, Imhoff D, Seifert V, Boettcher HD, et al. Concomitant radiochemotherapy with temozolomide in non-selected patients with newly diagnosed high-grade gliomas. *Anticancer Res* 2006;26(6C):4959-64.