



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ
ANABİLİMBİLİM DALI**

**GLİOBLASTOMA MULTİFORME'DE KONKOMİTANT
VE ADJUVANT TEMOZOLOMİD'İN PROGNOZ VE
SAĞKALIMA ETKİSİ**

**Dr. Can SEZER
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Tahsin ERMAN**

ADANA – 2010

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince eğitimim ve öğrenimim için yaptıkları katkılardan dolayı kliniğimizin tüm değerli hocalarına, tez çalışmalarım sırasında olduğu kadar tüm uzmanlık eğitimim boyunca da desteğini her an yanımda bulduğum, eşsiz bilimsel birikimlerinden ve tecrübelerinden yararlanma şansına sahip olduğum değerli hocam Doç. Dr. Tahsin ERMAN'a, tezim konusunda verdiği destek ve katkılarından dolayı Prof. Dr. Candaş TUNALI ve Doç. Dr. Sinan YAVUZ'a, gösterdikleri dostluk ve destek için tüm çalışma arkadaşlarıma, manevi destekleriyle her zaman yanımda olan sevgili aileme, gerek ihtisas sürem, gerekse tez hazırlama döneminde bana maddi manevi desteklerini esirgemeyen, burada isimlerini saymadığım sevgili dostlarıma candan teşekkür ederim.

Aralık 2009

Dr. Can SEZER

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
KISALTMA LİSTESİ	VI
ÖZET VE ANAHTAR SÖZCÜKLER.....	VII
ABSTRACT-KEYWORDS.....	IX
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Etiyoloji.....	3
2.2. Glioblastoma Multiformede Histopatogenez	4
2.2.1. Gross Patoloji.....	11
2.2.2. Gradelendirme	13
2.4. Klinik Tablo	15
2.5. Tanı Metodları.....	16
2.6. Tedavi.....	20
2.6.1. Cerrahi	21
2.6.2. Radyoterapi.....	21
2.6.2.1. Glioblastoma Multiformede Radyoterapi	21
2.6.3. Kemoterapi.....	24
2.6.3.1. Temozolomid	25
2.6.3.1.1. Temozolomidin Farmakodinamik Özellikler.....	25
2.6.3.1.2. Temozolomidin Farmakokinetik Özellikler.....	31
2.6.3.1.3. Glioblastoma Multiforme Tedavisinde Temozolomid Kullanımı.....	31
2.6.3.1.3.1. Yeni Tanı Konulmuş Glioblastoma Multiforme’de Temozolomid	31
2.6.3.1.3.1.1. Radyoterapi Öncesinde Neoadjuvant Temozolomid Uygulaması	32
2.6.3.1.3.2. Refrakter Glioblastoma Multiforme’de Temozolomid	33
2.6.3.1.3.3. Radyoterapi ile Eş Zamanlı Temozolomid Uygulaması.....	33
2.6.4. Temozolomidin Tedavisinde Tolerabilite	34
2.6.4.1. Temozolomidin Hematolojik Yan Etkiler.....	34
2.6.4.2. Temozolomidin Hematolojik Olmayan Yan Etkiler	34
2.7. GBM’de Etkili Prognostik Faktörler.....	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	36
3.1. Hastalar	36
3.2. Materyal ve Metod	37
3.3. Gözlem ve İzlem	39
3.4. İstatistiksel Analiz.....	39
4. BULGULAR.....	41
4.1. Hastalığın Progresyonundan Sonraki Tedavi.....	44

4.2. Hasta Gruplarında Sağkalım Sonuçları	44
4.3. Prognostik Faktörler	46
4.3.1. Yaşa Göre CER + RT Gurubunda Sağkalım Sonuçları	47
4.3.2. Cinsiyete Göre CER + RT Gurubunda Sağkalım Sonuçları	49
4.3.3. Rezeksiyon Boyutuna Göre CER + RT Gurubunda Sağkalım Sonuçları	51
4.3.4. Yaşa Göre CER + RT+TMZ Gurubunda Sağkalım Sonuçları	53
4.3.5. Cinsiyete Göre CER + RT+TMZ Gurubunda Sağkalım Sonuçları	55
4.3.6. Rezeksiyon Boyutuna Göre CER + RT+TMZ Gurubunda Sağkalım Sonuçları	57
5. TARTIŞMA	59
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	65
KAYNAKLAR	66
ÖZGEÇMİŞ	73

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo no</u>	<u>Sayfa no</u>
Tablo 1. WHO santral sinir sistemi tümörleri histolojik sınıflandırması	6
Tablo 2. KPS.....	37
Tablo 3. Olguların bazal demografik özellikleri	42
Tablo 4. Temozolomid ile tedavi gören hastalardaki hemotolojik toksik etkiler	43
Tablo 5. Tüm hastalarda progresyonsuz sağkalım	45
Tablo 6. Tüm hastalarda genel sağkalım	46
Tablo 7. Elli yaş altı ve elli yaş üstü CER + RT grubunda progresyonsuz sağkalım	47
Tablo 8. Elli yaş altı ve elli yaş üstü CER + RT grubunda genel sağkalım	48
Tablo 9. Erkek ve kadın hastalarda CER + RT grubunda progresyonsuz sağkalım	49
Tablo 10. Erkek ve kadın hastalarda CER + RT grubunda genel sağkalım	50
Tablo 11. CER + RT grubunda total ve subtotal rezeksiyon progresyonsuz sağkalım	51
Tablo 12. CER + RT grubunda total ve subtotal rezeksiyon genel sağkalım	52
Tablo 13. Elli yaş altı ve üstü CER + RT+ TMZ grubunda progresyonsuz sağkalım	53
Tablo 14. Elli yaş altı ve üstü CER + RT+ TMZ grubunda genel sağkalım	54
Tablo 15. Erkek ve kadın hastalarda CER + RT+ TMZ grubunda progresyonsuz sağkalım	55
Tablo 16. Erkek ve kadın hastalarda CER + RT+ TMZ grubunda genel sağkalım	56
Tablo 17. Rezeksiyon boyutuna hastalarda CER + RT+ TMZ grubunda progresyonsuz sağkalım	57
Tablo 18. Rezeksiyon boyutuna hastalarda CER + RT+ TMZ grubunda genel sağkalım	58

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil no</u>	<u>Sayfa no</u>
Şekil 1. Glioblastoma multiforme. Yoğun selülarite, çarpıcı pleomorfizm ve glioblastomanın tipik karakteristik özelliği olan koaglatif nekroz alanlarının sıralandığı ‘palisatik’ tümör hücreleri.....	9
Şekil 2. Glioblastoma multiforme. Kompleks ‘glomeruloid’ mikrovasküler proliferasyon	10
Şekil 3. Selülaritede azalma, yoğun nekrozis ve vasküler thrombozis ile birlikte nekroze fibrinoid vaskülopati ve ektazi	11
Şekil 4. Glioblastoma multiformenin kesit görünümü	12
Şekil 5. Glioblastoma multiforme. Bu örnekte hemorajik adakları ve sarı nekrotik alanlar içeren alacalı görünüm	13
Şekil 6. Sağ temporal lobda glioblastoma multiforme’li bir olgunun manyetik rezonans görüntülemesi.....	18
Şekil 7. Konvansiyonel RT	22
Şekil 8. Frontoparietal tümörlü hastada izodoz eğrileri.....	24
Şekil 9. Temozolomid ve diğer imidazotetrazinon moleküllerinin yapısı	26
Şekil 10. Temozolomid’in etki mekanizması.....	28
Şekil 11. Temozolomid Molekülü ve Etki Mekanizması	29
Şekil 12. Malign glioma hastalarında, RT öncesinde erken temozolomid uygulaması	33
Şekil 13. Radyoterapi ile eş zamanlı günlük temozolomid uygulamasını takip eden altı kür adjuvant temozolomid tedavisinin şematize edilmiş görünüm	38
Şekil 14. Tüm hastalarda progresyonsuz sağkalım	45
Şekil 15. Tüm hastalarda genel sağkalım	46
Şekil 16. Elli yaş altı ve elli yaş üstü CER + RT grubunda progresyonsuz sağkalım	47
Şekil 17. Elli yaş altı ve elli yaş üstü CER + RT grubunda genel sağkalım	48
Şekil 18. Erkek ve kadın hastalarda CER + RT grubunda progresyonsuz sağkalım	49
Şekil 19. Erkek ve kadın hastalarda CER + RT grubunda genel sağkalım	50
Şekil 20. CER + RT grubunda total ve subtotal rezeksiyon progresyonsuz sağkalım	51
Şekil 21. CER + RT grubunda total ve subtotal rezeksiyon genel sağkalım	52
Şekil 22. Elli yaş altı ve üstü CER + RT +TMZ grubunda progresyonsuz sağkalım	53
Şekil 23. Elli yaş altı ve üstü CER + RT +TMZ grubunda genel sağkalım	54
Şekil 24. Erkek ve kadın hastalarda CER + RT +TMZ grubunda progresyonsuz sağkalım	55
Şekil 25. Erkek ve kadın hastalarda CER + RT +TMZ grubunda genel sağkalım	56
Şekil 26. Rezeksiyon boyutuna göre hastalarda CER + RT +TMZ grubunda prog. Sağkalım	57
Şekil 27. Rezeksiyon boyutuna göre hastalarda CER + RT +TMZ grubunda genel sağkalım	59

KISALTMA LİSTESİ

BOS	: Beyin omurilik sıvısı
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CER	: Cerrahi
DNA	: Deoksirübönükleik asit
EGFR	: Epidermal growth faktör reseptör
G	: Grade
GA	: Güvenlik aralığı
GM	: Glioblastoma multiforme
GSS	: Genel sağkalım süresi
KPS	: Karnofsky performans skalası
MGMT	: O6-metilguanin-DNA metiltransferaz
MRI	: Magnetik rezonans inceleme
MRS	: Manyetik rezonans spektroskopi
PET	: Pozitron emisyon tomografi
PSS	: Progresyonsuz sağkalım süresi
RT	: Radyoterapi
SPECT	: Single photon emisyon tomography
SSS	: Santral sinir sistemi
TMZ	: Temozolomid
WHO	: World Health Organization

ÖZET

Glioblastoma Multiforme’de Konkomitant ve Adjuvant Temozolomid’in Prognoz ve Sağkalıma Etkisi

Amaç: Glioblastoma multiforme (GBM) erişkinde en sık görülen malign primer beyin tümörüdür. GBM tedavi sonrası izlemde en sık karşılaşılan problem lokal kontrolün sağlanamamasıdır. Bu çalışmada, GBM tedavisinde kullanılan bir kemoteropatik ajan olan temozolomidin, Aralık 2005’te ülkemizde ruhsat alınmasından sonra protokole uygun olarak cerrahi sonrası radyoterapi ve kemoterapi tedavisi alan 28 olgunun sonuçları, bu tarihten önce cerrahi sonrası sadece radyoterapi verdiğimiz, randomize olarak seçilmiş 26 olgunun sonuçları temozolomid’in etkinlik ve güvenilirliğini değerlendirmek için değerlendirmeye alınmıştır.

Gereç ve yöntemler: Patolojik olarak doğrulanmış, protokole uygun özelliklere sahip, glioblastoma multiforme teşhisi almış olgular iki gruba ayrıldı. Birinci grup cerrahi sonrası sadece radyoterapi tedavisi gören olgular, ikinci grup ise (kombine tedavi grubu) cerrahi sonrası radyoterapi ve temozolomid tedavisi gören olgular olarak ayrıldı. Tüm olgulara lokal fraksiyone radyoterapi (60 Gy toplam doz: 2 Gyx5 gün/hafta, 6 hafta boyunca) uygulandı. Sadece ikinci gruba konkomitant olarak oral yoldan $75 \text{ mg/m}^2/\text{gün} \times 7 \text{ gün/hafta}$, 6 hafta boyunca ve bunu takiben monoterapi olarak $200 \text{ mg/m}^2/\text{gün} \times 5 \text{ gün}$, altı siklus boyunca her 28 günde bir temozolomid uygulandı. Temozolomidin prognoz ve sağkalım üzerine etkisine ilave olarak yaş, cinsiyet ve rezeksiyon boyutunun her iki grupta kadar geçen medyan süre (PSS) ve Medyan genel sağkalım süresi (GSS) üzerine etkisi bağımsız olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışma sonucunda PSS, kombine tedavi grubunda 14 ay, tek başına radyoterapi grubunda ise 6 ay idi ($P < 0.0001$). GSS, kombine tedavi grubunda 16 ay, tek başına radyoterapi grubunda ise 12.5 ay idi ($P = 0.0354$). Her iki grupta da önemli prognostik faktörlerden, yaş ve cinsiyet için hem PSS, hem de GSS bakımından istatistiksel olarak anlamlı olmayan yarar saptanırken, rezeksiyon boyutu (total-subtotal) için istatistiksel olarak anlamlı yarar saptandı.

Sonuç: Total cerrahi tedavi sonrası kombine (RT + TMZ) tedavi, tek başına radyoterapiye göre prognoz ve sağkalım üzerinde daha etkili olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Glioblastoma multiforme, Temozolomid, Tedavi

ABSTRACT

Effect On Prognosis and Survival On Treatment Results Of Glioblastoma Multiforme Patients Treated With Concomitant and Adjuvant Temozolomide

Purpose: Glioblastoma multiforme (GBM) in adults is the most common malignant primary brain tumors. GBM after treatment most common problems in follow-up, maintain local control. In this study, GBM treatment kemoteropatic used temozolomide agent in December 2005 in our country temozolomide be licensed after the protocol in accordance with radiotherapy after surgery and chemotherapy in the treatment of 28 cases results, before this date after surgery, we provide only radiotherapy, randomly selected 26 cases temozolomide results 'in order to evaluate the effectiveness and safety were evaluated.

Methods and Materials: Pathologically confirmed, according to the protocol features, glioblastoma multiforme diagnosed cases received were divided into two groups. The first group treated with radiotherapy after surgery only cases, the second group (combined treatment group) treated with postoperative radiotherapy and temozolomide as patients were taking. All cases local fractional irradiation (60 Gy total dose: 2 Gyx5 days / week, for 6 weeks) were performed. Just as the second group concomitant orally 75 mg/m²/günx7gün/hafta, as monotherapy for 6 weeks followed by 200 mg/m²/günx5gün, six cycles every 28 days, underwent a temozolomide. In addition Temozolomide's to effects on prognosis and survival age, gender and size of resection of the median in both groups until the last time (PSS), and median overall survival time (GSS) The effects were evaluated independently.

Results: Work as a result of PSS, combined therapy group, 14 months, radiotherapy alone group, only 6 months, respectively (P <0.0001). GSS, the combined treatment group, 16 months, radiotherapy alone in the group is 12.5 months, respectively (P = 0.0354). Both grups important prognostic factors, age and sex for both PSS, as well as non-statistically significant benefit in terms of GSS are being identified. For a resection size (total-subtotal), statistically significant benefit was found.

Conclusion: Total combined post-surgical treatment (RT + TMZ), prognosis and survival compared to radiotherapy alone has been shown to be more effective on.

Key Words: Glioblastoma multiforme, Temozolomide, Treatment

1. GİRİŞ

Dünya sağlık örgütüne göre, ilk 5 yaşından sonra hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde ilk üç ölüm nedenlerinden birisi kansere bağlı ölümlerdir. 2003 yılı verilerine göre, dünyada her yıl 6,4 milyon yeni kanser vakası ortaya çıkmakta ve 4,8 milyon kişide kanser nedeni ile ölmektedir.¹ İntrakranial tümörler bütünüyle bakıldığında, bütün kanserlerin yaklaşık olarak % 1,5'inden ve bütün kansere bağlı ölümlerin % 2'sinden sorumludur. Kansere bağlı ölümlerde dördüncü sıradadır. Primer beyin tümörü insidansı, 70 yaş civarında 100,000'de 20 iken, 15 yaş altı çocuklarda 100,000'de 2'den azdır. Tüm çocukluk çağı kanserlerinin % 20'sini beyin tümörleri oluşturur. Glioblastoma multiforme erişkinlerde görülen en sık primer beyin tümörü olup, bilinen en hızlı seyirli ve ölümcül tümörlerdendir.^{2,3,4}

Glioblastoma multiforme (GBM) her yaşta görülebilen, en sık primer beyin tümürüdür. Erkeklerde daha sık görülür. E/K oranı 1,6'dır. Her yaşta görülebilirler. Tanı sonrası median sağkalım bir yıldan azdır. En uygun tedavi koşullarında bu süre iki yıla uzayabilmektedir.⁵

Tedavi modalitelerindeki gelişmelere rağmen GBM tedavi sonuçlarında önemli bir değişiklik olmamıştır. Bu nedenle malign gliomalarda RT ile kombine edildiğinde faydalı olabilecek diğer tedavi stratejilerini geliştirmek için preklinik ve klinik çalışmalar artarak devam etmektedir.⁶

Günümüzde GBM'li olgularda standart tedavi; cerrahi + radyoterapi (RT) ± kemoterapi (KT)'dir.⁶ GBM'li olgularda ikibinli yılların başından itibaren temozolamid kemoteropatik ajan olarak standart tedavideki yerini almıştır. Bu gelişmelere rağmen rağmen KT'nin primer hastalığın adjuvan tedavisinde veya nüksten sonra kullanımı sınırlı bir rolü vardır.^{7,8} Sağkalım süresini uzatmak için farklı multimodaliter tedavi yaklaşımları geliştirilmiştir. Yüksek doz RT, adjuvan KT, radyoterapide alternatif fraksiyonasyon rejimleri, ağır partikül tedavisi, RT ile birlikte radyoduyarlaştırıcı kullanımı, intertisyel brakiterapi, radyocerrahi, sterotaktik fraksiyone RT, yoğunluk ayarlı RT (IMRT) geliştirilmeye çalışılan tedavi şekillerinden bazılarıdır.⁹

Bu alışmamızda kliniğimizde 2005 yılı Aralık ayından itibaren standart tedavi protokollerinde cerrahi sonrası radyoterapiyi takiben kemoteropatik ajan olarak kullandığımız temozolomidin prognoz ve sağkalım üzerinde etkisini, daha önceki yıllarda cerrahi tedavi sonrası sadece radyoterapi verdiğimiz olgular ile karşılaştırarak tespit etmeyi amaçladık.

1. GENEL BİLGİLER

2.1. Etiyoloji

Santral sinir sistemi dokusu, glial hücreler (astroitler, oligodendrositler, ependimal hücreler) ve mikrogliya denilen, hücreleri kapsayan özel bir destek dokusu içine gömülü olan nöronlardan oluşur.⁹

Beyin tümörlerinin etiyoijisi konusunda çeşitli teoriler ileri sürölmüşse de bu konuda kesin bir sonuca ulaşılabilmiş değildir. Travma, hormonal faktörler, çevre ve genetik faktörler önemle üzerinde durulanlardır.¹⁰

Kansorejen madde içeren, özellikle Petro-kimya sanayi artıkları ile temas edenler ile manyetik alan içerisinde çalışanlar ve özellikle radyasyon alanlarda beyin tümörü görölme sıklığının arttığı hakkında yayınlar vardır.¹⁰ Düşük frekanslı magnetik alan (cep telefonu) ile beyin tümörü oluşumu arasında ilişki olduğu konusunda araştırmalar, farklı sonuçlar ortaya koymaktadır. Son yapılan çalışmalarda bu konuda kesin bir ilişki olmadığı ileri sürölmektedir.^{11,12}

Santral sinir sistemi (SSS) tümörlerinin, nörofibromatozis (tip 1 ve 2), tüberoz skleroz, Li-Fraumeni sendromu, von Hippel-Lindau hastalığı, familyal polipozis ve nevoid bazal hücreli karsinoma gibi herediter hastalıklarla birlikte görölmesi ve moleküler ve sitogenetik açıdan yapılan çalışmalarda elde edilen genetik bozukluklar, beyin tümörlerinin etiyoijisinde genetik faktörlerin rolünü ortaya koymuştur.¹³

İsveç’de populasyon bazlı bir çalışmada, astroitomalı hastaların birinci dereceden akrabalarında, astroitoma görölme riski anlamlı derecede yüksek bulunmuş, bu hastaların %13,6’sında p53 gen mutasyonu saptanarak genetik yatkınlık ortaya konmuştur. Primer GBM’de genellikle kromozom 10’da heterozigosite kaybı, sekonder GBM’de ise P53 geninde yüksek insidansda mutasyonlar ve delesyonlar vardır.^{14,15}

2.2. Glioblastoma Multiformede Histopatogenezi

Santral sinir sistemi tümörlerinin belirgin çeşitlilik göstermesi nedeni ile herkes tarafından kabul görmüş bir sınıflama gerçekleştirmek zordur. Günümüzde hemen hemen sınıflama tamamen patolojiye dayanmaktadır.

Glioblastoma multiforme; selüler pleomorfizm, atipi, mitotik/proliferasyon aktivitesi, tümöral nekroz ve mikro vasküler proliferasyona sahip diffüz infiltratif ve az differansiye astrositik tümörlerdir. Geniş bir tanımla; olgun astrositlerin veya astroglial progenitör hücrelerin neoplastik transformasyonudur.¹⁶

- GBM'nin primer ve sekonder olarak iki varyantı vardır:
 - Primer:
 - De nova olarak görülür.
 - P 53 geninde mutasyon veya delesyon insidansı düşüktür
 - Genellikle:
 - Kromozom 10'da heterozigosite kaybı vardır.
 - Kromozom 7'de epidermal growth faktör reseptör (EGFR) sentezi artar.
 - Kromozom 10q'de tumor süppressör geni olan PTEN/MMAC 1 geninde mutasyon olur.^{17,18}
 - Sekonder:
 - Mevcut olan differansiye astrositik neoplastik hücrelerin içerisinde bulunan agresif klonların gelişmesi sonucu olur
 - Sıklıkla kronik nörolojik yakınmalar mevcuttur:
 - Uzamış inkübasyonu indüklemeye vardır.¹⁷
 - P53 geninde yüksek insidansda mutasyonlar ve delesyonlar vardır:
 - Düşük gradeli ve anaplastik fibriler astrositomlarda olduğu gibi.^{17,18}
 - Dev hücreli glioblastom:

- Differansiye prekürsör dokunun yokluğunda ortaya çıkar.
- Kısa klinik seyir.
- Sık P53 mutasyonu.
- EGFR sentezinden yoksunluk.
- Sık PTEN/MMAC 1 gen mutasyonu.¹⁷

Glial tümörlerin patolojik sınıflandırma grade'lendirmede halen en çok kabul gören WHO (2007) SSS tümörleri sınıflandırması aşağıda verilmiştir (Tablo 1).¹⁹

Tablo 1. WHO santral sinir sistemi tümörleri histolojik sınıflandırması

NÖROEPİTELYAL DOKU TÜMÖRLERİ

1. Astrositik tümörler

- a. Diffüz astrositoma
 - 1. Fibriler astrositoma
 - 2. Protoplazmik astrositoma
 - 3. Gemiositik astrositoma
- b. Anaplastik astrositoma
- c. Glioblastoma multiforme
 - 1. Dev hücreli glioblastoma
 - 2. Gliosarkom
- d. Pilositik astrositoma
- e. Pleomorfik ksantroastrositom
- f. Subependimal dev hücreli astrositom

2. Oligodendrogial tümörler

- a. Oligodendrogliom
- b. Anaplastik oligodendrogliom

3. Mixed gliomalar

- a. Oligoastrositom
- b. Anaplastik oligoastrositom

4. Ependimal tümörler

- a. Ependimoma
 - 1. Sellüler
 - 2. Papiller
 - 3. Clear cell
 - 4. Tanisitik

- b. Anaplastik ependimoma
- c. Miksopapiller ependimoma
- d. subependimoma

5. Koroid plexus tümörleri

- a. Koroid pleksus papillomu
- b. Koroid pleksus karsinomu

6. Nöronal ve mixt nöroglial tümörler

- a. Gangliositom
- b. Serebellumun displastik gangliositomu
- c. Desmoplastik infantil astrositomu
- d. Disembriyoplastik nöroepitelyal tümör
- e. Gangliogliom
- f. Anaplastik gangliogliom
- g. Santral nörositom
- h. Serebellar liponörositom
- i. Filum terminalenin paragangliomu

7. Nöroblastik tümörler

- a. Olfaktor nöroblastom (estesionöroblastom)
- b. Olfaktor nöroepitelyom
- c. Adrenal gland ve sempatik sinir sistemi nöroblastomu

8. Pineal parenkimal tümörler

- a. Pineasitom
- b. Pineablastom
- c. Orta derecede differ. gösteren pineal parenkimal tümör

9. Embriyonal tümörler

- a. Medullaepitelyom
- b. Ependimoblastom
- c. Medullablastom

1. Desmoblastik medullablastom

2. Large cell medulloblastom

3. Medullomyoblastom

4. Melanositik medulloblastom

d. Supratentoryel primitif nöroektodermal tümörler

1. Nöroblastom

2. ganglionnöroblastom

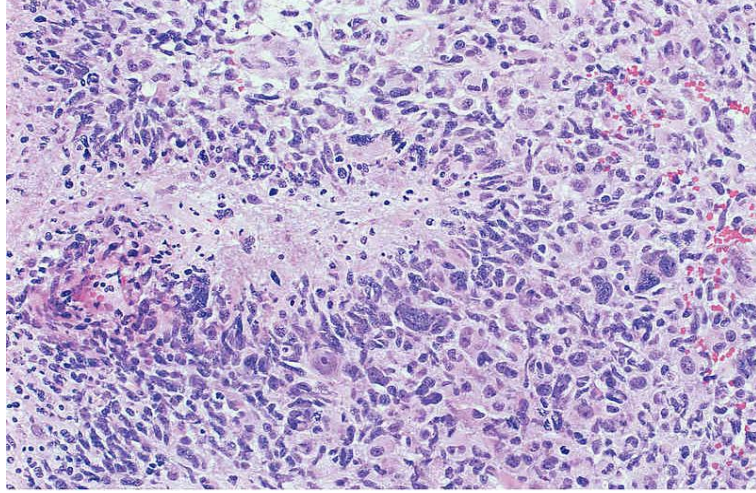
e. Atipik teratoid/rabdoid tümör

10. Orijini belirsiz glial tümörler

- a. Astroblastom
- b. Gliamatosis serebri
- c. 3. ventrikül koroid gliomu

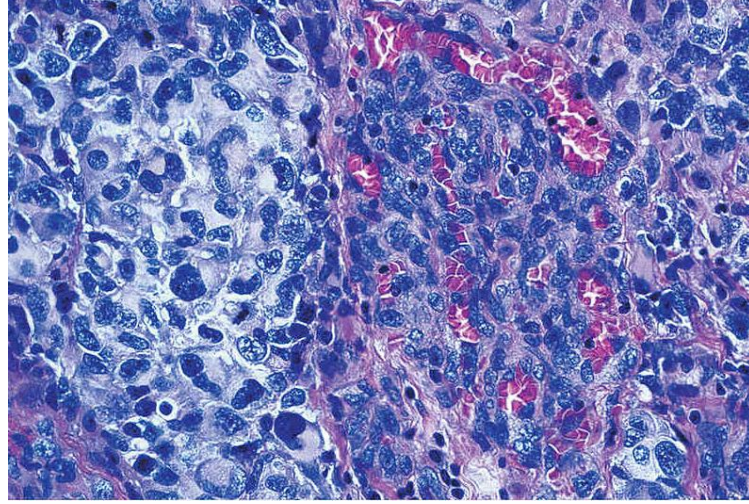
GBM’de histopatolojiyi kısaca inceleyecek olur isek;

- Yüksek selülarite ve mitotik aktivite mevcuttur.
 - Sitolojik yapı:
 - Son derece çok varyasyonlar.
 - Differansiye elementler şunlarla karışabilir:²⁰
 - Garip multinükleuslu dev tümör hücreleri mevcuttur.
 - Astrositik özelliklerden yoksun küçük anaplastik yapıdadır.
- (Şekil 1)



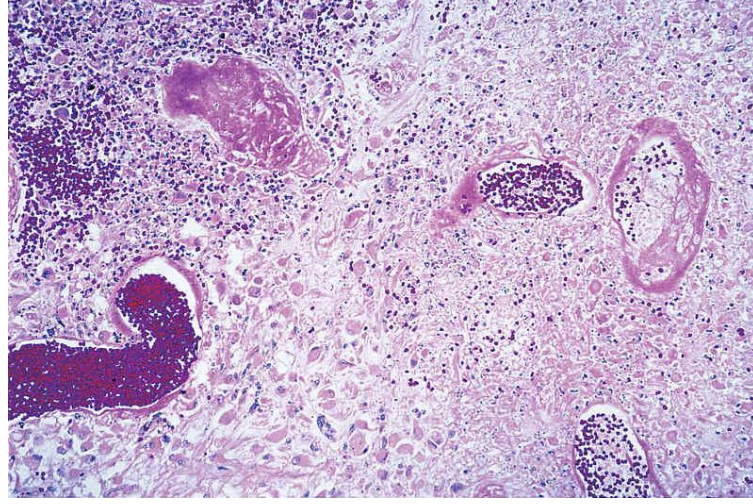
Şekil 1. Glioblastoma multiforme. Yoğun selülarite, çarpıcı pleomorfizm, ve glioblastomanın tipik karakteristik özelliği olan koaglatif nekroz alanlarının sıralandığı ‘palisatik’ tümör hücreleri.²¹

- Sık rekürrens görülür.
- EGFR amplifikasyonu ile ilişkili olduğu görülebilir.²²
- Mikrovasküler hiperplazi mevcuttur:
 - Birçok glioblastomada ortaktır.
 - Anlaşılan parakrin tümör ilişkili mitojenler ile olur (örn. vasküler endotelial büyüme faktörü, platelet-ilşkili büyüme faktörü).
 - Kan damarlarında proliferasyon:²³
 - Düzensiz kümeler şekline uzanmış hücreler
 - Sonuç olarak glomerulid veya katı kümeler şekline dönüşür (Şekil 2).



Şekil 2. Glioblastoma multiforme. kompleks ‘glomeruloid’ mikrovasküler proliferasyon, sağda. Astroitik elementler solda görülmekte.²¹

- Sıklıkla ‘endotelial’ hiperplazi ile birlikte dir.²⁴
- İlişkili hücre tipinde damarsal yapılar içerir:
 - Belli perisitik/myoid elementler ,muscle-related antigenlerinin salınımını kolaylaştırır.²⁵
- Nekroz alanları içerir:
 - Geniş nekrozis.
 - Vaskülopatik değişiklikler (Şekil 3):
 - Ektazi,
 - Fibrinoid nekrozis,
 - Yok olmuş duvar fibroplazisi.



Şekil 3. Selülaritede azalma, yoğun nekrozis, ve vasküler thrombozis ile birlikte nekroze fibrinoid vaskülopati ve ektazi.²⁶

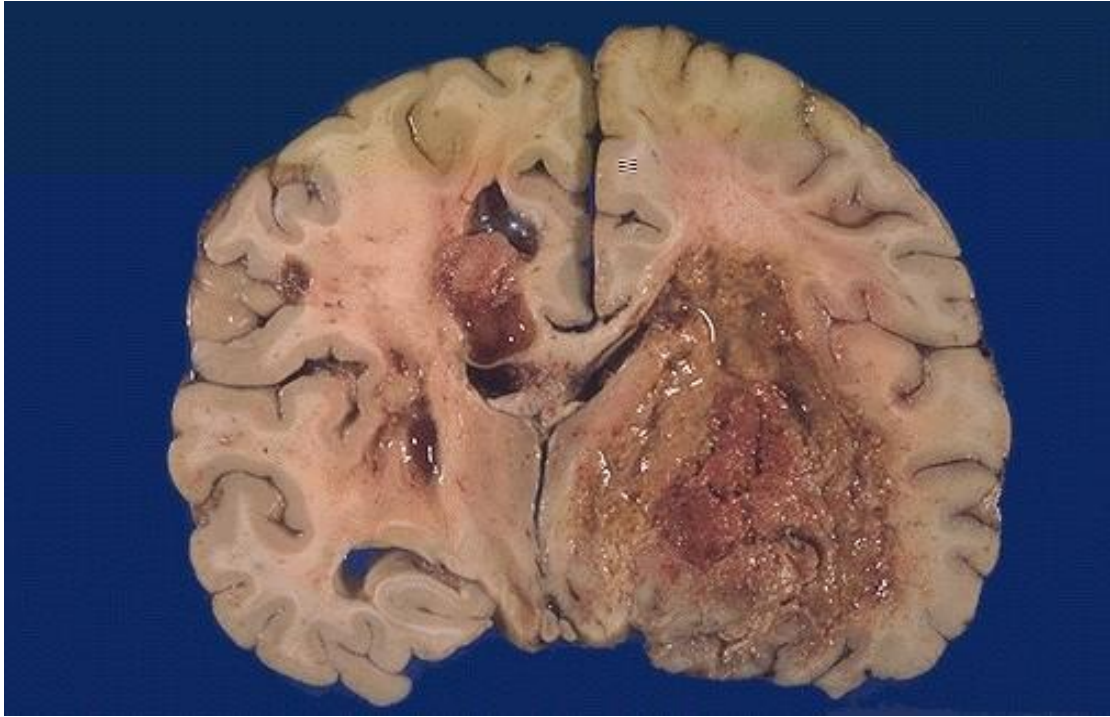
- Karmaşık neoplastik elementlerin tanımlanabilir:
 - Florid astrogliozis.
 - Makrofajlarla infiltrasyon (HAM-56, CD68 ve diğer histiositik ‘markerlar’ için immunoreaktivite ile tanımlanabilir).
- Primitif görünümde olan ganglion hücre benzeri formlar veya küçük hücresel elementler içerebilir, bunlar:
 - Bazen tıkanmış sekonder lizozomların intrastoplazmik birikimine bağlı granüler hücre metamozisi olur.²⁷
 - Benign sitolojik özellik içerebilir.
 - Kötü klinik gelişim gösterir.

2.2.1. Gross patoloji

Primer intrakranial tümörler beyin, kranial sinirler, meninksler, pituiter bez ve damarlardan gelişir. Beyin parankiminden gelişenler ektodermden; damarlar meninksler ve kan komponentlerinden gelişenler ise, mezodermden çıkarlar.²⁸

Beyin tümörlerinin çoğunun kapsülsüz olması, en önemli karakteristik özelliğidir. Beyin tümörleri, genellikle tek odaklıdır ve lenfatik sistem vasıtasıyla metastaz yapmazlar. Ekstranöral metastazlar çok nadirdir, ancak disgerminomlar, sarkomlar, menengiömlar, yüksek gradeli medullablastomlar ve astrositomlarda nadiren vasküler kanallar vasıtasıyla uzak metastazlar olabilir. En yaygın metastaz yerleri akciğer, lenf nodları, kemik ve karaciğerdir.^{28,29}

Glioblastomalar makroskopik incelemede çevre normal dokudan iyi sınırlarla ayrılmasına rağmen mikroskopik olarak incelendiğinde kitleden uzakta normal doku içine infiltrasyon göstermektedir.³⁰ Yüksek derecede invaziv tümör olduklarından çevre normal beyin dokusunda ödeme ve ekspansiyona neden olurlar. Kesit yüzeylerinde sıklıkla hemoraji, kist formasyonları ve nekroz alanları görülür (Şekil 4).^{30,31}



Şekil 4. Glioblastoma multiformenin kesit görünümü .³² Burada neoplazinin karşı hemisfere de geçtiğine dikkat edin.Buna kelebek gliomu adı verilir.

- Nispeten yuvarlak şekillidir.
- Sıklıkla çevre dokudan belirgin demarkasyon hattına sahiptir.
- Neoplastik gözeler görünen tümör, düzenli bir şekilde çevre dokulara yayılır.
- Koaglatif nekrozun görünümünü bozan, hemorajik renklenmeler ve sarı odaklanmalar şeklindedir (Şekil 5):
 - Daima alacalı görünüş verir.
 - Hemen öldürücü doğasını gösterir.



Şekil 5. Glioblastoma multiforme. bu örnekte hemorajik odakları ve sarı nekrotik alanlar içeren alacalı görünüm.³⁰

2.2.2. Gradelendirme

Grade klasifikasyonu, prognostik belirleyici olması nedeniyle önemlidir.³³

St. Anne-Mayo (1988)

*Nükleer atipi

*Mitoz

*Endotel proliferasyonu

*Nekroz

Bu şemaya göre sayılan histolojik değişkenlerden ;

Hiçbiri yoksa	Grade I
1 değişken varsa	Grade II (genellikle nükleer atipi)
2 değişken varsa	Grade III (genellikle nükleer atipi ve mitoz)
3 veya 4 değişken varsa	Grade IV

Histopatolojik Grade :

Gx: Araştırılmamış

G1: İyi diferansiye tümör.

G2: Orta derecede differansiye tümör.

G3: Kötü differansiye tümör.

G4: Andifferansiye tümör.

2.4. Klinik Tablo

İntraserebral yer kaplayıcı lezyonlarda olduğu gibi klinik klasik intrakranial basınç artışı semptomları (başağrısı, kusma, bilinç bozuklukları, 3 ve 6. Sinir tutulumları) sık görülmektedir. Yüksek evreli astrositer tümörler genellikle ventrikül'e yerleşmediğinden genellikle hidrosefaliye yol açmazlar. Yerleşim bölgesine bağlı olarak nörolojik defisitler meydana gelmektedir. İrritatif etkiye bağlı olarak epileptik bulguların ortaya çıkması frontal ve temporal yerleşimli tümörlerde sıktır. Klasik olarak; başağrısı, epileptik nöbet ve hemiparezi triadı olguların yarısından fazlasında saptanır. İntrakranyal basınç artışı genellikle BOS akışında meydana gelen bir tıkanıklığın sonucudur. Semptomları ise başağrısı, bulantı, kusma, diplopi, papil ödem, mental değişiklikler ve letarjidir. Beyin parankimi ağrıya duyarlı değildir. Başağrısı, meninkslerde kan damarlarıyla ilişkili olan , ağrıya duyarlı sinir uçlarının irritasyonu ve lokal gerilimi sonucu gelişebileceği gibi, tümörün basıya neden olabilecek kritik hacme ulaşması sonucu , intrakranyal basıncın artışı ile ilişkili olarak da ortaya çıkabilir. Sıklıkla bölgesel olma özelliği taşır ve genellikle tümörün yerleşimi hakkında bilgi verir. BOS dolaşımı pozisyonla ilgili olarak değişiklik gösterdiğinden ; başağrısı karakteristik olarak sabah saatlerinde daha şiddetlidir. Öksürmek veya intrakranial basıncı arttıracak vücut hareketlerinde bulunmak ağrıyı şiddetlendirir. Bulantı-kusma sıklıkla orta hat ve posterior fossa tümörleri ile ilişkilidir. Mental değişiklikler primer veya metastatik frontal ve temporal lob tümörlü hastalarda çok sık görülen ortak bir bulgudur.^{16,34,35}

İntrakranyal tümörler kitle etkisi veya metabolik bozukluklara yol açmak suretiyle, fonksiyonel yıkıma neden olabilir. Nörolojik bozukluklar, beyinin tutulduğu alana bağımlı olarak ortaya çıkar. Örneğin baskın hemisferde gelişen bir tümör, afazi ve karşı tarafta hemiparezi; serebellar yerleşimli bir tümör ataksi ve koordinasyon bozukluğu gibi bulgularla ortaya çıkabilir.³⁵ Tümör yerleşimine bağımlı olarak, fokal ve lobar bulgular da görülebilir. Örneğin pariyatel lob tümörlerinde afazi, agnozi, kortikal apreksi, hemipleji veya parezi; temporal lob tümörlerinde yakın hafıza kaybı, auralı nöbetler ve hallusinasyonlar; frontal lob tümörlerinde anosmi, kişilik değişiklikleri, olfaktor hallusinasyonlar; oksipital lob

tümörlerinde görme alanı bozuklukları ve aleksi görülebilir.^{35,36}

Epileptik nöbetler sinir dokudaki irritasyonu gösterir. En sık grand mal ve fokal tip nöbetler görülür ve tümör lokalizasyonuna yardımcı olabilir.^{16,36}

2.5. Tanı metodları

Beyin tümörlü hastaların ilk muayenesi, ayrıntılı bir hikaye almayı ve fizik muayeneyi kapsamalıdır. Aile hikayesi önemlidir. Beyin tümörleri ile ilişkili olan herediter hastalıklar, kimyasal maddelere maruz kalınmış olması, enfeksiyon hikayesi etyolojinin belirlenmesinde yardımcı olabilir.^{17,36}

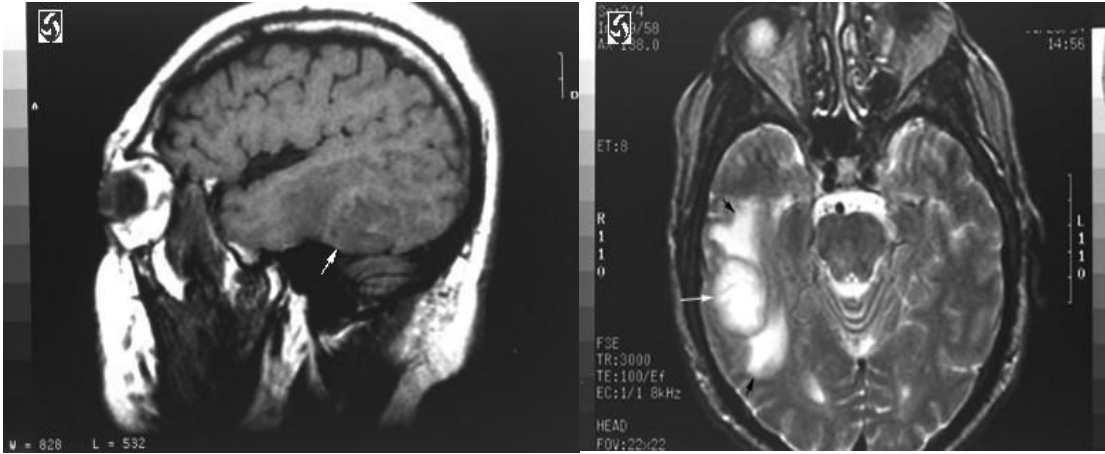
Nörolojik muayenede davranış biçimi, duygusal yapı, entellektüel düşünce gibi mental durumun saptanması; yürüme, denge gibi koordinasyon durumunun tespiti ; ağrı, dokunma, vibrasyon gibi duysal algılamaların anlaşılması ; kas gücü, kas tonusu, pasif hareketlere karşı kasların direnci gibi motor yanıtı ve kranyal sinirlerin sağlıklı çalışıp çalışmadığının belirlenmesi amaçlanır. Yapılması gereken bir diğer rutin test ise, artan intrakranyal basıncın önemli bir göstergesi olan, papil ödem varlığının göstermek için göz dibi muayenesidir.^{17,36} Görme alanı muayenesi ise optik sinir , optik kiazma, optik traktusu etkileyen veya oksipital lobda lokalize tümörlerde yararlı olur.²⁷

Glial tümörlerinde BT, tanı koyma, lokal tedavileri planlarken tümör boyutunu ölçme, tedavi altındaki hastalarda tümöre bağlı değişen parametrelerin değerlendirilmesi ile, tedavinin etkinliğini belirleme ve tedavi sonrası takiplerde, tedaviye yanıtı ölçmede yaygın olarak kullanılan temel yöntemdir. GBM genellikle BT’de “hipodens” lezyonlardır, ancak “izodens” de olabilirler. Kontrast madde enjeksiyonunu takiben BT’de kontrast tutan bölgeler, tümör dokusunu yansıtır. Kontrast madde tutulumu, bir tümörün çevresinin tanımlanması için gereklidir. Tümör boyutunu tanımlamada pek çok klinisyen, BT’ de kontrast madde tutmuş alanları kullanmıştır. BT’de kontrast tutulumu, neovaskülarite varlığı ile ilişkilidir. BT’de tümöral doku içinde yer alan düşük dansiteli alanlar, kanlanmanın zayıf olduğu alanları belirler. Bu bölgeler aynı zamanda nekrozu da temsil eder. BT’de görülen tümör çevresindeki düşük dansiteli alanlar ise, tümöre bağlı gelişen ödemi gösterir. BT, tanı ve cerrahi rezeksiyon

sonrası tedavilere temel oluşturacak rezidüel tümörün boyutunu belirlemek amacıyla da kullanılmaktadır.³⁷

Son 20 yıldır, MRI ve BT, intrakraniyal ve spinal lezyonların tanısında standart kullanıma girmiş tekniklerdir. BT; beyinin anatomik tanımlamasını yaparak, kontrastın yoğunlaştığı hacimle ilişkili olarak, bir bölgede gelişen tümoral yapıyı gösterir. BT tümörün lokalizasyonu, yayılımı,grade'i, tek veya çok odaklı olması, tek yada çift taraflı yerleşimi ,ekilim yapmış olması gibi gelişme şekli ile birlikte; ödemi, santral hipodens alanları varlığıyla nekrozu, kalsifikasyonu gibi ayrıntıları hakkında da bilgi verir. Fiziksel temeli anatomik yapıdaki elektromanyetik etkileşim yeteneğine dayanan MRI ise; normal anatomik yapıyı ve beyin parankimindeki değişiklikleri daha detaylı gösterir. Günümüzde BT ve MRI ile tümör büyüklüğü ölçümleri yapılabildiğinden, tedaviye cevabı ölçmekte öncelikle kullanılan teknikler olarak kabul edilmişlerdir.^{17,36}

MRG'de glioblastomalar heterojen kitleler şeklinde görünürler. Bu heterojen görünüm nekroz ve/veya kist oluşumuna bağlıdır. T1A görüntülerde genellikle santral yerleşimli hipointens alan mevcuttur. Bu hipointens alanı çevreleyen kalın, düzensiz duvar ve solid nodüller parankime göre izointens veya hafif hipointens sinyal paternine sahiptir. T2A incelemelerde değişik sinyalli heterojen hiperintens görünüm vardır. Tümörü çevreleyen çevresel ödem alanı T2A görüntülemelerde belirgindir. İntravenöz gadolinyum sonrası yapılan incelemelerde opaklaşma her zaman saptanır. Bu boyanma genellikle tümörün kalın düzensiz duvarında halkasal olmaktadır (Şekil 6).



A

B

Şekil 6. Sağ temporal lobda glioblastoma multiforme’li bir olgunun manyetik rezonans görüntülemesi. **(A)** Sagittal T1A görüntülemesinde hipointens lezyon (beyaz ok) olarak görülüyor. **(B)** Aksial T2A görüntülemesinde bu lezyon hiperintens görünümde (beyaz ok) ve etrafında yaygın ödem bölgesi (siyah oklar) mevcut.³⁷

“Pozitron emisyon tomografi” (PET); malign büyüme nedeniyle gelişen nekroza bağlı olarak, metabolizması hızlanan alanların farklılaşması sonucunda ortaya çıkan, doku değişkenliğini saptamaya yardımcı olan bir tanı yöntemidir.^{27,36} “Single photon emisyon tomography” (SPECT) ve PET, tümör metabolizmasını anlamak ve radyasyon nekrozundan, neoplaziyi ayırt etmekte kullanılmaktadır. Malign hücrelerin normal dokudan daha fazla glukoz kullandığının bulunması üzerine, “18F-florodeoksiglukoz” (FDG) kullanılarak, PET çalışmaları genişletilmiştir. “FDG-PET”’in tanı ve tümör yönetiminde kullanılması araştırmacılara malignensinin derecesini, biyopsi alanının lokalizasyonunu, tedavi sonrası metabolizma ölçümleriyle tümör nüksünün tespitini ve tümör nüksünü radyasyon nekrozundan ayırt etmeyi olanaklı kılmıştır. “Talyum 201” (201 TI) tutulumunun, hücre büyüme oranı ile ilişkili olduğu ve tutulumun, tümörü çevre beyin dokusundan ayırt ettiğinin bulunması ile, “201 TI-SPECT” çalışmaları başlamış ve stereotaksik biyopsi alanının lokalize edilmesinde kullanılmıştır. “TI 201” tümör nüksünün

teşhisinde oldukça duyarlı bir teknik olmakla birlikte, radyasyona bağlı gelişen değişikliklerden, tümör nüksünü ayırt etmekteki duyarlılığı yetersizdir. “Tl201” ve “Tc 99m heksametilpropilen amin –oksim” (99mTcHMPAO)’in birlikte kullanımı ve bu maddelerin ardışık tutulumları sonucunda; radyasyon nekrozundan, nüks gliomayı ayırt etmek mümkün olmuştur. “TcHMPAO”; kan akımı yoluyla kan beyin bariyerini geçebilir ve nekrotik dokuda kan akımı azaldığından, radyasyon nekrozunu tayin etmekte yararlı olabilir.³⁵

“Manyetik rezonans spektroskopi” (MRS); glioma metabolizması çalışmalarında yeni bir görüntüleme tekniğidir. “MRS” vasıtasıyla fosfor 31 ve hidrojen ölçümleri yapılarak, enerji metabolizmasını haritası çıkarılabilir, hücre zarının lipid metabolizması ve diğer hücre unsurları tanımlanabilir. Yapılan çalışmalarda; fosfolipid hücre zarı içeriğinde bulunan kolin seviyesinin, kronik radyasyon nekrozunda azaldığı bulunmuştur ve kolin seviyesinin tespiti ile, tedaviye cevabın ölçümünün yapılabileceği söylenmektedir.³⁵

Cerrahi sonrası değişikliklerin radyolojik tetkiklerde, kontrast maddeyi tutma gibi bir özelliği vardır. Bu nedenle, postoperatif değişiklikler ile rezidüel tümörü ayırt etmek çok zordur. Yapılan çalışmalarda, rezidüel tümörün radyolojik olarak belirlenmesinin, postoperatif ilk 3 gün içerisinde daha uygun olduğu sonucuna varılmıştır. Çünkü postoperatif değişiklikler, en erken 3’üncü günden itibaren kontrast maddeyi tutmaya başlar ve tutulum, yaklaşık olarak 2 hafta sonra pik yapar. Bu durum 45 gün kadar sürer. Bu nedenle tedavi sonrası tümör boyutunu tespit etmek için postop ilk üç gün veya 45 gün sonra MRI yapmak gerekir.³⁵

Kesin tanı biyopsi veya eksize edilen materyalin histopatolojik incelenmesiyle konulur. Opere olamayan hastalarda görüntüleme tekniklerinin yardımıyla stereotaktik biyopsi yapılmalıdır.³⁸

Yanıt kriterleri radyolojik beyin görüntüleme incelemelerinin sonuçları ile birlikte klinik yanıt göz önüne alınarak ve ABD Medikal Araştırma Konseyi’nin nörolojik skalasına ve kortikosteroid ihtiyacına göre değerlendirilmiştir. Daha sonra yanıtlar dört kategoride toplanmıştır.

1) Tam yanıt: En az bir ay arayla çekilen ardışık beyin görüntüleme incelemelerinde tümörün tümüyle kaybolması, kortikosteroid almıyor ve nörolojik olarak stabil ya da düzelmiş.

- 2) Kısmi yanıt: En az bir ay arayla çekilen ardışık beyin görüntüleme incelemelerinde tümörün boyutlarında en az % 50'lik azalma, kortikosteroid dozu sabit ya da azalmış ve nörolojik stabil ya da düzelmiş.
- 3) Stabil hastalık: Tam ya da kısmi yanıt olmayan, ilerleyici hastalık olmayan durumların tümü.
- 4) İlerleyici hastalık: Tümörün boyutlarında en az % 25'lik artış ya da çekilen beyin görüntüleme incelemelerinde herhangi bir yeni tümör ya da nörolojik olarak kötüleşme var ve kortikosteroid dozu sabit ya da artmış.

2.6. Tedavi

Glioblastoma multiforme'de belirlenen optimal tedavi modalitesi; mümkün olan en geniş cerrahi rezeksiyon sonrasında uygulanan adjuvant radyoterapi ve seçilmiş olgularda kemoterapi eklenmesi şeklindedir.³⁸

2.6.1. Cerrahi

Beyin tümörlü hastalarda cerrahi girişim, ana tedavi yöntemlerindendir. Cerrahi, sadece tümör yükünü azaltmakla kalmayıp, doğru doku tanısı ile tedavinin yönlendirilmesine de yardımcı olmaktadır. Ayrıca intrakranial basınç düşmekte ve nörolojik performans durumunda düzelme sağlanmaktadır. Uygulanacak rezeksiyonun kapsamı tümör özelliklerine ve lokalizasyonuna göre çeşitlilik gösterir. Amaç; tümörü maksimum çıkarmak, normal işlevlere minimal zarar vermek ve hastanın yaşam kalitesini bozmamak olmalıdır.³⁵

Glioblastoma Multiforme, çevre beyin dokuda yaygın infiltrasyona neden olduğundan, çoğunlukla subtotal rezeksiyon mümkün olmaktadır.³³ Glioblastoma Multiformenin İnfiltratif tipinde ise, çevre dokulara yaygın infiltrasyon yapmaları ve/veya beynin hayati bölgelerine yakın olmaları nedeniyle, nörolojik hasara yol açmaksızın total rezeksiyon yapmak nadiren mümkün olduğundan bu vakalarda çoğunlukla subtotal rezeksiyon yapılmaktadır. Ancak bu yöntemin tek başına kullanılması, geçici internal dekompresyonu sağlamakta, fakat kür sağlayamamaktadır.³⁵ Tümörün cerrahi operasyona elverişli olmayan bir bölgede

yerleşmesi durumunda operasyon; histopatolojik tanı için biopsi almak veya şant, eksternal dekompresyon gibi palyatif tedaviler amacıyla yapılmaktadır.³⁰

Hastanın kraniyotomi için medikal veya anestezi riski taşıması durumunda, lezyonun lokalizasyonu nedeniyle total rezeksiyonunun mümkün olmadığı vakalarda, büyük yüzeyel lezyonlarda, daha önce tanı konmuş, ancak görüntüleme yöntemleri ile tesbit edilemeyen tümör progresyonunu , histolojik olarak tanımlamak amacı ile biyopsi; histopatolojik yapıyı belirlemek ve tedaviyi yönlendirmek açısından değer taşımaktadır.³⁹

Açık biopsiye alternatif olarak stereotaksik biopsi; derin lokalizasyonlu lezyonlarda, lezyonun konuşma merkezi gibi kritik alanlarda lokalize olduğu durumlarda, birden çok lezyonun varlığında, lezyonun rezeksiyona alternatif yöntemlerle tedavisi tercih edildiğinde, lezyonun asemptomatik, hastanın yaşlı veya genel durumunun kraniyotomiye elverişsiz olduğu durumlarda ,doku tanısı amacıyla kullanılmaktadır. Stereotaktik biyopsi; morbidite ve mortalitesi oldukça düşük, tanısal doğruluğu oldukça yüksek bir yöntemdir.³⁵

Tekrarlayan hastalık durumunda reoperasyon; nörolojik durumu bozulmamış seçilmiş vakalarda hem yaşam kalitesini hem de süresini artırabilir ve adjuvan tedavilerin etkinliğini artırmaya yardımcı olabilir.³⁵

2.6.2. Radyoterapi

2.6.2.1. Glioblastoma Multiformede Radyoterapi

Fraksiyon,tüm tedavi boyunca her bir tedavi için verilen addır. Radyoterapide tümör kontrolünde ve normal doku toleransında biyolojik eşdeğer dozlar esas alınır. Bu nedenle aşağıda verilmiş olan farklı fraksiyon şemalarında fraksiyon başına düşen dozlar , toplam tedavi süreleri (gün/hafta) ve toplam tedavi dozları matematiksel olarak karşılaştırılmamalıdır.⁴⁰

Glioblastoma Multiformede genelde konvansiyonel RT kullanılmaktadır.

Konvansiyonel RT, hafta sonları hariç haftada beş gün, toplam beş fraksiyon olarak uygulanan RT şemasıdır. Fraksiyon başına düşen dozlar genellikle primer/definitif tedavi için 1,8 Gy, palyatif tedavi için 3 Gy'dir. (Şekil 7)

Pazartesi	Salı	Çarşamba	Perşembe	Cuma	Cumartesi	Pazar
						

Şekil 7. Konvansiyonel RT

Yüksek gradeli intrakranial astrositomalarda tümör olabildiğince tam çıkartılsa da geride kalabilen neoplastik hücreler, normal beyin dokusunda bir odak oluşturarak yeniden çoğalırlar. Bu kalıntı hücrelerin çoğalmasını engellemek ya da kısmi rezeksiyonda geride kalan tümörü ortadan kaldırabilmek amacı ile başka bir tedavi metoduna ihtiyaç duyulur ki, bu da radyoterapidir.³⁵

Radyoterapi lokalizasyon nedeni ile veya operasyon riski gibi tümörün opere edilemediği vakalarda, tümöre yönelik primer tedavi yöntemi olarak kullanıldığı gibi; tümörün kısmen çıkarıldığı subtotal rezeksiyonlu olgularda da, adjuvan tedavi olarak uygulanmaktadır.³⁵ Operasyon sonrası büyük tümör kalıntısı olan ya da biyopsi sonrası ışınlanan olgularda radyoterapiye cevap alındığında, palyatif etki sağlanarak, nörolojik bozukluk ve yaşam kalitesinde düzelme elde edilebilmektedir.

Bu palyatif etki dışında radyoterapinin en önemli etkisi, sağkalım üzerine olanıdır. Yapılan randomize çalışmalar, cerrahi sonrası uygulanacak radyoterapinin, yine cerrahi sonrası uygulanan kemoterapi ya da yalnızca cerrahiye göre sağkalım üzerine çok daha etkili olduğunu göstermektedir.^{40,41} Brain Tumor Study Group (BTSG), 6901 sayılı protokolünde rezeksiyon sonrası sadece destekleyici tedavi alanlarda medyan sağkalımın 14 hafta, postoperatif ışınlananlarda ise bu sürenin 36 hafta olduğunu göstermiştir.^{40,41}

Radyoterapi, SSS’de fraksiyone eksternal ışın tedavisi, küçük alan stereotaktik ışınlama veya interstitial brakiterapi ile uygulanabilir.

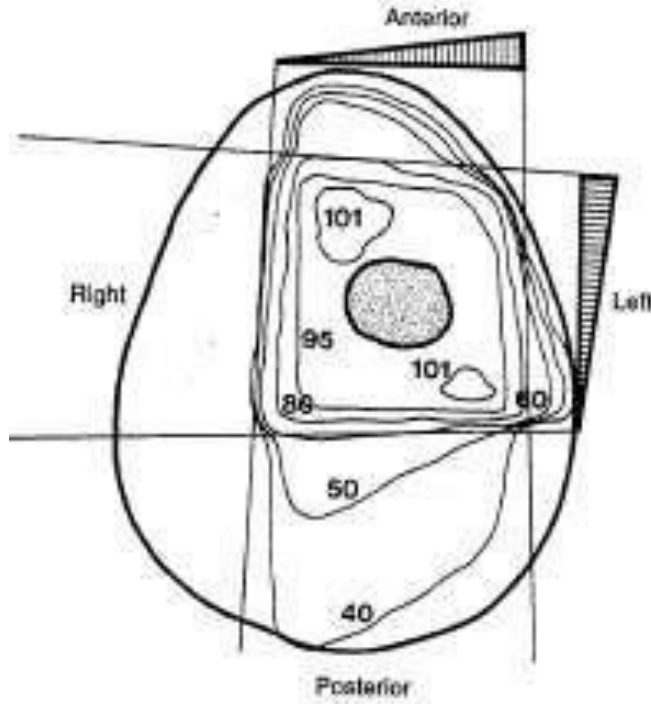
Beynin normal doku toleransı ve yüksek dozlarda görülen radyonekroz, tedaviyi sınırlayan en önemli faktördür. Günlük doz, toplam tümör dozu veya ışınlanan hacim arttıkça risk artmaktadır. Normal doku toleransı ise toplam tedavi süresinden çok, fraksiyon sayısı ile ilişkilidir ve günlük 2 ‘Gray’lik (Gy) fraksiyonasyonda; normal beyin doku toleransı 55-65 Gy arasındadır. Günlük 1.8-2

Gy'lık fraksiyonlar ile haftada 5 gün 55-70 Gy'lık total tümör dozu, optimal doz olarak kabul edilebilir. Yara iyileşmesini tamamlamış olgularda, postoperatif 2-4 hafta sonra radyoterapiye başlanabilir. Tedavi 'Kobalt-60' veya 'lineer akseleratör'lerle, X-ışınları kullanılarak yapılmaktadır. Tümör özelliklerine göre, tedavi biçimi değişiklik göstermekle birlikte genel yaklaşım, tüm beyin sahasının karşılıklı paralel iki yan alanla 40 Gy'ye kadar ışınlanması ve bunu takiben tümör yatağı ve çevresindeki ödemden 2-3 cm'lik emniyet sınırı bırakılarak lokalize edilen küçük alanlara, 20-30 Gy.'boost' tedavisiyle, toplam 67 Gy tümör dozunda RT uygulanması şeklindedir. Yapılan çalışmalar 60-70 Gy üzerindeki dozların, sağkalıma etkisinin olmadığını göstermiştir. Son yıllarda, tüm beyin ışınlamasının nüks riskini azaltmadığı gözlenmiş ve lokal olarak belirlenen, hedef hacim ışınlanması kabul görmüştür.^{27,34,39}

Primer glial tümörler için güncel tedavi rejimleri, 25-30 fraksiyonda 50-60 Gy (1,8-2,0 Gy fraksiyonlarla) veya üç boyutlu (3-D) konformal tedavi ile 64,8 Gy (1.8 Gy fraksiyonlarla) dozları içermektedir. Daha yüksek dozlar veren veya daha geniş fraksiyon büyüklüğü (fraksiyon başına 2 Gy'den büyük) kullanan tedavi şemaları, daha yüksek, geç SSS toksisite riski taşır. Doz değerlendirilmelerine ek olarak, yüksek dozda ışınlanacak normal beyin volümü minimize edilmelidir. Hiperfraksiyone ve akselere şemalar klinik çalışmalarla araştırılmış ancak net bir fayda göstermemişlerdir.^{27,35,36}

Glioblastoma Multiforme cerrahi uygulamaya adjuvan radyoterapinin eklenmesi, ana tedavi yaklaşımıdır. Ancak sadece biyopsi yapılan olgularda radyoterapi, tek tedavi yöntemi olarak da uygulanmaktadır. Bu tümörlerde postoperatif radyoterapi, tümör ilerlemesini ve rekürrensini geciktirmekte, böylece hastaların ortalama yaşam süreleri 2-3 kat artmakta ve yaşam kalitelerinde düzelme görülmektedir. Glioblastoma Multiforme radyoterapinin klinik etkileri; absorbe edilen doz, fraksiyonasyon, ışınlanan doku hacmi, radyasyonun niteliği gibi faktörlerle ilişkilidir. Bununla birlikte 5 yıllık yaşam süresinde çok belirgin bir başarı sağlanamamaktadır.^{42,43}

Bir hemisfere sınırlı, 5-6 cm'den küçük, transkallozal veya subependimal yayılımı olmayan, BT veya MR'da iyi sınırlı ve implant için ulaşılabilir yerleşim yerine sahip tümörlerde, brakiterapi uygulanabilir.³⁵



Şekil 8. Frontoparietal tümörlü hastada izodoz eğrileri. (izodoz eğrileri frontoparietal tümörlü hastanın, doz homojenitesini arttırmak üzere wedge'ler kullanılarak ön arka ve yan sahalardan tedavisini resimlemektedir).³⁶

2.6.3. Kemoterapi

Glioblastoma multiforme tedavisinde postoperatif olarak uygulanmasıyla ilgili çeşitli çalışmalar bulunan bir diğer tedavi yöntemi kemoterapidir.^{44,45} Yüksek grad'lı beyin tümörlerinde iyi aktiviteye sahip ve sık kullanılan ajanlardan bazıları prokarbazin, nitrozürel ve vinkristindir. Bir miktar aktiviteye sahip diğer ajanlar hidroksiüre, siklofosfamid, platin analogları, 6-tioguanin ve 5-florourasildir. Adjuvant olarak genellikle prokarbazin ya da karmustin (BCNU) monoterapisi ya da PCV (prokarbazin, lomustin [CCNU], vinkristin) ile kombinasyon tedavisi uygulanmıştır. Fakat istenilen düzeyde etkinliği olmadığı için rutin tedavide kullanılmaları beklenen ölçüde olmadı.⁴¹

Yüksek grad'lı beyin tümörlerinde kemoradyoterapi'nin (radyoterapi ile prokarbazin ya da karmustin (BCNU) monoterapisi ya da PCV (prokarbazin,

lomustin [CCNU], vinkristin) ile kombinasyon tedavisi) önemini değerlendiren 16 randomize çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde kemoradyoterapi ile tek başına radyoterapiye göre %10'luk medyan sağkalım artışı (9,4 aya karşı 12 ay) saptanmıştır.⁴⁵ 2002 yılında yayınlanan 3004 hastayı içeren 12 randomize çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde yüksek grad'lı beyin tümörlerinde postoperatif radyoterapiye eklenen kemoterapinin azda olsa istatistiksel olarak sağkalım avantajı gösterdiği saptanmıştır.^{44,45}

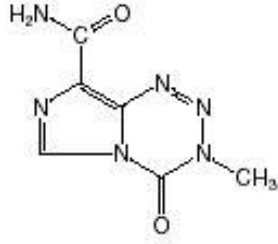
Kan beyin bariyeri beyin tümörlerinin kemoterapisinde önemli bir sorun oluşturur. Kemoterapi ajanlarının diffüzyonu yavaş bir süreç olduğundan, kan beyin bariyeri bozulmuş olsa bile, kemoterapide kullanılan ilaçların çoğu yine de merkezi sinir sisteminde yeterli doku konsantrasyonlarına ulaşamaz.⁴⁶

İn vitro klinik öncesi çalışmalarda, glioma hücrelerinde çeşitli sitotoksik ajanlar ile sağlanan radyasyon etkisi artışı, bu ajanların radyoterapi ile birlikte eş zamanlı aralıksız kullanımı için gerekçe oluşturmuştur. Böyle bir etki mekanizmasının doğal sonucu olarak yeni tedavi modaliteleri ve kemoterapötik ajanların geliştirilmesi çabasına girilmiştir. Günümüzde radyoterapi ile eş zamanlı kullanımı için çeşitli sitotoksik ajanların etkinliği araştırılmaktadır. Geliştirilen bu tedavi modalitelerinden biri de temozolomid'dir.^{47,48}

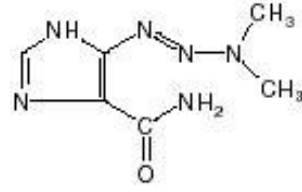
2.6.3.1. Temozolomid

2.6.3.1.1. Farmakodinamik Özellikler

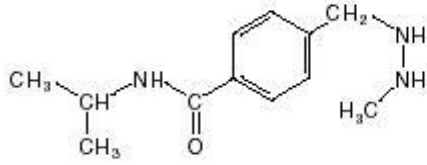
Temozolomid'in moleküler etki mekanizması, anti-neoplazik aktivitesi ve kendisine karşı gelişen tümör direncinin biyokimyasal mekanizmaları kapsamlı olarak incelenmiştir. Bir ön-ilaç olan temozolomid ikinci jenerasyon tek-fonksiyonlu bir alkilleyici ajandır. İlk kez 1984'te Stevens ve arkadaşları tarafından, bir modifiye imidazotetrazinonlar serisi içinde sentezlenmiştir. Bu bileşik sınıfını tanımlayan özellik, yan yana bağlı üç nitrojen atomu içeren bir tetrazinon halka sistemiyle birleşen bir imidazol halkasıdır. Kimyasal olarak dakarbazin ile bağıntılıdır ve deney evresinde bir anti-kanser ilaç olan mitozolomidin 3-metil türevidir (Şekil 9).⁴⁹



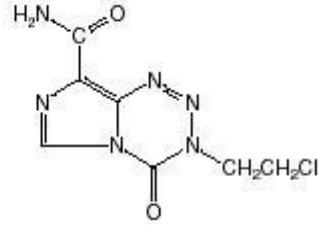
Temozolomid



Dakarbazin



Prokarbazin



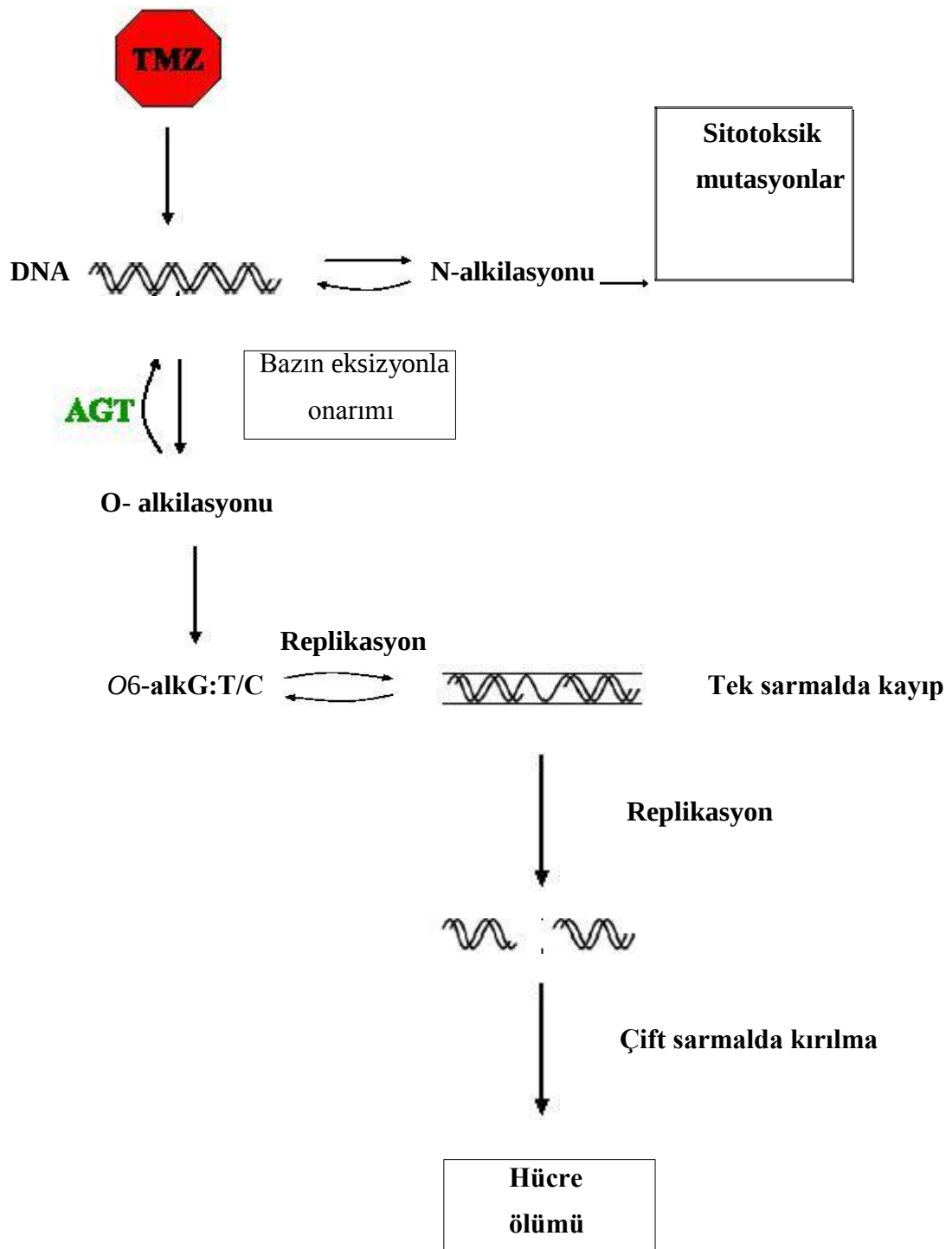
Mitozolomid

Şekil 9. Temozolomid ve diğer imidazotetrazinon moleküllerinin yapısı.⁴⁹

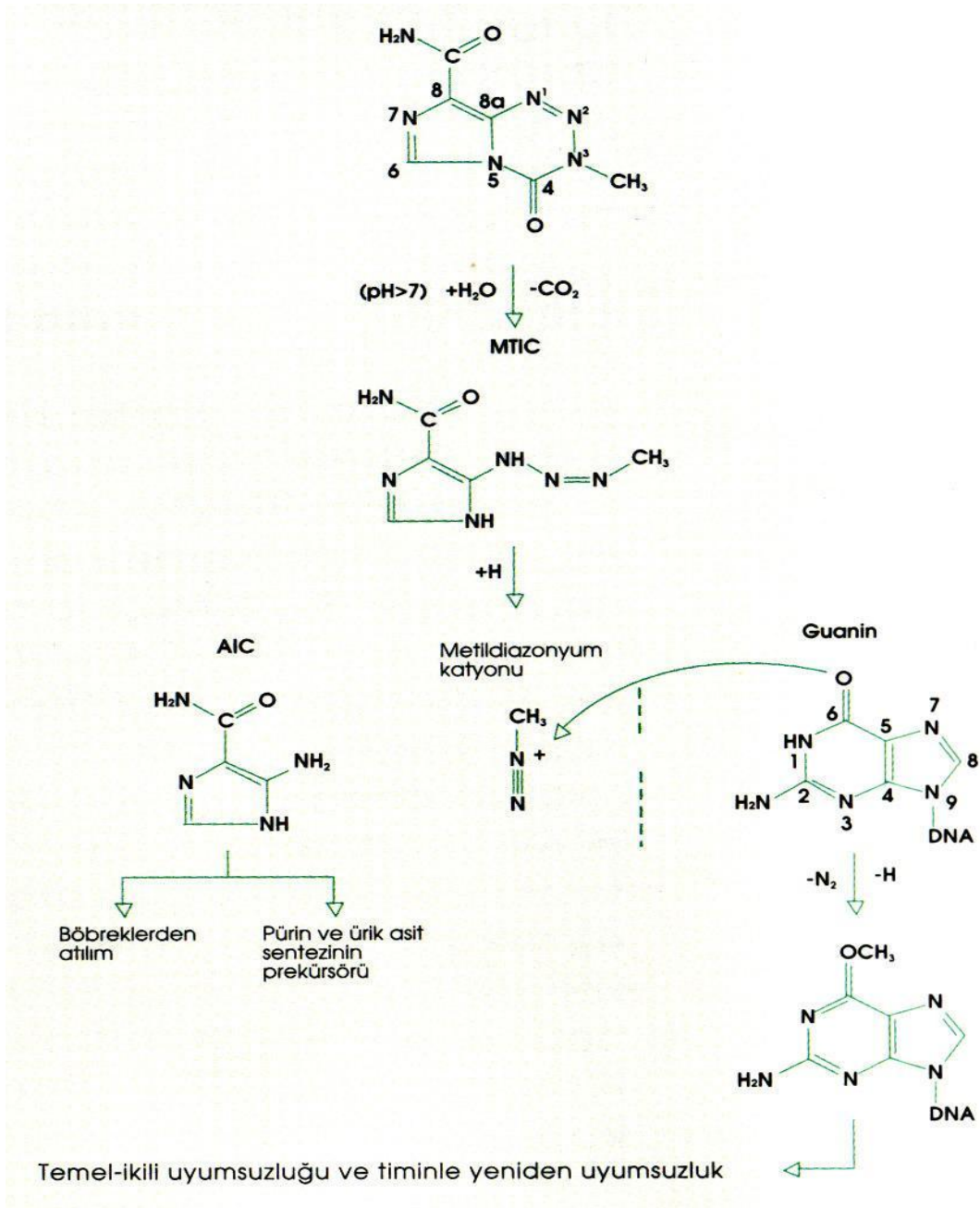
Temozolomid'in kristal yapısının çözülmüş olması⁵⁰ DNA ile reaksiyonunun anlamlı bir yapı-işlev moleküler modelinin çıkarılmasına izin vermiştir.⁵¹ Simülasyonun başlangıç noktası üç guanin kalıntısının yakınındaki B-DNA'nın büyük oyukunda yer alan sağlam temozolomid molekülüdür. Hesaplanan enerjiminimizasyonları, temozolomidin ön-ilaç formundan aktif bir metildiazonyum kationuna dönüşmesine neden olan ve öngörülebilir reaksiyonlarla iyi bir korelasyon içindedir. Üç guanin dizisi N7 metilasyonu için optimal sterik ve elektronik (bazik) mikroortam sağladığından, bu model temozolomid halkasının açılma (ve buna bağlı olarak sitotoksik aktivite) oranının DNA sekansına özgü olabileceğini öngörmektedir. Ancak, aynı araştırmacıların daha yeni bulguları, pH'nın, tetrazinon halkasındaki açılma oranını ve böylece temozolomid'in kimyasal açıdan aktif bir türe dönüşmesini belirleyen tek faktör olduğunu düşündürmektedir.⁵²

Duyarlı DNA nükleotidlerinin yalnız metildiazonyum iyonuyla karşılaştığı ve temozolomidle yalnız zayıf (o da varsa) non-kovalan etkileşimler meydana geldiği ileri sürülmektedir.

Guaninler gerçekte, oluşturulan toplam DNA-ürününün yalnızca %5'ni oluşturmakla birlikte ⁶ sitotoksiste, sonuç olarak, genomik DNA'da O6 pozisyonunda bulunan guaninlerin metilasyonuna bağlıdır.^{53,54} Gerçekten de, yüksek düzeylerde DNA onarım enzimi O6-metilguanin-DNA metiltransferaz (MGMT) eksprese eden hücre dizileri ve ksenograftlar, temozolomid temasına karşı direnç gösterirler.^{55,55} AGT tarafından onarılamayan mutagenik lezyonlar, yanlış-eşleşme onarım (MMR) enzimleri tarafından tanınırlar ve bu enzimler, yavru DNA ipliğindeki timin bazını eksize ederek, O6-metilguanin:timin baz çiftleri arasındaki yanlış eşleşmeyi onarırlar. Bununla birlikte O6-metilguanin lezyonu dokunulmadan bırakılırsa, timin her defasında yeniden yanlış eşleşir. MMR proteinlerinin girişimleri başarısız olur, ve aralıksız enzimatik sikluslar, sonunda yavru DNA ipliğinde kopmalara ve kalıcı kırılmalara yol açar. Hücre, bunun sonucunda, apoptoza uğramadan önce G2/M evre geçişinde durdurulur. Bu nedenle diğer alkilleyici ajanlar gibi temozolomid de, geniş bir hücre topluluğu aktif olarak bölünme durumundaysa, daha büyük bir anti-tümör etki gösterebilir (Şekil 10) ve (Şekil 11).^{56,57}



Şekil 10. Temozolomid'in etki mekanizması.⁵⁸



Şekil 11. Temozolomid Molekülü ve Etki Mekanizması

Gerek in vivo^{60,61} gerekse in vitro^{61,62} klinik öncesi çalışmalarda, temozolomid'in çok çeşitli tümör tiplerine karşı etkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle ilgi çeken bir yönü, malign glioma ya da malign melanom hastalarındaki klinik etkinliği ve sağlığa ilişkin yaşam kalitesini (HR-QOL) artırma yetisidir.

Temozolomid'e karşı dirençten, 3 temel DNA onarım mekanizması sorumludur; intraselüler O6-metilguanin-DNA metiltransferaz (MGMT) düzeyinde artış; yanlış-eşleşme onarım (MMR) süreçlerinin yoksunluğu; ve poli (ADP)-riboz polimeraz yolunun aktivasyonudur.

AGT enzim aktivitesi, hücre savunmasını en önemli mekanizmasını temsil eder. AGT'in içyapısındaki bir sistin kalıntısı, O6-guanin'i metil lezyonuyla (metildiazonyum katyonu tarafından oluşturulan) geri-dönüşümsüz bir kovalent bağ yapar; bu reaksiyon, enzim inaktivasyonu pahasına, lezyona neden olan bir-karbonlu birimi DNA bazından uzaklaştıran bir reaksiyondur.⁶³ Temozolomid'in sitotoksitesisi, O6-metilguanin oluşum hızı ile onarım hızı arasındaki dengeye bağlıdır. Denge noktasını, hücre içi temozolomid konsantrasyonları ve AGT düzeyleri belirler. Böylelikle, düşük AGT düzeylerine sahip hücrelerin çoğu temozolomide karşı duyarlı, yüksek AGT düzeylerinin bulunduğu hücreler ise tedaviye sıklıkla refrakterdir.^{55,64}

İkinci direnç mekanizması MMR proteinlerini ilgilendirmektedir. Defektif bir MMR'nin, temozolomid ile indüklenen apoptoza karşı direnç sağladığı gösterilmiştir.⁵⁶

Üçüncü direnç mekanizmasında, nükleotid eksizyonu ile onarım yolu yer alır.⁶⁵ Temozolomid indüksiyonu ile oluşan N7-metilguanin ve N3-metiladenin ürünleri, eksizyonla onarım proteini olan poli (ADP)-riboz polimeraz (PADPRP) yokluğunda, DNA zincir oluşumunun sonlanmasına neden olurlar.⁶⁶

Temozolomid'in PADPRP⁶⁷ yolunu aktive ettiği gösterilmiştir, ve ADPRP İnhibitörleri de temozolomid sitotoksitesini potansiyalize eder.^{67,68} Bununla birlikte N7-metilguanin ve O3-metiladenin lezyonlarının sitotoksitesileri bilinmemekte ve eksizyonla onarım yolunun, AGT ve MMR yollarından daha az önem taşıdığı kabul edilmektedir.⁶⁹

Özet olarak, temozolomide karşı primer direnç, yüksek AGT düzeyleri ile doğrudan bağıntılıdır; ama AGT yoksunluğu olan hücrelerde, MMR proteinlerinin düşük düzeylerde olması ya da hiç bulunmaması, direncin ortaya çıkmasında önem

kazanır. Gerçekten de, bazı temozolomid araştırmalarında, tedaviye hangi hastaların olumlu yanıt verebileceğini önceden haber verebilecek biyomoleküler belirteçlerin tanımlanmasına çalışılmıştır.^{70,71}

2.6.3.1.2. Temozolomidin Farmakokinetik Özellikler

Temozolomid'in biyoyararlanımı % 100'e yakındır ve kan beyin bariyerini kolayca geçerek, plazmada gözlenenin yaklaşık % 40'ı düzeylerinde merkezi sinir sistemi konsantrasyonuna ulaşır.^{72,73} Bu durum esas olarak ajanın asitler karşında stabil olması ve lipofilik özelliğine bağlıdır.⁷⁴ Plazma yarı ömrü yaklaşık 1,8 saattir.^{74,75} Eliminasyon esas olarak böbreklerde gerçekleşir. Oral uygulamayı takiben dozun ortalama % 5 - 10'u 24 saat içinde idrarla değişmeden ve geriye kalanı ise 5 aminoimidazol-4- karboksamid veya tayin edilemeyen polar metabolitler şeklinde atılır.

2.6.3.1.3. Glioblastoma Multiforme Tedavisinde Temozolomid Kullanımı

2.6.3.1.3.1. Yeni Tanı Konulmuş Glioblastoma Multiforme'de Temozolomid

2.6.3.1.3.1.1. Radyoterapi Öncesinde Neoadjuvant Temozolomid Uygulaması

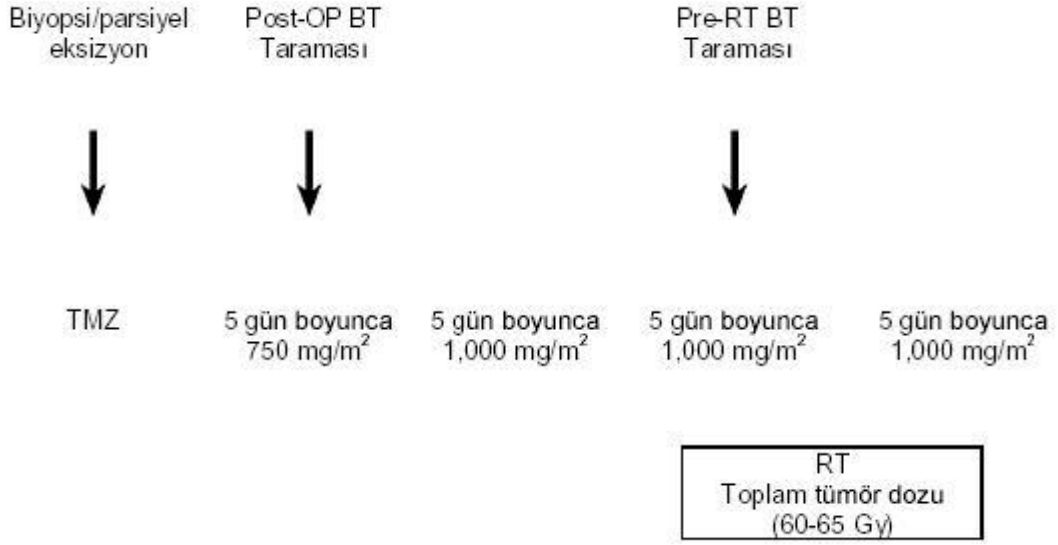
Yeni tanı konulmuş malign gliomalı (biyopsi ya da tam olmayan rezeksiyon sonrasında) hastaların kaydedildiği bir faz 1 çalışmasında, tümörde regresyon yalnızca iki temozolomid siklusundan (ilk kür, 28 günlük bir siklusta $150 \text{ mg/m}^2/\text{gün} \times 5$ gün'den [toplam doz: 750 mg/m^2], ikinci kür ise 28 günlük bir siklusta $200 \text{ mg/m}^2/\text{gün} \times 5$ gün. den [toplam doz: 1000 mg/m^2]) sonra gelişmiştir.⁷⁵ Bu durum, yeni tanı konulmuş glioma (n=27) ve rekürren glioma (n=48) hastalarında, RT öncesinde uygulanan iki siklus temozolomid'in ve RT sırasında uygulanan iki ek temozolomid kürünün (iki siklus boyunca 28 günlük bir siklusta $200 \text{ mg/m}^2/\text{gün} \times 5$ gün) etkilerini değerlendirmek amacıyla bir indüksiyon kemoterapisi protokolünün tasarlanmasına ön ayak olmuştur.⁷⁶ Objektif yanıt oranı, yeni tanı konulmuş gliomalı hastalarda % 30 ve nükseden gliomalı hastalarda % 25'dir. Hastalık stabilizasyonu,

hastaların sırasıyla % 48 ve % 38'inde oluşmuştur. Bu yanıt oranlarına karşın, 1 yıllık sağkalım oranları, her iki hasta gurubunda da düşüktür (sırasıyla % 43 ve % 22) (Şekil 12).^{77,78}

2.6.3.1.3.2. Refrakter Glioblastoma Multiforme'de Temozolomid

Yüksek evreli glioma bulunan hastalarda Temozolomid ile yapılan son çalışmalarda spesifik olarak AA ya da GBM hastalarından elde edilen veriler değerlendirilmişse de, ilk klinik çalışmalarda her iki gruptan da hasta vardır.⁷⁶ İlk çalışmalar ağırlıklı olarak faz 2 çalışmalardır ve pek çok hastada ameliyat, radyoterapi ve/veya kemoterapi ile ilk tedavinin ardından progresyon bulunan hastalık mevcuttur. Temozolomid'in oral doz uygulama rejimi, araştırmaların tümünde benzerdir. Katılan hastalara, her 4 haftada bir yinelenmek üzere, 5 ardaşık gün boyunca 150 ya da 200 mg/m²/gün dozunda standart bir rejim uygulanmıştır. Hastalara, başlangıç dozu olarak, ya da daha önceden birinci basamak kemoterapi verilmişse, 150 mg/m²/gün'lük bir doz uygulanmıştır. Siklusun 22. gününde kemik iliği baskılanması oluşması durumunda, temozolomid dozu 200'den 150 mg/m²/gün'e düşürülmüştür. Antiemetikler profilaktik olarak, rutin bir şekilde reçetelendirilmiştir. Yanıt oranlarına bakıldığında yüksek evreli gliomalarda temozolomid'in etkinliği ölçülebilir düzeydedir.^{69,76}

GBM'li hastalarda ilk nüks sonrasında temozolomid ve prokarbazini karşılaştıran randomize bir faz 2 çalışmasında progresyonsuz sağkalım süresi, nörolojik fonksiyon ve yaşam kalitesi alanlarındaki skorların çoğunda temozolomid prokarbazine üstün bulunmuştur.^{79,80}



Şekil 12. Malign glioma hastalarında, RT öncesinde erken temozolomid uygulaması ve bunu izleyen temozolomid/RT kombinasyonu. TMZ, temozolomid; RT, radyoterapi.⁷⁹

2.6.3.1.3.3. Radyoterapi ile Eş Zamanlı Temozolomid Uygulaması

Temozolomid ve radyasyonun etkisi ilk kez, birbirinden ayrı iki hücre dizisinde araştırılmıştır.⁸¹ U373 hücre dizisi, düşük düzeylerde O6-alkilguanin-DNA alkiltransferaz (O6-AGT) onarım enzimi eksprese eden bir glioblastoma hücre dizisidir. Mawi kolorektal hücre dizisi ise O6-AGT açısından zengindir. Düşük düzeyde AGT ekspresyonu gösteren glioma hücre dizisi, temozolomid'e duyarlık göstermiştir. Yüksek düzeylerde AGT ekspresyonu gösteren kolon hücre dizisi ise daha dirençli olmuştur. Bu nokta, malign gliomaları olan hastalarda AGT'nin temozolomid direncine katkıda bulunabildiği şeklindeki gözlemle uyumludur. Her iki hücre dizisi de radyasyona benzer duyarlık göstermiştir. Temozolomid'e duyarlı glioma hücre dizisinde, 5 M ya da 10 M temozolomid ile birlikte 1 Gy ya da 2 Gy'lik tek bir radyasyon uygulandığında aditif bir büyüme inhibisyonu görülmüştür.^{82,83}

Glioma hücrelerinde temozolomid ile sağlanan radyasyon etkisi artışı yeni tanı konulmuş GBM'li hastalar için kemoradyoterapi kullanımının tüm kriterlerini karşılamaktadır. Temozolomid radyoterapi alanı dışındaki mikroskopik hastalığı yok etmektedir. Temozolomid radyasyonun etkilerini artırmaktadır. Her iki tedavi modalitesi de farklı toksisite profillerine sahiptir; temozolomid düşük AGT düzeylerine sahip glioma hücrelerine selektif olarak etki göstermektedir.^{84,85,86}

2.6.4. Temozolomid Tedavisinde Tolerabilite

Çoğu klinik araştırmada, temozolomid toksisitesiyle ilişkili yan etkiler, WHO⁸⁷ ya da Ulusal Kanser Enstitüsü Ortak Toksisite Kriterleri'ne (OTK/CTC)⁸⁸ göre derecelendirilmiştir. Temozolomid tedavisi ile birlikte en sık görülen yan etkiler, sitotoksik etki mekanizmasından kaynaklanan bu ilaç sınıfına özgü yan etkilerdir.⁸⁹

2.6.4.1. Temozolomid Tedavisinin Hematolojik Yan Etkiler

Hafif ile orta derecede kemik iliği baskılanması (nötropeni ve trombositopeni), temozolomid'in primer doz sınırlayıcı yan etkisidir.^{74,90} Ortak Toksisite Kriterleri grad 1 miyelosupresyon tipik olarak ilk temozolomid dozundan sonraki 21. İla 28. günlerde görülür ve planlanan ilk uygulamada dozun azaltılmasıyla kontrol altına alınabilir.^{90,91} Faz 1 ve 2 çalışmalarında, önceki tedavileri ve kabul edilebilir hematolojik parametreleri tanımlamak için farklı tanımlar kullanılmıştır.⁹²

2.6.4.2. Temozolomid Tedavisinin Hematolojik Olmayan Yan Etkiler

Klinik çalışmalarda standard temozolomid dozlarıyla en sık görülen hematolojik olmayan yan etkiler hafif ila orta şiddette bulantı ve kusmadır; bunların ikisi de profilaktik ve/veya terapötik antiemetik terapiyle hafifletilebilir. Bu semptomlar, 5 günlük programda yalnızca 1. gün ortaya çıkmıştır.⁷⁴

Temozolomid'in tolerabilitesi, prokarbazin ve dakarbazininkine benzer nitelikte bulunmuştur.⁹³ Reküran glioma hastalarında en sık rastlanan hematolojik olmayan yan etkiler (tüm gradlar), bulantı % 42 (% 52); kusma % 34 (% 35); baş ağrısı % 13

(% 22); bitkinlik % 20 (% 30), ve konstipasyon % 17 (% 29) olmuştur.⁷² Beklendiği gibi yorgunluk sıklığı rekürren gliomalı hastalarda melanomalı hastalara kıyasla daha fazla olmuştur. Değerlendirilebildiği durumlarda alopesi hafif olmuştur (OTK grad 0 ile 1).⁷⁴ Elli bir hastanın 2'si⁷⁴ ile 110 hastanın 6'sında⁷² deri döküntüleri gözlenmiştir.

2.7. GMB'de Etkili Prognostik Faktörler

Beyin tümörlü hastalarda bulunabilen prognostik faktörler; histopatolojik tanı, tümör grade'i, tümör lokalizasyonu, yaş, nöbet semptomlarının varlığı, semptomların süresi, hipovaskülarite ve performans durumu olarak sıralanabilir. Yapılan cerrahinin tipi, radyoterapi, kortikosteroid uygulaması ve kemoterapi de sağkalıma etki edeceğinden ,prognostik faktör olarak kabul edilebilir.

Histopatolojik tanı, prognoz ile ilişkili en önemli faktördür. Tümör grade'i ve özellikle tümör hücrelerinin pleomorfizmi önemli faktörlerden biridir. Tümör lokalizasyonu, gelişebilecek nörolojik bozukluklar nedeniyle ,sağkalım açısından doğal prognostik faktör gibidir. Beyin tümörlü hastalarda, hasta yaşının yükselmesiyle ilişkili olarak, tümörün malignite potansiyeli artmakta ve prognoz kötüleşmektedir. Nöbet semptomları, iyi prognoz ile ilişkili görünmektedir. Semptom süresinin uzunluğu, tümörün yavaş büyüme hızıyla ilişkili olabileceğinden, uzun sağkalım mümkün olabilir ve iyi prognoz göstergesi sayılabilir. Performans durumu, nörolojik bulguların nitelik ve niceliğine bağlı olduğundan, prognostik öneme sahiptir.^{16,17}

Cerrahi tedavi çeşidi ve rezeksiyonun boyutu önemli prognostik faktörlerdendir. Sadece biopsi yapılan hastalar, subtotal (kısmi) veya total (tam) rezeksiyon yapılan hastalara göre daha kötü prognoza sahiptirler.^{17,33}

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi kliniği'nde GBM'li olgularda cerrahi tedavi sonrası temozolomid'in radyoterapiye katkısını araştıran bir çalışma yürütülmüştür. Aralık 2005'te ülkemizde ruhsat alınmasından sonra protokole uygun olarak cerrahi sonrası radyoterapi ve kemoterapi tedavisi alan 28 olgunun sonuçları, bu tarihten önce cerrahi sonrası sadece radyoterapi verdiğimiz, randomize olarak seçilmiş 26 olgunun sonuçları temozolomid 'in etkinlik ve güvenilirliğini değerlendirmek için değerlendirmeye alınmıştır. Çalışmaya aşağıda belirtilen özelliklere sahip hastalar dahil edilmiştir:

- 1- Patolojik olarak glioblastoma multiforme tanısı olan olgular,
- 2- Karnofsky performans statusu 70 ve üzerinde olan olgular ,
- 3- 18 - 65 yaş arasında olan olgular,
- 4- Hematolojik, renal ve hepatik fonksiyonları yeterli olan (hemoglobin > 10g/dl, mutlak nötrofil sayısı > 1500/mm³, platelet sayısı > 100,000/mm³ ; serum kreatinin düzeyi < normalin 1,5 katı ; total serum bilirubin < normalin 1,5 katı ve karaciğer fonksiyon değerleri < normalin 3 katı),
- 5- Bilinen başka bir kanser hastalığı olmayan olgular,
- 6- Total ve subtotal tümör eksizyonu yapılan olgular,

Tedavi öncesinde tüm hastalara yapılan incelemeler şunlardır:

- 1- Anamnez
- 2- Histolojik değerlendirme
- 3- Operasyona ait ayrıntılı bilgi
- 4- Fizik ve nörolojik muayene
- 5- Karnofsky Performans Durumu (KPS) (Tablo 2)
- 6- Tam kan sayımı
- 7- Rutin kan biyokimyası

8- Radyolojik inceleme (Ön-arka akciğer grafisi, operasyon öncesi ve sonrası döneme ait BT veya MRI)

Tablo 2. KPS değerlendirmesi

KARNOFSKY PERFORMANS SKALASI (KPS)

- 100. Normal, şikayeti yok, hastalığın belirtisi yok.
- 90. Normal, çok hafif belirti ve bulgular var.
- 80. Eforla işlerini yapabilir, bazı belirti ve bulgular var.
- 70. Kendine bakabiliyor, aktif çalışmıyor.
- 60. İhtiyaçlarının çoğunu yerine getirebiliyor, bazen yardım ihtiyacı oluyor.
- 50. Yardımcıya ve sık sık tıbbi bakıma ihtiyaç duyuluyor.
- 40. Düşkün, özel yardımcıya ve tıbbi bakıma ihtiyaç duyuluyor.
- 30. Genel durumu çok kötü , hastane bakımı şart.
- 20. Aktif destekleyici tedavi gerekli.
- 10. Koma.
- 0. Eksitus.

3.2. Materyal ve Metod

Glioblastomanın histolojik teşhisinden sonra protokole uygun (cerrahi sonrası radyoterapi ve kemoterapi tedavisi) özelliklere sahip hastalar, cerrahi sonrası sadece radyoterapi tedavisi olan grup olarak ikiye ayrılmıştır.

Radyoterapi, 2 Gy / fraksiyon dozunun haftada beş gün (pazartesten cumaya), günde bir kez, 6 haftanın üzerinde toplam 45 günlük bir zaman dilimi boyunca uygulanmasını içeren, tüm beyine 46 Gy ve tümör yatağına 20 Gy 'lik ek doz verilerek total 66 Gy dozunda, konvansiyonel fraksiyone ışınlama uyguladık.

Tümör bölgesine ek doz uygularken, hedef hacim saptanması için operasyon öncesi BT veya MRG'den yararlanılmıştır. Hedef hacim tüm beyin ışınlaması da yapıldığından; tümör sınırından itibaren 2 cm'lik alan olarak tespit edilmiştir. Tümör yerleşimine göre, dozun dağıtılması amacıyla farklı alan girişleri kullanılmış olup; ek doz alanları değişim göstermektedir.

Temozolomid ile eşlik eden kemoterapi 75 mg/m²/gün dozunda, radyoterapinin ilk gününden son gününe dek devam edecek toplam 49 günü aşmayacak şekilde, haftada 7 gün uygulanmıştır. 4 haftalık bir aradan sonra, hastalar, altı döngülük, standart rejim olan her 28 günde bir 5 günlük 150 mg/m²/gün dozunda adjuvant temozolomid tedavisi almıştır (Şekil 13).

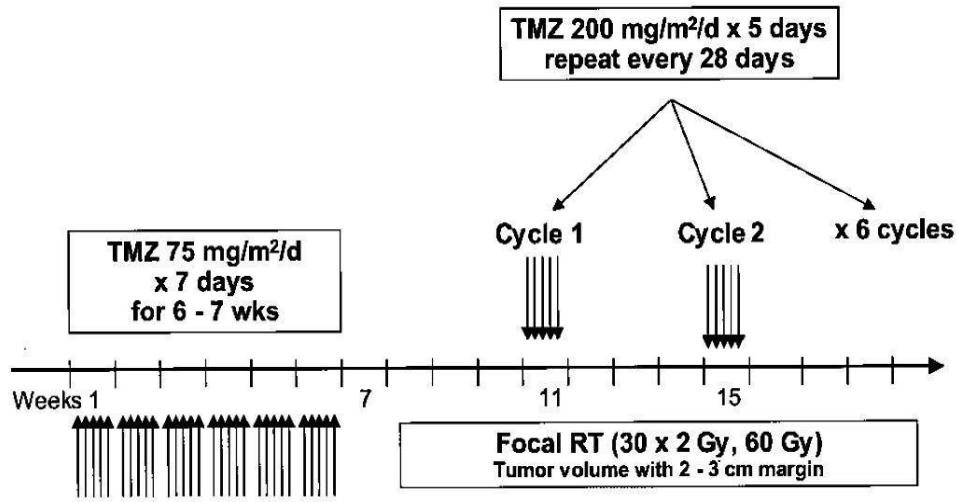


Fig 1. Treatment scheme. TMZ, temozolomide; RT, radiotherapy.

Şekil 13. Radyoterapi ile eş zamanlı günlük temozolomid uygulamasını takip eden altı kür adjuvant temozolomid tedavisinin şematize edilmiş görünüm.

Tedavi başlangıcından itibaren parenteral olarak başlanan anti-ödem tedavi radyoterapi sonrasında 1 - 2 ay içinde doz azaltılarak kesilmiştir. Anti-epileptik tedaviye kesintisiz devam edilmiştir. Anti-emetik profilaksi olarak, eşlik eden temozolomid tedavisinin başlangıç dozlarında ve 5 günlük adjuvant temozolomid uygulaması sırasında, selektif 5-HT₃ (5-hidroksitriptamin) reseptör antagonistleri kullanılmıştır.

Cerrahi sonrası radyoterapi sırasında (eşlik eden temozolomid verilsin veya verilmesin) adjuvan tedavi döneminde ve tüm çalışma süresince (çalışmaya alınmasından, hastalık ilerlemesine veya son takibe dek) görülen yan etkileri ayrı ayrı değerlendirildi.

3.3. Gözlem ve İzlem

Radyoterapi (temozolomid ile veya temozolomidsiz) sırasında, hastalar her hafta görülmüştür. Kontroller sırasında hastaların şikâyetleriyle birlikte, nörolojik durumları incelenmiş, tam kan sayımları yapılmıştır.

Hastalar radyoterapi bitiminden itibaren 4 hafta sonra ilk kontrollerine çağrılarak nörolojik ve genel durumları değerlendirilmiş ve kontrol BBT veya MRG ile tümör cevabına bakılmıştır. Daha sonra, semptomsuz oldukları sürece 3 ay aralarla klinik ve radyolojik inceleme yapılmıştır. Adjuvant temozolomid tedavisi sırasında hastalar her ay klinik olarak değerlendirilmiş ve 3. ve 6. kürün sonunda BBT veya MRG içeren kapsamlı bir araştırmaya tabi tutulmuşlardır.

Yanıt kriterleri radyolojik beyin görüntüleme incelemelerinin sonuçları ile birlikte klinik yanıt göz önüne alınarak ve ABD Medikal Araştırma Konseyi'nin nörolojik skalasına ve kortikosteroid ihtiyacına göre değerlendirilmiştir. Daha sonra yanıtlar dört kategoride toplanmıştır.

- 1) Tam yanıt
- 2) Kısmi yanıt
- 3) Stabil hastalık
- 4) İlerleyici hastalık

Toksik etkiler, Ulusal Kanser Enstitüsü Genel Toksisite Kriterleri 2. versiyonuna göre derecelendirilmiştir. 1. derece, hafif yan etkileri belirtirken, 2. derece orta advers etkileri, 3. derece ciddi advers etkileri ve 4. derece ise hayatı tehdit eden advers etkileri belirtir.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın değerlendirilmesinde genel sağkalım; radyoterapi başlangıç tarihinden itibaren hesaplanmıştır. Progresyon varlığı; hastaların klinik bulgularına eşlik eden radyolojik görünümle değerlendirilmiştir. Progresyonsuz sağkalım süresi; radyoterapi başlangıç tarihinden progrrese olduğu tarihe kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır.

Radyoterapi zaman dilimi; radyoterapinin 1. gününden, radyoterapinin son gününden sonraki 28. güne dek olan süre veya adjuvant temozolomid tedavisinin ilk gününe dek olan süre olarak tanımlanmıştır Adjuvant kemoterapi dilimi; adjuvan temozolomid tedavisinin ilk gününden, son temozolomid kürünün ilk gününden 35 gün sonrasına dek uzanan süre olarak belirlenmiştir.

Progresyonsuz sağkalım süresi (PSS) ve genel sağkalım süresi (GSS) hesaplanırken Kaplan-Meier metodu kullanılmıştır. PSS ve GSS grupları karşılaştırılırken log-rank test kullanılmıştır. Hazard Ratio ve %95 GA (güvenlik aralığı) hesaplanmış p değerleri bulunmuştur.

Proгноza etkisi olan hasta özelliklerini karşılaştırırken X^2 test (cinsiyet, yaş, cerrahi tipi, KPS) ve t test kullanılmıştır. Grafik çizimi ve istatistik hesaplamalar, Graphpad 4.0 ve SPSS 11.0 programı yardımıyla yapılmıştır. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi kliniği'nde Mayıs 2006 ve Mart 2010 tarihleri arasında cerrahi sonrası radyoterapi ve kemoterapi tedavisi alan 28 olgu bu çalışmaya randomize edildi. 2000-2005 yılları arasında cerrahi sonrası sadece radyoterapi tedavisi gören 26 olgu randomize olarak seçildi. İki tedavi grubu arasında demografik ve başlangıç özellikleri arasında önemli bir fark yoktu.

Cerrahi sonrası sadece radyoterapi (CER + RT) grubunda olguların 14'ü (% 54) erkek, 12'si (% 46) kadındı. Cerrahi sonrası radyoterapi ile beraber temozolomid (CER + RT + TMZ) alan grupta olguların 15'i (% 53) erkek, 13'ü (% 47) kadındı. CER + RT grubunda en genç olgu 24, en yaşlı olgu 71 yaşında; ortalama yaş ($\pm$ standart sapma) $52,05 \pm 13,02$, medyan yaş $50,5 \pm 5$ olarak bulunmuştur. CER + RT + TMZ alan grupta ise en genç olgu 25, en yaşlı olgu 69 yaşında; ortalama yaş ($\pm$ standart sapma) $49,65 \pm 12,42$, medyan yaş $48,5 \pm 4,4$ olarak bulunmuştur.

CER + RT grubunda 15 (% 57) olguda total eksizyon, 11 (% 43) olguda subtotal eksizyon uygulanmıştır. CER + RT + TMZ alan grupta ise 15 (% 53) hastada total eksizyon, 13 (% 47) olguda subtotal eksizyon yapılmıştır.

Tanıdan tedavi başlangıcına kadar geçen medyan süre CER + RT + TMZ alan grupta 11,2 gün ve CER + RT grubunda ise 10,34 gün olarak hesaplanmıştır. Ortalama radyoterapi süresi CER + RT + TMZ alan grupta 41,2 gün ve CER + RT grubunda 42,1 gün idi ($P=0,92$). Tedavi öncesinde tüm hastaların KPS değerleri ≥ 80 olarak değerlendirildi. (Tablo 3)

Tablo 3. Olguların bazal demografik özellikleri

Olguların Özellikleri			
Özellikler	CER + RT	CER + RT + TMZ	<i>P</i>
Cinsiyet			
Erkek	14	15	0,65
Kadın	12	13	
Yaş			
Ortalama $\pm$ SEM	52,05 $\pm$ 13,02	49,65 $\pm$ 12,42	0,43
Medyan $\pm$ CI	50,5 $\pm$ 5	48,5 $\pm$ 4,4	
Cerrahi Tipi			
Total	15	15	0,21
Subtotal	11	13	
Yaş			
≤ 50	12	12	0,62
> 50	14	16	
Teşhisten tedaviye kadar geçen süre (gün)			
Ortalama	10,34	11,2	

Çalışma grubundaki olgularda kliniğimize başvuru esnasında en sık görülen şikayet baş ağrısı oldu. Kitlesel lezyonu boyutu, olgunun yaşı ve lezyonun yerleşim yeri gibi faktörlere bağlı olarak güç kaybı, epilepsi, unutkanlık, bulantı-kusma, bilinç kaybı gibi semptomlar görüldü.

CER + RT grubundaki tüm olgular total 66 Gy (tüm beyine 46 Gy + tümör yatağına 20 Gy) dozunda radyoterapiyi planlandığı şekilde almışlardır.

CER + RT + TMZ grubundaki tüm olgular hem radyoterapiyi hem de temozolomid tedavisini planlandığı gibi bitirmişlerdir.

CER + RT + TMZ grubundaki 28 olguya adjuvant temozolomid siklusu uygulandı. Olgulardan 1'ine hastalık progresyonu nedeniyle radyoterapi sonrası adjuvant temozolomid verilemedi, 2 olgu progresyon nedeniyle 6 kür adjuvant temozolomid tedavisini tamamlayamadı, 3 olguda da toksik etkiler nedeniyle adjuvant temozolomid tedavisi sonlandırıldı. Toplam 22 olgu planlandığı şekilde altı tedavi siklusunu tamamladı.

CER + RT grubunda hematolojik yan etkilere rastlanmamıştır.

CER + RT + TMZ (konkomitan ve ardışık) iyi tolere edildi. Başlıca yan etki miyelosüpresyon oldu. Cerrahi sonrası konkomitan radyoterapi + temozolomid fazında, 1 olguda grade 3 ve 4 trombositopeni, 1 olguda grade 2 anemi oluştu. Adjuvant temozolomid tedavisi sırasında, 2 olguda grade 3 trombositopeni, 1 olguda ise grade 2 anemi, 1 olguda grade 2 lökopeni saptandı (Tablo 5).

Tedavi toksitesine bağlı hiç mortalite görülmedi.

Tablo 4. Temozolomid ile tedavi gören hastalardaki hematolojik toksik etkiler

Toksik Etkiler	Eşlik eden Temozolomid Tedavisi (N=28)	Adjuvan Temozolomid Tedavisi (N=27)	Tüm Çalışma Dönemi Boyunca (N=28)
	Olgu sayısı		
Lökopeni	-	1	1
Trombositopeni	1	2	3
Anemi	1	-	1

Non hematolojik toksisite hafifti. Kombine tedavi grubunda, 3 olguda tedavi ile ilişkili döküntü, 2 olguda konstipasyon ve 1 olguda artralji görüldü. Geç dönem nörolojik yan etkilere rastlanmadı.

CER + RT grubunda hematolojik olmayan yan etki olarak, 9 olguda grade 1 akut cilt reaksiyonu, 3 olguda grade 1 bulantı kusma, 3 olguda halsizlik gözlenmiştir.

4.1. Hastalığın Progresyonundan Sonraki Tedavi

Progrese olan, CER + RT grubundan 1 hastaya, CER + RT + TMZ alan gruptan da 2 hastaya ikinci bir cerrahi uygulanmıştır. Kurtarma kemoterapisi hiçbir olguya uygulanmamıştır.

4.2. Hasta Gruplarında Sağkalım Sonuçları

Kliniğimizde yürütülen bu çalışma, veri analiz aşamasında Ocak 2010 tarihinde değerlendirmeye alındığında, CER + RT grubundaki 26 olgudan 26'sı (% 100) eksitus olmuştu. CER + RT + TMZ grubundaki 28 olgudan 24'ü (%86) eksitus olmuş olup, 4 olgu halen hayattaydı. Bu 4 olgunun 3'ünde (%75) progresyon bulunmaktaydı.

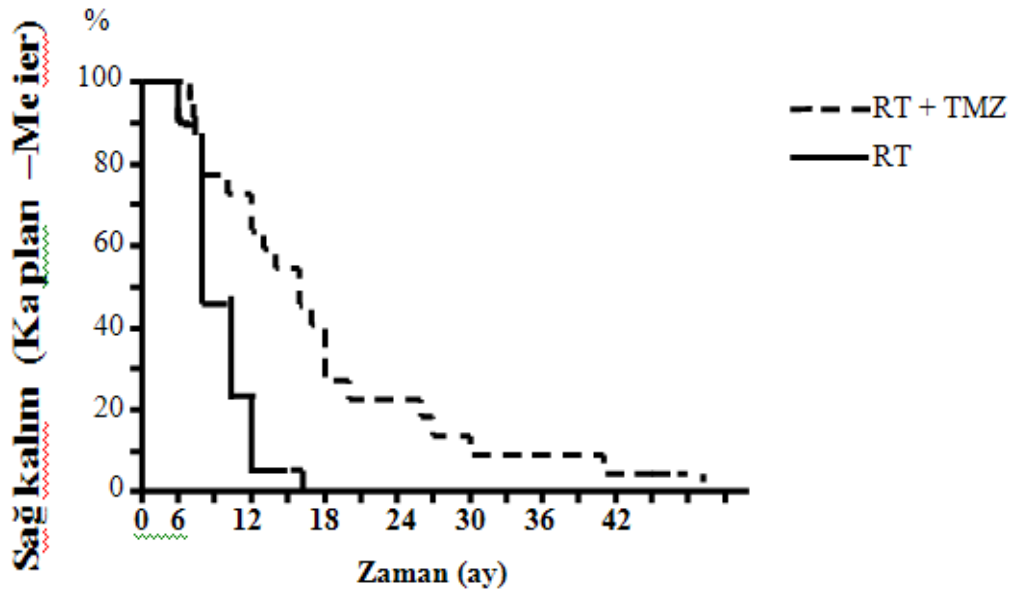
CER + RT grubundaki olguların izlem süresi; ortalama 13.5 ay (3-48 ay), medyan 13,70 (% 95 GA; 11,38 - 15,20) ay olarak bulunmuştur.

CER + RT + TMZ grubundaki hastaların izlem süresi; ortalama 14,32 (3-48 ay), medyan 13,80 ay olarak bulunmuştur.

CER + RT ile CER + RT + TMZ grubunun medyan progresyonsuz sağkalım ve medyan genel sağkalım süreleri şekil 15 ve şekil 16 'da gösterilmiştir.

Medyan progresyonsuz sağkalım (PSS), CER + RT + TMZ alan grupta 14 ay ve CER + RT grubunda 6 ay idi (%95 GA 0,05732 – 0,2742). Log-rank testi iki grup arasında önemli bir PSS farklılığı gösterdi ($P < 0,0001$).

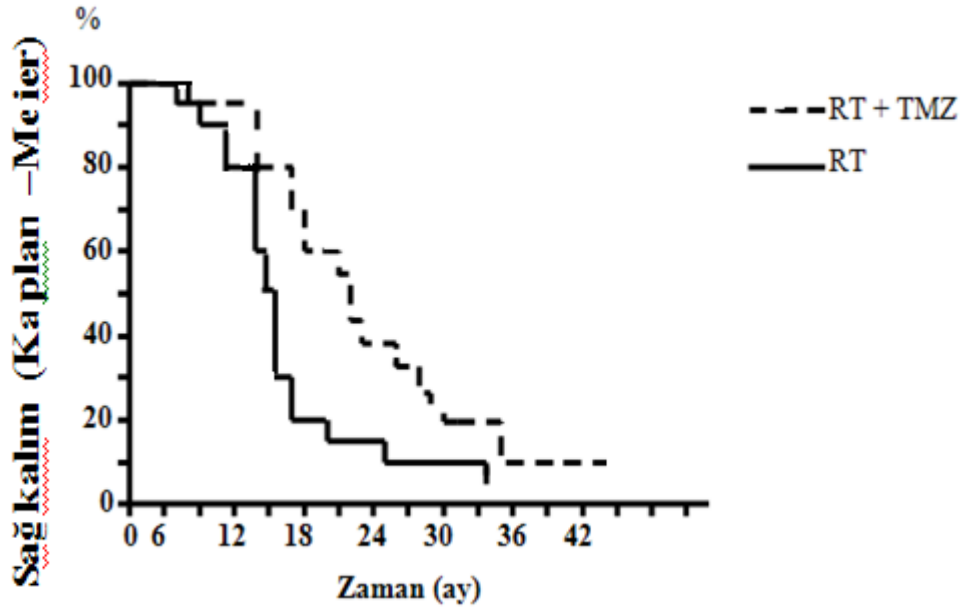
Medyan genel sağkalım (GSS), CER + RT + TMZ alan grupta 16 ay ve CER + RT grubunda 12,5 ay idi (% 95 GA 0,3213–0,7654). Log-rank testi iki grup arasında sağkalım açısından önemli bir farklılık gösterdi ($P = 0,0354$).



Şekil 14. Tüm hastalarda progresyonsuz sağkalım

Tablo 5. Tüm hastalarda progresyonsuz sağkalım

P value	$P < 0,0001$
Tüm hastalar genel sağkalım: CER + RT + TMZ	14
Tüm hastalar genel sağkalım: CER + RT	6
95 % GA	0,05732–0,2742



Şekil 15. Tüm hastalarda genel sağkalım

Tablo 6. Tüm hastalarda genel sağkalım

P value	0,0354
Tüm hastalar genel sağkalım: CER + RT + TMZ	16
Tüm hastalar genel sağkalım: CER + RT	12,5
95 % GA	0,321–0,7654

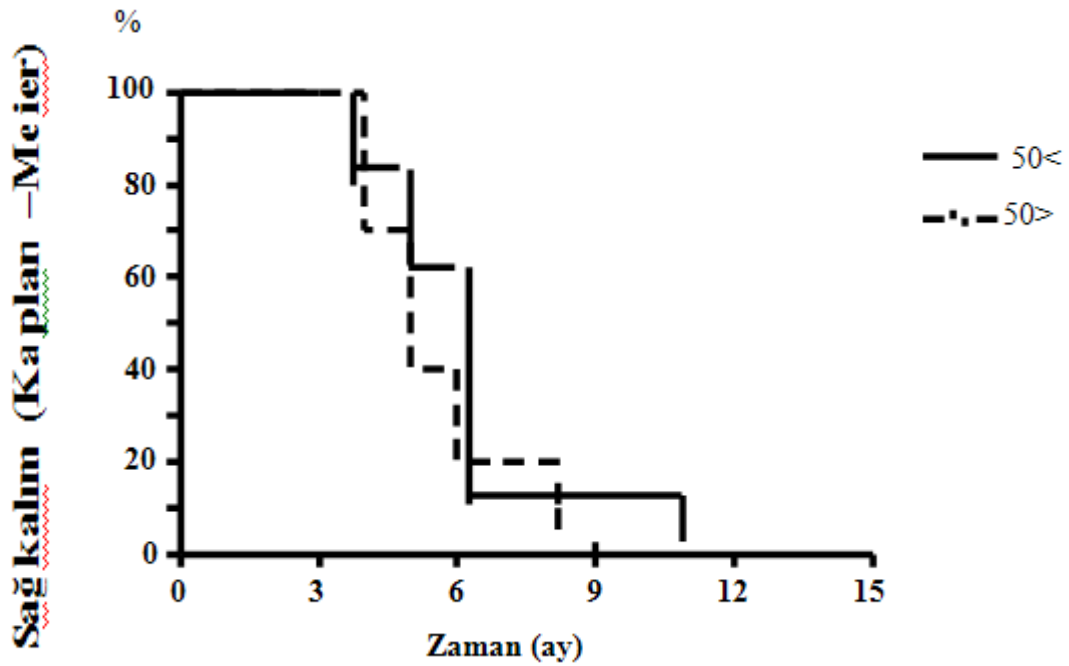
4.3. Prognostik Faktörler

Önemli prognostik faktörler olarak kabul edilen yaş, cinsiyet ve rezeksiyon boyutunun her iki grupta tek başına bir faktör olarak genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım üzerine etkileri araştırılmıştır.

4.3.1. Yaşa Göre CER + RT Grubunda Sağkalım Sonuçları

Yaşa göre incelendiğinde CER + RT grubunda medyan progresyonsuz sağkalım 50 yaş üstü olanlarda 5,6 ay, 50 yaş ve altı olanlarda 7 ay olarak bulunmuştur (% 95 GA: 0,3276 - 2,357). Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,5168$).

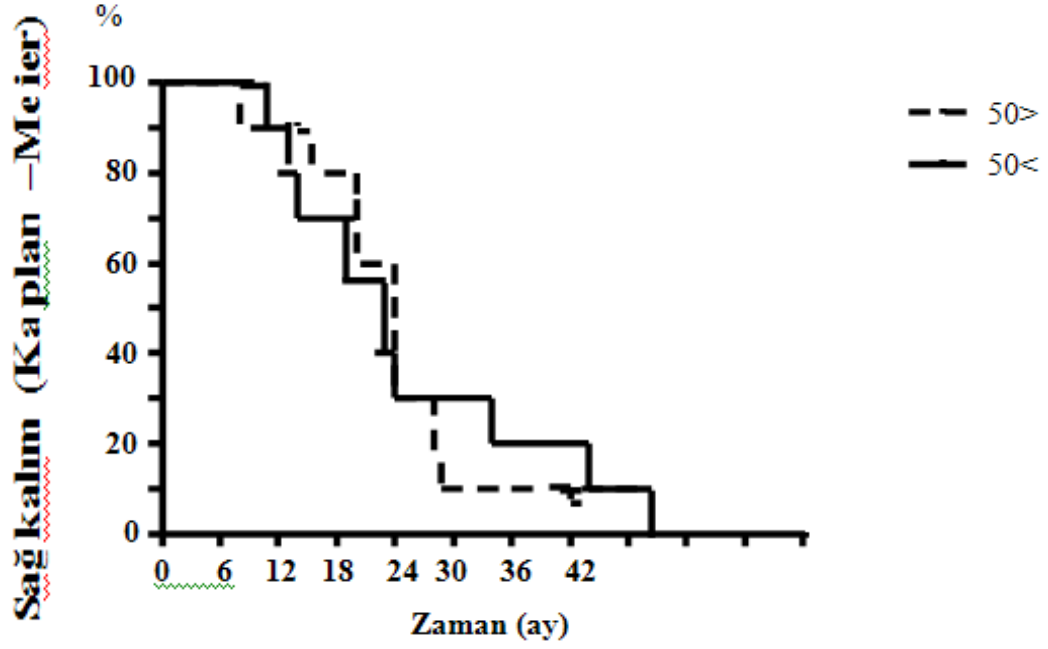
Yaşa göre incelendiğinde CER + RT grubunda medyan genel sağkalım 50 yaş üstü olanlarda 10 ay olup, 50 yaş ve altı olan grupta 12,6 ay bulunmuştur (% 95 GA : 0,2436 - 2,251). Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,5842$).



Şekil 16. Elli yaş altı ve elli yaş üstü CER + RT grubunda progresyonsuz sağkalım

Tablo 7. Elli yaş altı ve elli yaş üstü CER + RT grubunda progresyonsuz sağkalım

P value	0,5842
50 yaş altı CER + RT progresyonsuz sağkalım	7
50 yaş üstü CER + RT progresyonsuz sağkalım	5,6
95 % GA	0,2436-2,251



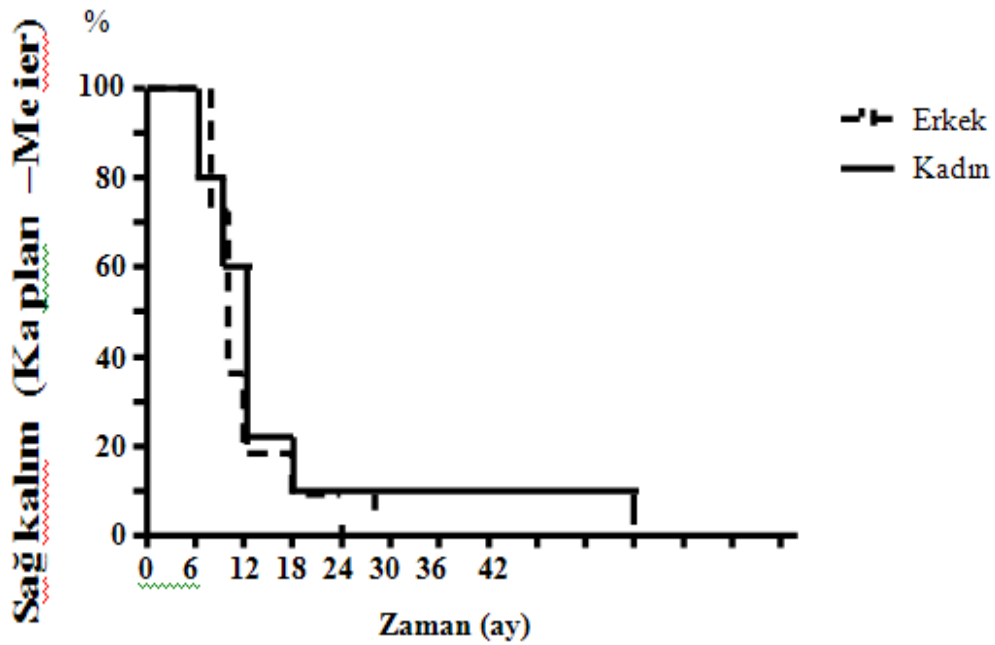
Şekil 17. Elli yaş altı ve elli yaş üstü CER + RT grubunda genel sağkalım

Tablo 8. Elli yaş altı ve elli yaş üstü CER + RT grubunda genel sağkalım

P value	0,5842
50 yaş altı CER + RT genel sağkalım	12,6
50 yaş üstü CER + RT genel sağkalım	10
% 95 GA	0,2436-2,251

4.3.2. Cinsiyete Göre CER + RT Grubunda Sağkalım Sonuçları

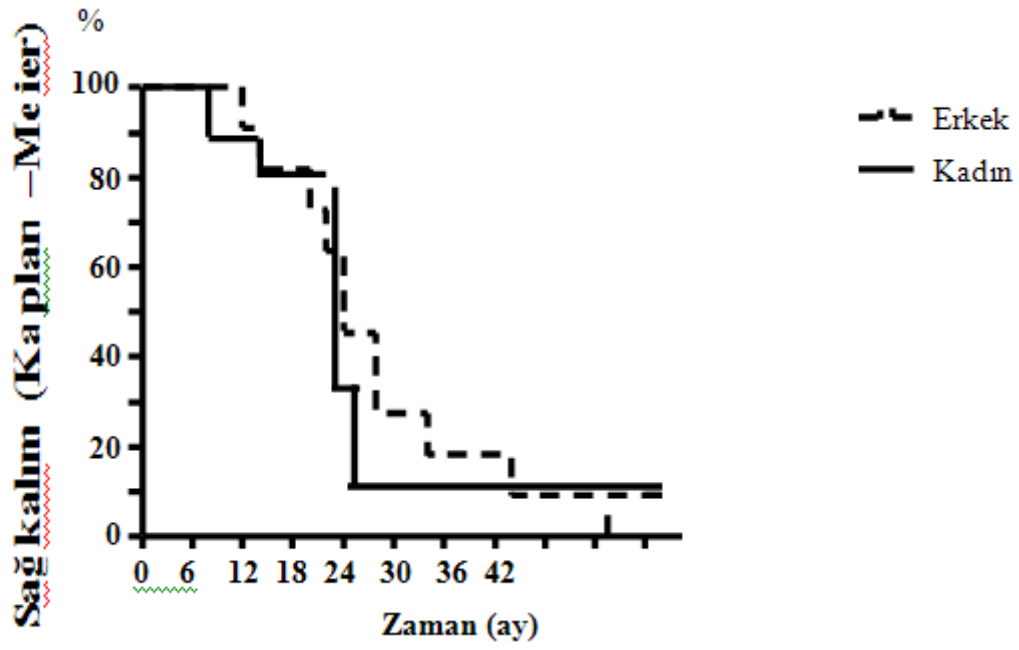
Cinsiyete göre incelendiğinde CER + RT grubunda medyan progresyonsuz sağkalım kadın hastalarda 6 ay, erkek hastalarda da 5 ay olarak bulunmuştur (%95 GA: 0.2946- 2.5440). Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.7568$). Genel sağkalım kadın hastalarda 13 ay, erkek hastalarda 10,5 ay olarak bulunmuştur (%95 GA: 0,2865- 2.216). Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.7462$).



Şekil 18. Erkek ve kadın hastalarda CER + RT grubunda progresyonsuz sağkalım

Tablo 9. Erkek ve kadın hastalarda CER + RT grubunda progresyonsuz sağkalım

P value	0,7568
CER + RT grubunda cinsiyet: Kadın	6
CER + RT grubunda cinsiyet: Erkek	5
% 95 GA	0,2946-2,5440



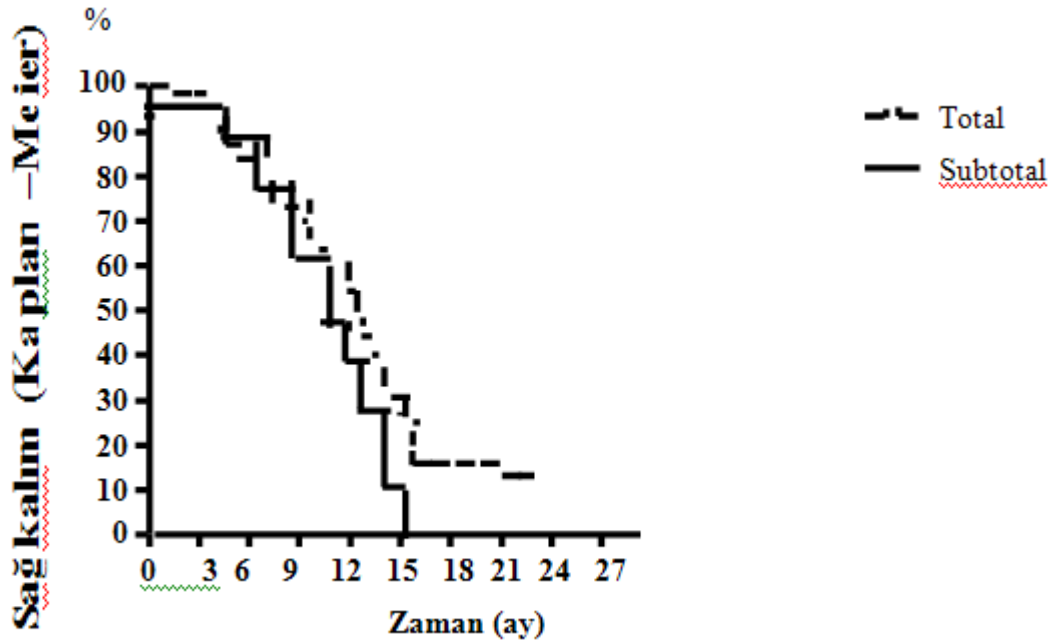
Şekil 19. Erkek ve kadın hastalarda CER + RT grubunda genel sağkalım

Tablo 10. Erkek ve kadın hastalarda CER + RT grubunda genel sağkalım

P value	0,7462
CER + RT grubunda cinsiyet: Kadın	13
CER + RT grubunda cinsiyet: Erkek	10,5
% 95 GA	0,2865- 2,216

4.3.3. Rezeksiyon boyutuna göre CER + RT Grubunda Sağkalım Sonuçları

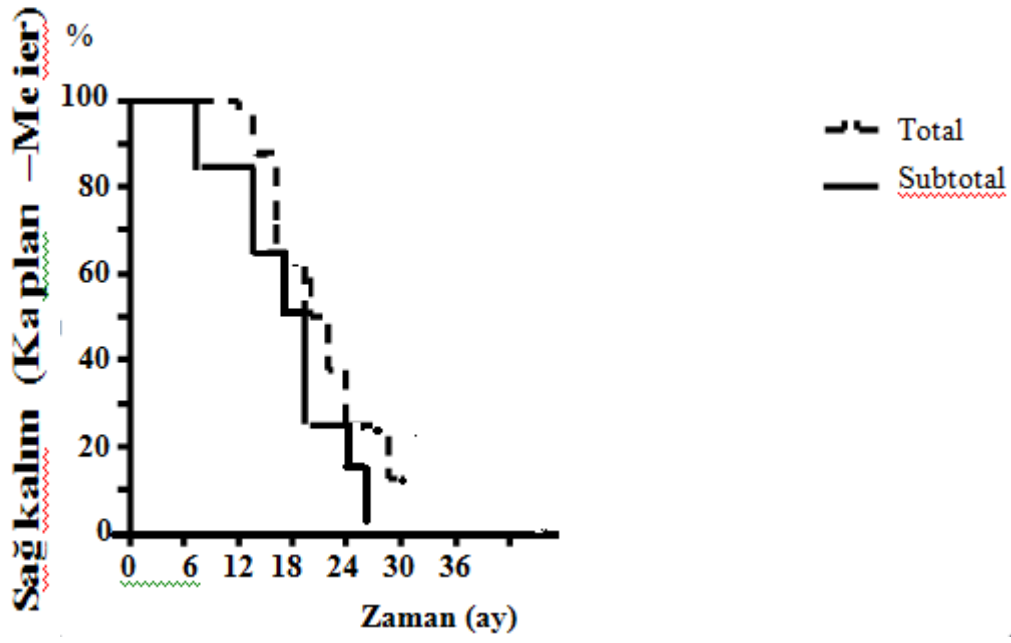
Rezeksiyon boyutuna göre incelendiğinde CER + RT grubunda medyan progresyonsuz sağkalım total rezeksiyon yapılanlarda 8 ay, subtotal rezeksiyon yapılanlarda 5 ay olarak bulunmuştur (% 95 GA: 0,2567- 2,867). Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P=0,02$). Medyan genel sağkalım total rezeksiyon yapılanlarda 15 ay olup, subtotal rezeksiyon yapılanlarda 8 ay (% 95 GA: 0,3257 - 3,584). Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P< 0,01$).



Şekil 20. CER + RT grubunda total ve subtotal rezeksiyon progresyonsuz sağkalım

Tablo 11. CER + RT grubunda total ve subtotal rezeksiyon progresyonsuz sağkalım

P value	0,02
CER + RT grubunda Rezeksiyon: Total	8
CER + RT grubunda Rezeksiyon: Subtotal	5
% 95 GA	0,2567-2,867



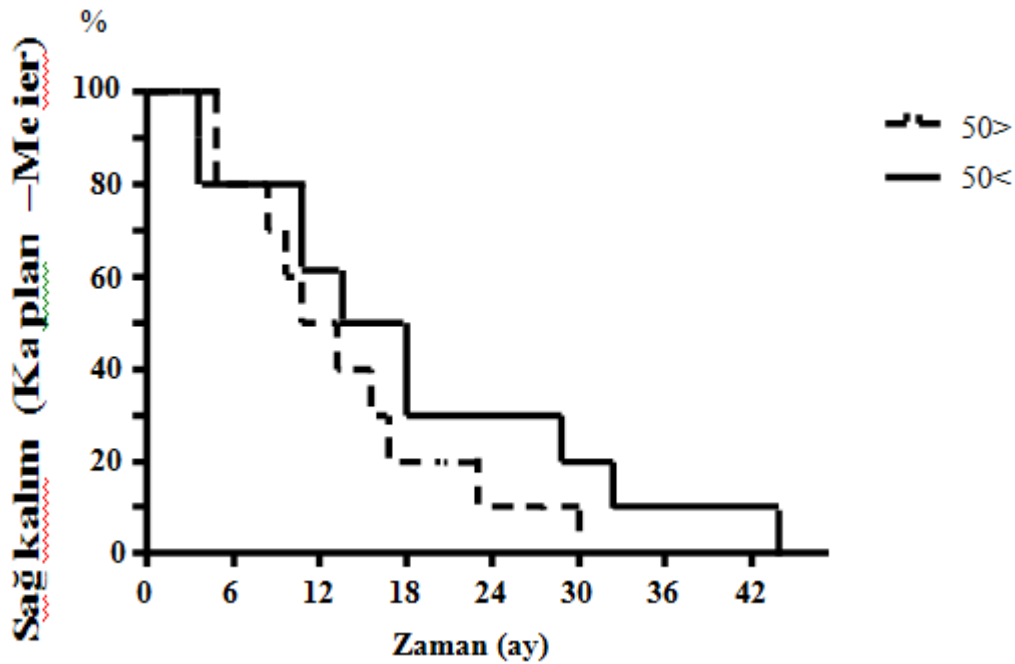
Şekil 21. CER + RT grubunda total ve subtotal rezeksiyon genel sağkalım

Tablo 12. CER + RT grubunda total ve subtotal rezeksiyon genel sağkalım

P value	< 0,01
CER + RT grubunda Rezeksiyon: Total	15
CER + RT grubunda Rezeksiyon: Subtotal	8
% 95 GA	0,3257-3,584

4.3.4. Yaşa göre CER + RT +TMZ Grubunda Sağkalım Sonuçları

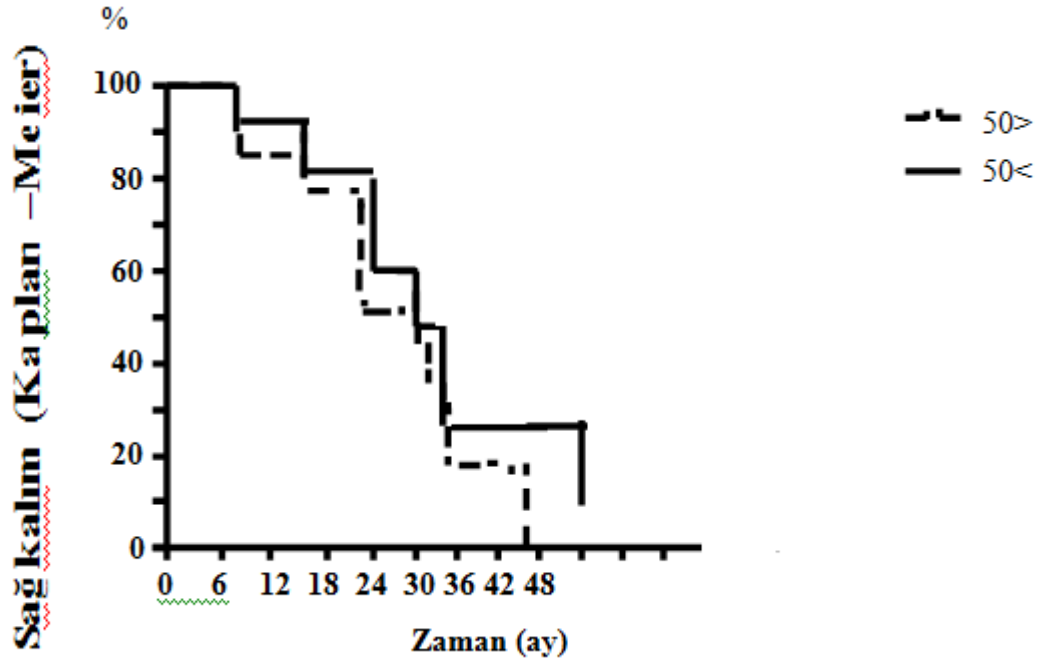
Yaşa göre incelendiğinde CER + RT +TMZ alan grupta medyan progresyonsuz sağkalım 50 yaş üstü olanlarda 9 ay, 50 yaş ve altı olanlarda 13,5 ay olarak bulunmuştur (% 95 GA : 0,8741–4,376).Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,1363). Medyan genel sağkalım 50 yaş üstü olanlarda 16 ay, 50 yaş ve altı olanlarda 18,6 ay olarak bulunmuştur (% 95 GA; 0,5965 – 3,897). Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,2865).



Şekil 22. Elli yaş altı ve üstü CER + RT +TMZ grubunda progresyonsuz sağkalım

Tablo 13. Elli yaş altı ve üstü CER + RT +TMZ grubunda progresyonsuz sağkalım

P value	0,1363
50 yaş üstü CER + RT +TMZ progresyonsuz sağkalım	9
50 yaş altı CER + RT +TMZ progresyonsuz sağkalım	13,5
% 95 GA	0,8741–4,376



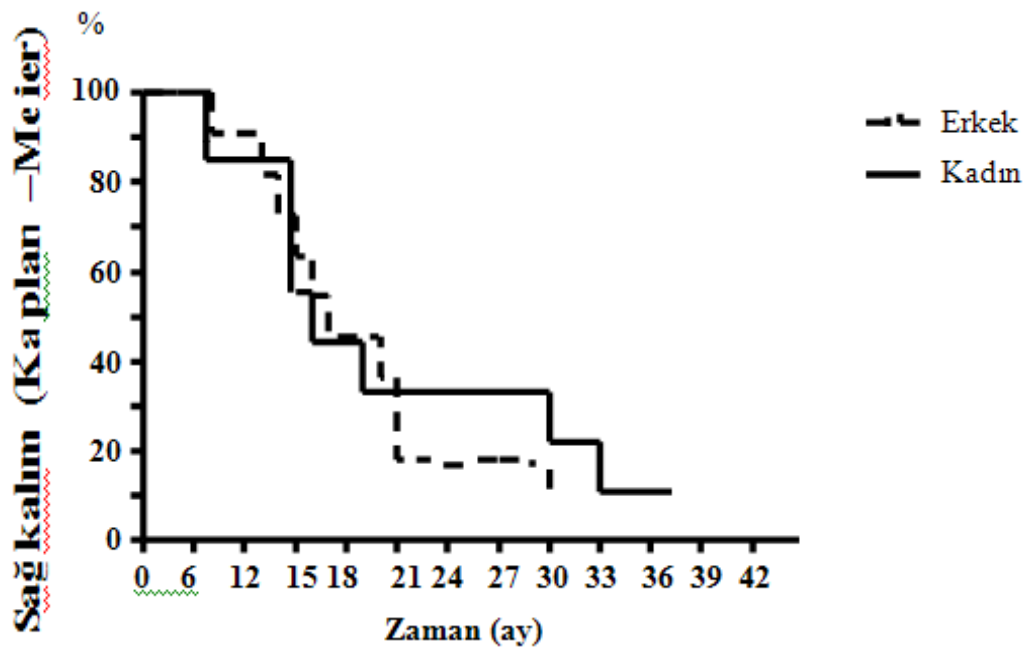
Şekil 23. Elli yaş altı ve üstü CER + RT +TMZ grubunda genel sağkalım

Tablo 14. Elli yaş altı ve üstü CER + RT +TMZ grubunda genel sağkalım

P value	0,2865
50 yaş altı CER + RT +TMZ genel sağkalım	18,6
50 yaş üstü CER + RT +TMZ genel sağkalım	16
% 95 GA	0,5965–3,897

4.3.5. Cinsiyete göre CER + RT +TMZ Grubunda Sağkalım Sonuçları

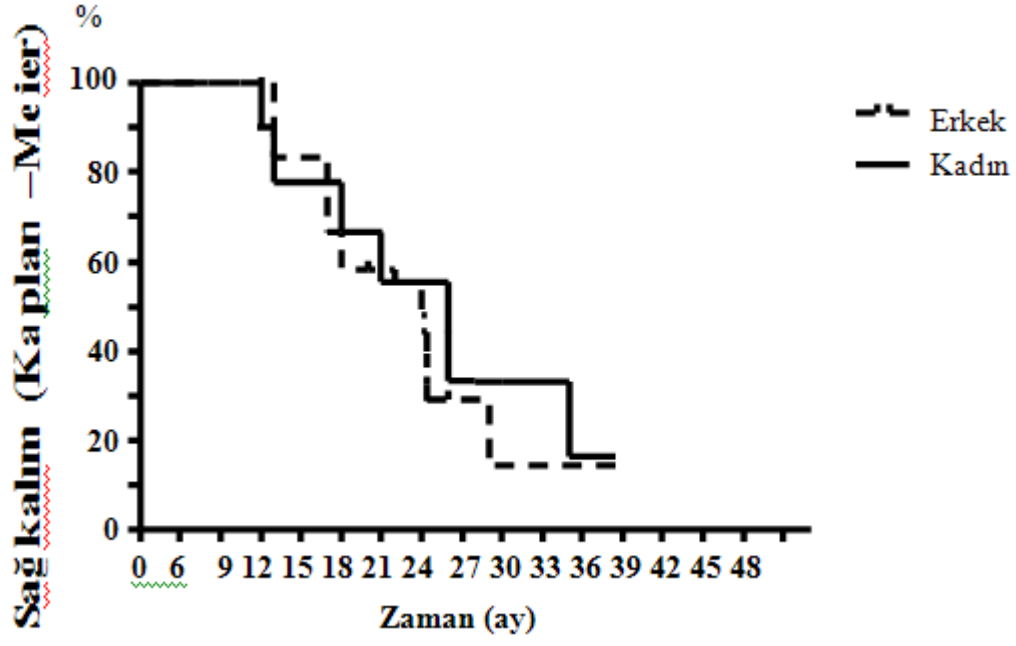
Cinsiyete göre incelendiğinde CER + RT +TMZ alan grupta medyan progresyonsuz sağkalım kadın hastalarda 12 ay, erkek hastalarda 11 ay olarak bulunmuştur (%95 GA; 0.5359-3.965). Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.4365). Medyan genel sağkalım kadın hastalarda 22 ay, erkek hastalarda 20 ay olarak bulunmuştur (%95 GA; 0.3465-2.645). Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,4985).



Şekil 24. Erkek ve kadın hastalarda CER + RT +TMZ grubunda progresyonsuz sağkalım

Tablo 15. Erkek ve kadın hastalarda CER + RT +TMZ grubunda progresyonsuz sağkalım

P value	0,4365
CER + RT +TMZ: Kadın	12
CER + RT +TMZ: Erkek	11
% 95 GA	0,3465-2,645



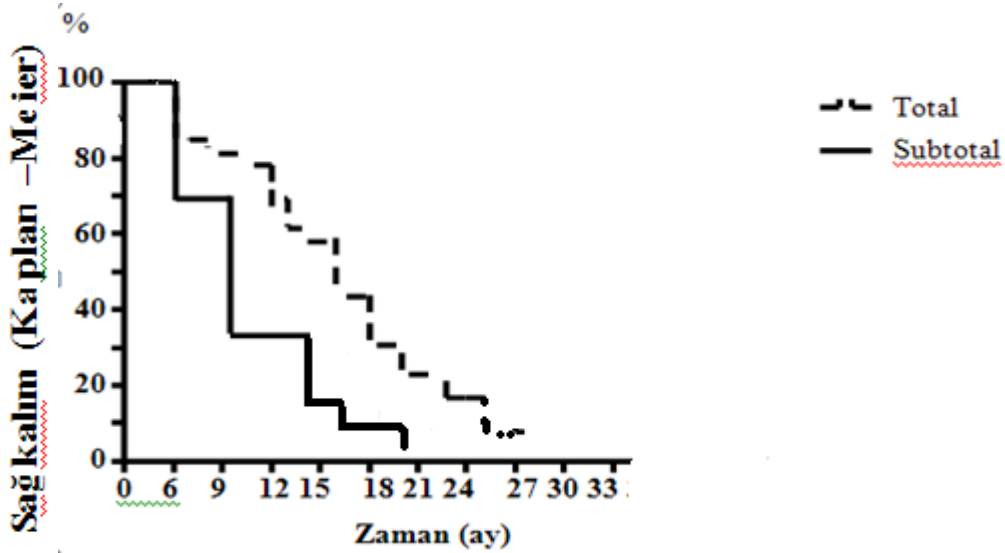
Şekil 25. Erkek ve kadın hastalarda CER + RT +TMZ grubunda genel sağkalım

Tablo 16. Erkek ve kadın hastalarda CER + RT +TMZ grubunda genel sağkalım

P value	0,4985
CER + RT +TMZ: Kadın	22
CER + RT +TMZ: Erkek	20
% 95 GA	0,3465-2,645

4.3.6. Rezeksiyon Boyutuna Göre CER + RT +TMZ Grubunda Sağkalım Sonuçları

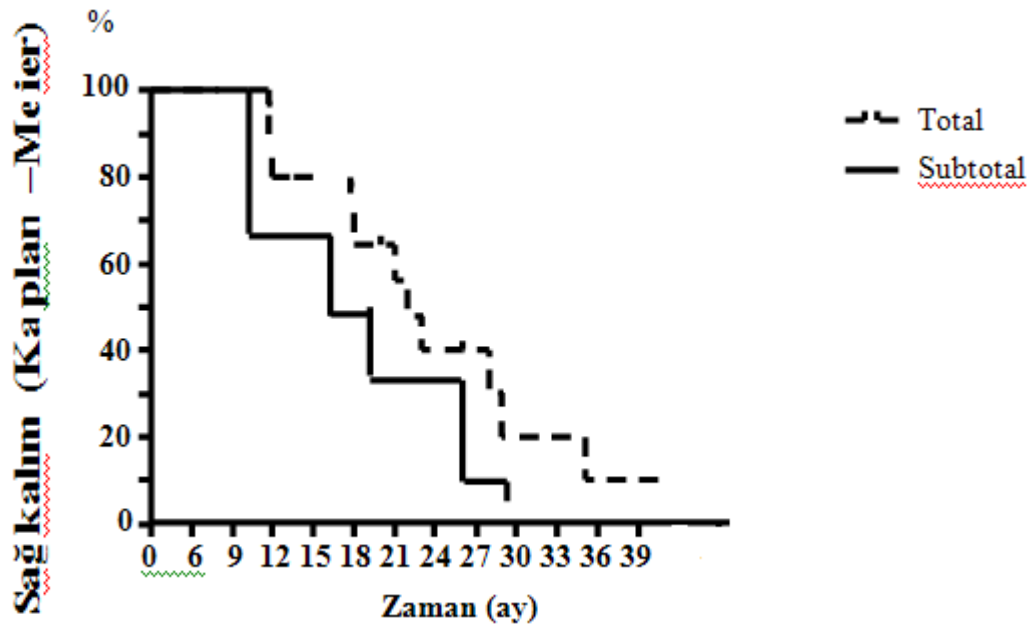
Rezeksiyon boyutuna göre incelendiğinde CER + RT +TMZ alan grupta medyan progresyonsuz sağkalım total rezeksiyon yapılanlarda 14,5 ay, subtotal rezeksiyon yapılanlarda 8 ay olarak bulunmuştur (%95 GA; 1,5641-2,385). İstatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,012$). Medyan genel sağkalım total rezeksiyon yapılanlarda 18,5 ay, subtotal rezeksiyon yapılanlarda 13 ay olarak bulunmuştur (% 95 GA; 0.1259 - 1.8649). Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,03$).



Şekil 26. Rezeksiyon boyutuna göre hastalarda CER + RT +TMZ grubunda progresyonsuz sağkalım

Tablo 17. Rezeksiyon boyutuna göre hastalarda CER + RT +TMZ grubunda progresyonsuz sağkalım

P value	0,012
CER + RT +TMZ grubunda total rezeksiyon	14,5
CER + RT +TMZ grubunda subtotal rezeksiyon	8
% 95 GA	1,5641-2,385



Şekil 27. Rezeksiyon boyutuna göre hastalarda CER + RT +TMZ grubunda genel sağkalım

Tablo 18. Rezeksiyon boyutuna göre hastalarda CER + RT +TMZ grubunda genel sağkalım

P value	0,03
CER + RT +TMZ grubunda total rezeksiyon	18,5
CER + RT +TMZ grubunda subtotal rezeksiyon	13
% 95 GA	0,1259-1,8649

5. TARTIŞMA

GBM, primer SSS tümörleri içinde en öldürücü olan ve en az kontrol edilebilen tümörlerdir. Yüksek gradeli beyin tümörlerinde, çeşitli tedavi yaklaşımlarına rağmen başarısızlığın en önemli nedeni, tümörün lokal kontrolünün sağlanamamasıdır. Görüntüleme, cerrahi ve radyoterapi tekniklerinde kaydedilen ilerlemelere rağmen GBM’li hastalarının prognozu kötüdür. Bu nedenle daha etkili kemoterapötik ajanlar için olan arayış çok büyük ilgi çekmektedir.⁹⁴

Beyin tümörlerinin tedavisinde uygulanacak cerrahi ve/veya radyoterapiyi planlamada, tedaviye cevabı değerlendirmede ve prognozu tahmin etme aşamasında, tümör boyutunu belirlemek önemlidir. Literatürde cerrahi + adjuvan tedavi öncesi tümör boyutunun sağkalım üzerinde olumlu etkisi olduğu, tümör boyutunun birden fazla lobu tutacak kadar büyük olması durumunda, prognozun kötü olduğu bildirilmiştir.⁹⁵ Sağkalım üzerinde etkisi olan bir diğer faktör ise tümörün yerleşim yeridir. Beyin tümörlerinde, tümörün lokalizasyonu, lokal yayılımın boyutu ve beyinin hayati fonksiyonlar açısından önemli bölgelerine olan komşuluğu, nörolojik hasarın derecesi açısından önem taşımaktadır. Çünkü beyin tümörleri, kitle etkisi ile ilgili olarak, tümör lokalizasyonuna bağımlı semptomlara yol açarlar. Ayrıca tümör lokalizasyonu, tedavi şeklini yönlendirmek açısından da önem taşıdığından, sağkalım üzerinde belirgin bir rol oynar.^{27,30} Bizim olgularımız da da, frontal ve temporal lob gibi daha uygun yerleşimli olgularda daha iyi sonuçlar almaktayız.

GBM’de, cerrahi rezeksiyonun genişliği, artan sağkalım oranları ile ilişkilidir. Literatürde yapılan bir çok retrospektif çalışmada, yüksek gradeli gliomalarda, saldırgan tümör rezeksiyonunun sağkalımı uzatan bir faktör olduğu, postoperatif BT’lerdeki rezidüel tümör boyutunun, preoperatif boyutundan daha önemli olduğu ve tümörün progresyon zamanı ve prognozu ile ilişki gösterdiği belirtilmiştir. Tümör boyutunu belirlemede, BT ve/veya MRİ görüntülemelerinde, kontrast tutmuş alanlar kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalar, BT veya MRİ ile tespit edilen, kontrast tutmuş tümöral bölgeyi temsil eden alanın, yaklaşık 2-3 cm. çevresindeki normal görünümlü bölgede de, tümöral yayılımın olabileceğini göstermiştir. Aynı zamanda beyin tümörlerinde, prognostik değer taşıyan tedavi öncesi tümör boyutu ile,

cerrahi ve/veya radyoterapi sonrası tümör boyutu gibi faktörler ise hala tartışılmaktadır. Cerrahi sonrası değişikliklerin radyolojik tetkiklerde, kontrast maddeyi tutma gibi bir özelliği vardır. Bu nedenle, postoperatif değişiklikler ile rezidüel tümörü ayırt etmek çok zordur. Yapılan çalışmalarda, rezidüel tümörün radyolojik olarak belirlenmesinin, postoperatif ilk 3 gün içerisinde daha uygun olduğu sonucuna varılmıştır. Çünkü postoperatif değişiklikler, en erken 3'üncü günden itibaren kontrast maddeyi tutmaya başlar ve tutulum, yaklaşık olarak 2 hafta sonra pik yapar.^{113,114} Bu durum 45 gün kadar sürer. Bu nedenle tedavi sonrası tümör boyutunu tespit etmek için postop ilk üç gün veya 45 gün sonra MRİ yapmak gerekir.¹¹⁵ Bizim erken dönemde olgularımızda MRİ ile değerlendirmedik. Sadece serebral BT ile total-subtotal ayrımı yaptık. Her iki çalışma grubumuzda da total rezeksiyon yapılan olgularda daha yüksek oranda PSS ve GSS tespit ettik.

Temozolomidin standart tedavide kullanılmasından önce bir miktar aktiviteye sahip hidroksiüre, siklofosfamid, platin analogları, 6-tioguanin, 5-florourasildir, prokarbazin ya da karmustin (BCNU) monoterapisi ya da PCV (prokarbazin, lomustin [CCNU], vinkristin) ile kombinasyonu gibi çeşitli kemoteropatik ajanlar kullanılmıştır.⁴¹ Fakat sağkalım üzerine belirgin etkinliği olmadığı için çoğu zaman cerrahi tedaviye ilave olarak adjuvan tedavide rutin kullanılmamış, adjuvan tedavide sadece RT kullanılmıştır.

GBM standart tedavilere yüksek oranda dirençlidir.⁹⁹ Tedavi modalitelerindeki gelişmelere rağmen tedavi sonuçlarında önemli bir değişiklik olmamıştır. GBM normal beyin dokuları içine yaygın infiltrasyon gösterdiğinden dolayı primer tümörün tam rezeksiyonu mümkün olamamaktadır. Bu nedenle cerrahi sonrası tümör yatağına RT uygulaması standarttır. Radyolojik görüntüleme, nörocerrahi ve RT tekniklerindeki gelişmelere rağmen GBM'li hastaların prognozu hala kötüdür.¹⁰⁰ Bu nedenle etkili kemoterapötik ajanların araştırılması büyük ilgi görmektedir.

Temozolomid oral alkilleyici olan ve rekürren gliomların tedavisinde antitümör aktivitesi gösterilmiş tek ajandır.¹⁰¹ Klinik öncesi çalışmalarda fraksiyone radyoterapi ile eş zamanlı temozolomid'in uygulanmasının hücresel düzeyde sitotoksik etkilerin artırdığı kanıtlanmıştır. Bu durum, temozolomid ve radyoterapi'nin eş zamanlı aralıksız kullanımı için gerekçe oluşturmuştur. Yapılan faz 1 çalışmada 75 mg/m²/gün'lük tedavinin 7 haftaya dek kullanımı güvenli bulunmuştur.¹⁰² Bu düzeydeki

temozolomid kullanımı, DNA-onarım enzimi O6-metilguanin-DNA metiltransferaz'ı (MGMT) tüketir ve böylece tedavi olumlu etki gösterir.¹²⁰ Bu etki önemli olabilir çünkü, nitrozüre bazlı adjuvant kemoterapi alan GBM hastaları arasında, tümör dokusunda MGMT'nin düşük düzeyde olmasının daha uzun sağkalımla ilişkili olduğu bir çok çalışmada kanıtlanmıştır.^{103,104}

Bir başka pilot faz 2 çalışmasında, fraksiyone radyoterapiye eşlik eden temozolomid uygulamasını takip eden altı kür adjuvant temozolomid uygulamasının yaşam üzerine yararı gösterilmiş ve bu tedavinin umut vaat eden klinik aktiviteye sahip olabileceği belirtilmiştir (iki yıllık sağkalım oranı, % 31).¹⁰⁵

Yakın zamanda European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ve National Cancer Institute of Canada (NCIC) tarafından yapılan randomize bir faz III çalışmada CER + RT ile TMZ'in kombine kullanımının GBM'li hastalarda sağkalımı uzattığı gösterilmiştir.¹⁰⁶ Bu çalışmada 573 olgu sadece CER + RT ve CER + RT ile eşzamanlı TMZ ve sonrasında adjuvan TMZ uygulaması şeklinde iki gruba randomize edilmiştir. RT 2 Gy/gün x 30 fraksiyon, total 60 Gy olacak şekilde hafta sonu hariç 6-7 hafta içinde uygulanmıştır. TMZ'in eşzamanlı uygulanması 75 mg/m²/gün dozunda RT'nin ilk gününden son gününe kadar hafta sonu dahil toplam 49 gün aralıksız olarak, RT bitiminden 4 haftadan sonraki adjuvan uygulanması ise (150 - 200 mg/m²/gün) her 4 haftada bir 5 gün süre ile 6 kür uygulanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda; sadece CER + RT alan olgularda medyan sağkalım 12 ay iken TMZ'le kombine edilen kolda ise 15 ay olarak saptanmıştır. 2 yıllık sağkalım oranı CER + RT grubunda sadece % 10 iken TMZ'le kombine edilen kolda bu oran % 26 bulunmuştur. Medyan progresyonsuz sağkalım sadece CER + RT kolunda 5 ay iken TMZ'le kombine edilen kolda ise 6,9 ay bulunmuştur. 1 ve 2 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı sadece CER + RT alan hastalarda % 9 ve % 2 iken TMZ'le kombine edilen kolda ise % 27 ve % 11 bulunmuştur (p<0,0001). Bu faz III çalışma ile yeni tanı GBM hastalarında CER + RT ile TMZ'in kombine edilmesi ile sağkalımda belirgin iyileşme olduğu gösterilmiştir.⁹⁹ Bizim çalışmamızda da benzer değerler saptanmış olup, sonuçlarımız bu çalışma ile uyumludur.

Friedman ve ark.⁸⁷, benzer şekilde, yeni tanı konulmuş GBM'li hastalarda cerrahi sonrası RT'den önce TMZ uyguladılar. Hastalar, hastalık progresyonu ya da kabul

edilemez düzeyde toksisite oluşmadıkça, dört siklus TMZ aldılar. Tedavi sonunda GBM'li hastaların % 52'sinde tümör boyutlarında küçülme saptanmıştır. Hastaların %9'u (3/33) tam remisyon (radyolojik olarak tümör saptanamaması), % 42'si (14/33) ise tümör boyutlarında parsiyel küçülme göstermiştir ve hastaların yalnızca 12'si (% 36) progrese olmuştur.

Gilbert ve ark.⁸⁰ yaptıkları başka bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir . Böylece, yeni tanı konulmuş GBM'lerde neoadjuvant TMZ uygulamasının belirgin etkinliği olmakla birlikte tedavinin optimize edilmesi için ileri çalışmalar gereklidir.

Stupp ve ark'nın çalışmasında; sadece eşzamanlı CER + RT + TMZ ile CER + RT uygulamasından oluşan bir tedavi kolunun olmayışı, elde ettikleri faydanın eşzamanlı CER + RT + TMZ ile CER + RT kullanımına mı bağlı olduğu sorusunu cevapsız kalmaktadır. Bizim çalışmamızda, her iki grupta da gerek CER + RT gerek CER + RT + TMZ Stupp ve ark'nın çalışması ile aynı dozlarda kullanılmıştır. Fakat gruplar oluşturulurken, bir gruba sadece CER + RT ile eşzamanlı TMZ uygulanırken, diğer gruba eşzamanlı CER + RT ile TMZ'den sonra adjuvan TMZ uygulaması yapılmış olması önceden belirttiğimiz sorunun cevaplanmasına katkıda bulunacaktır.

Athanassiou ve ark'nın¹⁰⁷ bir faz II çalışmasında, 110 hastaya bir kola sadece CER sonrası 60 Gy RT diğer kola ise CER + RT ile eşzamanlı 75 mg/m²/gün dozunda TMZ, daha sonra 150 mg/m²/gün 1-5 ve 15-19 günler arası olmak üzere, 28 günde bir 6 kür adjuvan TMZ uygulanmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarında medyan progresyonsuz sağkalım 5,2 aya karşın 10,8 ay; 1 yıllık progresyonsuz sağkalım % 7,7'ye karşın % 36,6 ve medyan sağkalım 7,7 aya karşın 13,4 ay, 1 yıllık sağkalım % 15,7'ye karşın % 56.3 bulunmuştur. Toksisite çoğunlukla hematolojik olmuş, 1 hastanın sepsisle sonuçlanan grade IV miyelotoksisite nedeni ile öldüğü bildirilmiştir. BizimPSS ve GSS sonuçlarımız literatür ile uyumludur.

GBM'de cerrahi sonrası uygulanan RT'ye eklenen adjuvan kemoterapi, tedavi etkinliğini arttırmakta ancak aynı zamanda radyasyon nekrozu riskini de çoğaltmaktadır.¹⁰⁸ GBM'de cerrahiden sonra uygulanan RT sonrası erken nekroz, eşzamanlı TMZ kullanımını takiben tek başına RTye göre daha erken dönemde ve daha yüksek oranda ortaya çıkmaktadır (sırasıyla; 6 aya karşın 12-14 ay ve % 13,7'e karşın % 1). Eşzamanlı RT + TMZ sonrası erken nekroz (psödoprogresyon), progresyonu taklit

edebilir.¹⁰⁹ Chamberlainin çalışmasında¹⁰⁹ durumları klinik ve radyolojik kötüye giden ve progresyon şüphesi ile ikinci cerrahiye gönderilen hastaların yaklaşık yarısında aslında progresyon değil, tedaviye verilen güçlü yanıtı gösteren erken nekroz varlığı saptanmış, bunun TMZ tedavisinden maksimum yarar gören bu hasta grubunun tedaviden yoksun kalmasına neden olabileceği bildirilmiştir. Erken nekroz gelişen hastalar, eşzamanlı RT + TMZ tedavisi alanlarda anlamlı bir kemoradyoduyarlayıcı etkisi olduğunu düşündürmektedir, bu etkinin, GBM tedavisinde uzun süreli yanıtlara neden olabileceği ve yeni tanı almış GBM hastalarında RT + TMZ tedavisi ile gözlenen yarara büyük katkısı olduğu bildirilmiştir.¹¹⁰ Bizim beş olgumuzda da eşzamanlı TMZ kullanıldığından dolayı radyoterapiye bağlı erken nekroz daha erken dönemde ortaya çıkmış olabilir. Çalışmalar bu durumda TMZ kesilmeden devam edilmesi önerildiğinden temozolomide uygulamasına devam edilmesi bu veri ile de uyumludur. Bizim çalışmamızda olguların % 18'inde düzenli yapılan izlemlerinde kontrast tutan kitlenin boyutunda ve kontrast tutma miktarında gerileme olduğu görülmektedir.

Stephanie ve ark'nın¹¹¹ faz I/II tek kollu bir çalışmasında 53 hastaya CER sonrası total 60 Gy RT ile eşzamanlı 50 mg/m²/gün dozunda TMZ uygulamıştır. CER sonrası RT uygulamış, bu tedavinin ardından TMZ uygulandıktan sonra adjuvan TMZ'e devam edilmemiştir. Bu çalışma bizim çalışmamızın birinci kolu ile TMZ'in dozu (75 mg/m²/gün yerine 50 mg/m²/gün) ve uygulanma günü (haftanın 7 günü yerine 5 gün) hariç benzerlik göstermektedir. Stephanie ve ark'nın çalışma sonuçlarına göre medyan genel ve progresyonsuz sağkalım süresi 19 ay ve 8 ay, 1 ve 2 yıllık genel sağkalım oranları % 72 ve % 26 bulunurken, bir ve iki yıllık progresyonsuz sağkalım oranları % 32 ile % 20 bulunmuştur. Stephanie ve ark'nın bu çalışmasında sadece eşzamanlı CER + RT + TMZ uygulaması yapılmış olup, sonuçlarının bizim çalışmamızdaki sadece eşzamanlı CER + RT + TMZ uygulanan grup ile karşılaştırılacak olur ise, çalışmamızın birinci grubundaki genel sağkalım süresi ile Stephanie ve ark'nın çalışmasındaki genel sağkalım süresi birbirine yakındır ancak medyan progresyonsuz sağkalım süresi bizim çalışmamızda daha düşüktür. Bizim çalışmamızda, 1 ve 2 yıllık genel sağkalım oranları % 75 ve % 20 bulunurken, bir ve iki yıllık progresyonsuz sağkalım oranları % 28 ile % 14 bulunmuştur. Bir ve iki yıllık gerek genel sağkalım ve gerekse progresyonsuz sağkalım oranları benzerlik göstermektedir.

Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalarda olduğu gibi adjuvan tedavinin uygulandığı grupta toksisite daha fazla olmakla beraber kabul edilebilir düzeylerde oldu. En sık yan etki olarak görülen bulantı ve kusma genelde hafif derecede idi.

Çalışmamızda, her iki grupta prognostik faktörlere göre alt grup analiz değerlendirmelerimizi yaş, cinsiyet ve cerrahi rezeksiyon için yapmış bulunmaktayız. Sonuçlarımızda, yaş (50 yaş) ve cinsiyet için (kadın–erkek) hem PSS, hem de GSS bakımından istatistiksel olarak anlamlı olmayan fark göstermiştir. Rezeksiyon (total-subtotal) miktarı açısından ise her iki grupta da hem PSS, hem de GSS bakımından istatistiksel olarak anlamlı olan fark tespit edilmiştir. 1.grupta subtotal cerrahi tedavi uygulanan olgularda PSS 5 ay , GSS 8 ay olarak tespit edilirken, total cerrahi tedavi uygulanan olgularda ise bu süre sırası ile 8 ay , 15 ay bulunmuştur. 2.grupta ise subtotal cerrahi tedavi uygulanan olgularda PSS 8 ay , GSS 18.5 ay olarak tespit edilirken, total cerrahi tedavi uygulanan olgularda ise bu süre sırası ile 14.5 ay, 3 ay bulunmuştur. Bu sonuçlar literatür ile uyumludur.^{99,107,111}

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

GBM’de konkomitant ve adjuvant TMZ’in prognoz ve sağkalıma etkisini tespit edebilmek amacıyla yapılan bu çalışmada aşağıdaki sonuçlara varılmıştır:

1) GBM’de CER + RT + TMZ tedavisi tek başına CER + RT göre, PSS ve GSS üzerinde istatistiksel olarak olarak olumlu etki yaptığı gösterilmiştir.

2) Her iki grupta da sağkalıma etkili olabilecek faktörler değerlendirildiğinde, yaş (50 yaş) ve cinsiyet için (kadın–erkek) PSS ve GSS oranlarında farklılıklar oluşturduğu gözlenmiştir, ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Uygulanan cerrahinin kapsamı (total-subtotal) ise istatistiksel olarak anlamlı, prognoz üzerinde olumlu bir faktördür.

Sonuç olarak, bizim çalışmamızda olgu sayıları her ne kadar diğer çalışmalardan daha az olsa da, yeni tanı konulmuş GBM’li olgularda cerrahi sonrası RT ile kombine TMZ tedavisini takiben 6 kür TMZ uygulamasının, sağkalımı uzatarak, şüphesiz etkin bir ajan olabileceğini göstermektedir. Aynı zamanda da hızla büyüyen tümöre karşı ilacın etki etmesine zaman vermek için, hastalığın erken evresinde kemoterapiye başlamanın önemli olduğunu ortaya koymaktadır. Tek başına CER + RT tedavisinden üstün olduğunu desteklemektedir. Bu tedavi rejimi ile hem PSS, hem de GSS iyileştirilebilecek ve bu faydalı etki, güvenilir ve tolere edilebilir bir kemoterapik ajan ile sağlanmış olacaktır. Olgularda bu yoğun ve sürekli tedavi genelde sorunsuz bir şekilde uygulanabilmiştir. Ancak yinede bu tedavinin maliyeti göz önüne alındığında beklenen sonuçların çok daha kabul edilebilir olması akla gelebilir (maliyet/fayda oranı). Ancak prognozu oldukça kötü olan bu tümörlerde bu tip adjuvan tedavilerin bulunması diğer tedavi modalitelerinin gelişimi için umut vermektedir.

KAYNAKLAR

- 1- **Burgut R, Tuncer İ**, Türkiye’de Kanser Sıklığı. ÇÜ TFak. Der. **1994**; 22-24.
- 2- **Youmans H. Richard Winn**. Neurological Surgery. Philadelphia: W.B Saunders company; **2003** : p.969.
- 3- **Greenlee RT, Murray T, Bolden S**. Cancer statistics. CA Cancer J Clin **2000**; 50:7-33.
- 4- **Sherman CD**. UICC Klinik onkoloji. 4. Baskı, Ankara: Başbakanlık Basımevi, **1990**.
- 5- **Buckner JC**. Factors influencing survival in high –grade gliomas. Semin Oncol **2003** ; Suppl 19;10-4
- 6- **Ozawa T, Faddegon AB, Hu JL**. Response of intracerebral human glioblastoma xenografts to multifraction radiation exposures. Int J Radiat Oncol Biol Phys , **2006**; 66: 263-270.
- 7- **Mason WP, Cairncross JG**. Drug Insight: temozolomide as a treatment for malignant glioma: impact of a recent trial. Nat Clin Pract Neurol , **2005**; 1 : 88-95.
- 8- **Stupp R, Mason WP, Van Den Bent MJ**. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med , **2005**; 352: 987-996.
- 9- **Buatti JM, Marcus RB, Mendenhall WM**. Accelerated hyperfractionated radiotherapy for malignant gliomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys , **1996**; 34: 785-792.
- 10- **Davis FG and McCarty BJ**. Epidemiology of brain tumors. Curr opin in neurology **2000**;13;635-40.
- 11- **Gurney JG**. Brain and other central nervous system tumors: rates, trends and epidemiology. Curr Opin in oncology **2001**;13:160-6
- 12- **Rothman KJ, Loughin JE, Funch DP**. Overall mortality of cellular telephone customer. Epidemiology **1996**;7:303-5
- 13- **Bondy M, Wiencke, Wrensch M, Krytsis AP**. Genetics of primary brain tumors: a review. J Neurooncol **1994**;18(1):69-81
- 14- **Gultekin SH, Dalmau J, Graus Y, Posner JB, Rosenblum MK**. Neuronal differentiation in human brain tumors. A study of 112 central neuroepithelial neoplasms. Am J Surg Pathol. **1998** ;22:195–200.
- 15- **Malmer B, Gronberg H, Bergenheim T**. Familial aggregation of astrocytoma in northern sweden: an epidemiological cohort study. Int J Cancer **1999**;81:366-70
- 16- **Maity A, Pruitt AA, Judy KD, Phillips PC**: Cancer of the central nervous system. In: Abelloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG, eds: Clinical Oncology. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Churchill Livingstone, **2004** ; 1347-1431.
- 17- **Kleihues P, Cavenee WK**. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics-tumours of the nervous system. Lyon: IARC Press; **2000**.
- 18- **Schmidt MC, Antweiler S, Urban N, Mueller W, Kuklik A, Meyer-Puttlitz B**. Impact of genotype and morphology on the prognosis of glioblastoma. J Neuropathol Exp Neurol. **2002**;61:321–328.
- 19- **Kleihues P, Cavenee WK**. WHO Classification of Tumors, Pathology and Genetics of tumors of the Nervous System. International Agency for Research on Cancer (IARC). Lyon, **2000**.

- 20- Maity A, Pruitt AA, Judy KD, Phillips PC:** Cancer of the central nervous system. In: Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG, eds: Clinical Oncology. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Churchill Livingstone, **2004**, 1347-1431.
- 21- Source: Rosai:** Surgical Pathology 9th edition
- 22-Philips PC .** Neurooncology. Current opinion in Neurology **1995**;8:411-3
- 23-Wolf HK, Buslei R, Schmidt-Kastner R, Schmidt-Kastner PK, Pietsch T, Wiestler OD.** NeuN. A useful neuronal marker for diagnostic histopathology. J Histochem Cytochem. **1996** ;44:1167–1171.
- 24-Haddad SF, Moore SA, Schelper RL, Goeken JA.** Vascular smooth muscle hyperplasia underlies the formation of glomeruloid vascular structures of glioblastoma multiforme. J Neuropathol Exp Neurol. **1992**;51:488–492.
- 25-Wesseling P, Schlingemann RO, Rietveld FJ, Link M, Burger PC, Ruiter DJ.** Early and extensive contribution of pericytes/vascular smooth muscle cells to microvascular proliferation in glioblastoma multiforme. An immuno-light and immuno-electron microscopic study. J Neuropathol Exp Neurol. **1995**;54:304–310.
- 26- Burger PC, Pearl DK, Aldape K, Yates AJ, Scheithauer BW, Passe SM.** Small cell architecture-a histological equivalent of EGFR amplification in glioblastoma multiforme. J Neuropathol Exp Neurol. **2001**;60:1099–1104.
- 27-Brat DJ, Scheithauer BW, Medina-Flores R, Rosenblum MK, Burger PC.** Infiltrative astrocytomas with granular cell features (granular cell astrocytomas). A study of histopathologic features, grading, and outcome. Am J Surg Pathol. **2002** ;26:750–757.
- 28-Karadeniz AN, Frazer I.** Erişkin Yaş Oligodendrogliomalı Hastalarda Kombine Tedavi ve Radyoterapi Sonuçları. Türk Onkoloji Dergisi, **1987** ; 3(1-2) : 605-611.
- 29- Packer RJ, Sutton LN, Rorke LB, Littman P, Bruce DA.** Oligodendroglioma of Posterior fossa in Childhood. Cancer, **1985**; 56: 195-199.
- 30-Oh D, Prayson RA.** Evaluation of epithelial and keratin markers in glioblastoma multiforme. An immunohistochemical study. Arch Pathol Lab Med. **1999**;123:917–920.
- 31- The Internet Pathology Laboratory WebPath version 10 CD-ROM;** Central Nervous System Pathology Section.
- 32- Karlsson UL, Leibel SA, Wallner K, DavisLW, Brady LW,** Brain in: Principles and Practise of Radiation Oncology. (eds) : Perez CA, Brady LW ,J.B Lippincot Company Philadelphia:**1992**, ch23: 513-563.
- 33- Karlsson UL, Leibel SA, Wallner K, DavisLW, Brady LW.** Primary intracranial Neoplasms. Perez CA, Brady LW. Principles and Practise of Radiation Oncology. Third ED., Philadelphia: J.B Lippincot Company **1998** :777-822.
- 34- Levin A, Leibel SA, Gutin PH,** Neoplasms of the Central Nervous. De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA Cancer Principles and Practice of Oncology. 5th ED., Philadelphia: J.B Lippincot-Raven Publishers, **1997**:2022-2083.
- 35- Weingart J, Brem H.** Brain Tumors and Cancers of the Central Nervous System. Neiderhuber JE. Current Therapy. Fhirst ED., Decker: Mosby- Year Book Inc, **1993**: 538-546.

- 36- **Karlsson UL, Leibel SA, Wallner K, Davis LW, Brady LW**, Brain in: Principles and Practise of Radiation Oncology. (eds) : Perez CA, Brady LW ,J.B Lippincot Company Philadelphia: **1992**, ch23: 513-563
- 37- **J Janicek, MD., Liangge Hsu, MD.** Case report from RadPath Collection BrighamRAD Teaching File. Author(s): Milos Department of Radiology, Brigham and Women's Hospital Harvard Medical School . March 7, **1996**.
- 38- **Levin VA, Leibel SA, Gutin PH**: Neoplasms of the central nervous system. In: DeVita VT Jr, Hellmar S, Rosenberg SA, eds: Cancer: Principles and Practice of Oncology. 6th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, **2001**; 2100-60.
- 39- **American Cancer Society**, Cancer Facts and figures 2002 Surveillance Research, Atlanta, **2002**.
- 40- **Kristiansen K, Hagen S, Kolleud T**: Combined modality therapy of operated astrocytomas grad 3 and 4 Confirmation of the value of postoperative multicenter trial of the Scandinavian Glioblastoma Study Group. Cancer 47: **1981**; 649-652 .
- 41- **Walker MD, Alexander E, Hunt WE**: Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. J. Neurosurg. 49. :**1978** ; 333-343.
- 42- **Leibel SA, Scott CB, Loeffler JS**. Contemporary Aproaches to the treament of Malignant Gliomas With Radiation Therapy. Seminars in Oncology **1994**; 21 (2):198-219.
- 43- **Byrne TN**. Imaging of gliomas. Seminars in Oncology, **1994**; 21(2): 162-171.
- 44- **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: 1011-8.
- 45- **Fine HA, Dear KB, Loeffler JS**. Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. Cancer **1993**; 71: 2585-97.
- 46- **Nelson DF, Diener –West M, Horton. J**. Combined modality approach to treatment of malignant gliomas. Reevaluation of RTOG 7401/ECOG 1374 with long term follow up. Natl Cancer Inst Monogr **1998**; 6:279-284.
- 47- **Van Rijn J, Heimans JJ, van den Berg J**. Survival of human glioma cells treated with various combination of temozolomide and X-rays. Int J Radiat Oncol Biol Phys **2000**; 47 (3): 779-84.
- 48- **Wedge SR, Porteous JK, Glaser MG**. In vitro evaluation of temozolomide combined with X-irradiation. Anticancer Drugs **1997**; 8: 92–97
- 49- **Stevens MFG, Hickman JA, Stone R**. Antitumor imidazotetrazines. 1. Synthesis and chemistry of 8-carbamoyl-3-(2-chloroethyl)imidazo(5,1-d)-1,2,3,5-tetrazin-4(3H)-one, a novel broad-spectrum antitumor agent. J Med Chem **1984**; 27:196-201.
- 50- **Denny BJ, Wheelhouse RT, Stevens MFG**. NMR and molecular modeling investigation of the mechanism of activation of the antitumor drug temozolomide and its interaction with DNA. Biochemistry **1994**; 33: 9045-51.
- 51- **Lowe PR, Sansom CE, Schwalbe CH**. Antitumor imidazotetrazines. 25. Crystal structure of 8-carbamoyl-3-methylimidazo[5,1-d]-1,2,3, tetrazin-4(3H)-one (temozolomide) and structural comparisons with related drugs mitozolomide and DTIC. J Med Chem **1992**; 35: 3377-82.
- 52- **Clark AS, Deans B, Stevens MFG**. Antitumor imidazotetrazines. 32. Synthesis of novel imidazotetrazines and related bicyclic heterocycles to probe the mode of action of the antitumor drug temozolomide. J Med Chem **1995**; 38: 1493-504

- 53- Baer JC, Freeman AA, Newlands ES.** Depletion of O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase correlates with potentiation of temozolomide and CCNU toxicity in human tumor cells. *Br J Cancer* **1993**; 67: 1299-302.
- 54- Tisdale MJ.** Antitumor imidazotetrazines-XV. Role of guanine O6 alkylation in the mechanism of cytotoxicity of imidazotetrazinones. *Biochem Pharmacol* **1987**; 36 (4): 457-62.
- 55- Tentori L, Orlando L, Lacal PM.** Inhibition of O6-alkylguanine DNA-alkyltransferase or poly(ADP-ribose) polymerase increases susceptibility of leukemic cells to apoptosis induced by temozolomide. *Mol Pharmacol* **1997**; 52: 249-58.
- 56- D'Atri S, Tentori L, Lacal PM.** Involvement of the mismatch repair system in temozolomide-induced apoptosis. *Mol Pharmacol* **1998**; 54: 334-41.
- 57- Hirose Y, Berger MS, Pieper RO.** Abrogation of the Chk1-mediated G2 checkpoint pathway potentiates temozolomide-induced toxicity in a p53-independent manner in human glioblastoma cells. *Cancer Res* **2001**; 61: 5843-9.
- 58- Zhang M, Chakravarti A.** Novel Radiation-Enhancing Agents in Malignant Gliomas. *Semin Radiat Oncol* **2006**; 16:29-37.
- 59- Stevens MF, Hickman JA, Langdon SP.** Antitumor activity and pharmacokinetics in mice of 8-carbamoyl-3-methyl-imidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazin-4(3H)-one (CCRG 81045; M & B 39831), a novel drug with potential as an alternative to dacarbazine. *Cancer Res* **1987**; 47: 5846-52.
- 60- Heimberger AB, Archer GE, McLendon RE.** Temozolomide delivered by intracerebral microinfusion is safe and efficacious against malignant gliomas in rats. *Clin Cancer Res* **2000**; 6: 4148-53.
- 61-Sankar A, Thomas DGT, Darling JL.** Sensitivity of short-term cultures derived from human malignant glioma to the anti-cancer drug temozolomide. *Anticancer Drugs* **1999**; 10 (2): 179-85.
- 62- Raymond E, Izbicka E, Soda H.** Activity of temozolomide against human tumor colony-forming units. *Clin Cancer Res* **1997**; 3:1769-74.
- 63- Pegg AE.** Mammalian O6-Alkyl-DNA alkyltransferase: Regulation and importance in response to alkylating carcinogenic and therapeutic agents. *Cancer Res* **1990**; 50: 6119-29.
- 64- Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T.** MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* **2005**; 352: 997-1003.
- 65- Durkacz BW, Omidiji O, Gray DA.** (ADP-ribose) n participates in DNA excision repair. *Nature* **1980**; 283: 593-6.
- 66- Liu L, Taverna P, Whitacre CM.** Pharmacologic disruption of base excision repair sensitizes mismatch repair-deficient and -proficient colon cancer cells to methylating agents. *Clin Cancer Res* **1999**; 5: 2908-17.
- 67- Tisdale MJ.** Antitumor imidazotetrazines-XI: Effect of 8-carbamoyl-3- methylimidazo[5, 1-d]-1,2,3,5-tetrazin-4(3H)-one [CCRG 81045; M and B 39831 NSC 362856] on poly(ADP-ribose) metabolism. *Br J Cancer* **1985**; 52: 789-92
- 68-Boulton S, Pemberton LC, Porteous JK.** Potentiation of temozolomide-induced cytotoxicity: a comparative study of the biological effects of poly (ADPribose) polymerase inhibitors. *Br J Cancer* **1995**; 72: 849-56.

- 69- Friedman HS, McLendon RE, Kerby T.** DNA mismatch repair and O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase analysis and response to Temodal in newly diagnosed malignant glioma. *J Clin Oncol* **1998**; 16: 3851-7.
- 70- Middleton MR, Lunn JM, Morris C.** O6-Methylguanine-DNA methyltransferase in pretreatment tumor biopsies as a predictor of response to temozolomide in melanoma. *Br J Cancer* **1998**; 78 (9): 1199-202.
- 71- Stupp R, Ostermann S, Leyvraz S.** Cerebrospinal fluid levels of temozolomide as a surrogate marker for brain penetration. *Proc Am Soc Clin Oncol* **2001**; 20:59a
- 72- Ostermann S, Csajka C, Buclin T.** Plasma and cerebrospinal fluid population pharmacokinetics of temozolomide in malignant glioma patients. *Clin Cancer Res* **2004**; 10:3728-36.
- 73- Newlands ES, Blackledge GRP, Slack JA.** Phase I trial of temozolomide (CCRG 81045: M&B 39831: NSC 362856). *Br J Cancer* **1992**; 65: 287-91
- 74- Baker SD, Wirth M, Statkevich P.** Absorption, metabolism, and excretion of ¹⁴C-temozolomide following oral administration to patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res* **1999**; 5 (2): 309-17.
- 75- Yung WK, Prados MD, Yaya-Tur R.** Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. Temodal Brain Tumor Group. *J Clin Oncol* **1999**; 17 (9): 2762-71.
- 76-Bower M, Newlands ES, Bleehen NM.** Multicenter CRC phase II trial of temozolomide in recurrent or progressive high-grade glioma. *Cancer Chemother Pharmacol* **1997**; 40: 484-8.
- 77- Stupp R, Newlands E.** New approaches for temozolomide therapy: Use in newly diagnosed glioma. *Seminars in Oncology* **2001** August; 28 (4) Suppl. 13: 19-23.
- 78- Gilbert M, Olson J, Yung W.** Preradiation treatment of newly diagnosed anaplastic astrocytomas and glioblastoma multiforme using temozolomide. *Neuro-Oncology* **2000**; 2: 264 (abstr 77).
- 79- Osoba D, Brada M, Yung W, Prados M.** Health-related quality of life in patients treated with temozolomide versus procarbazine for recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* **2000**; 18: 1481-91.
- 80- McDonald DR, Kiebert G, Prados M.** Benefit of temozolomide compared to procarbazine in treatment of glioblastoma multiforme at first relapse: effect on neurological functioning, performance status and health related quality of life. *Cancer Invest* 2005; 23: 138-44.
- 81- Curran WJ, Scott CB, Horton J.** Recursive partitioning analysis in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) malignant glioma trials. *J Natl Cancer Inst* **1993**; 85(9): 704-710.
- 82- Chinot OL, Barrie M, Frauger E.** Phase II study of temozolomide without radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma multiforme in elderly populations. *Cancer* **2004**; 100:2208-14.
- 83- Wedge SR, Porteous JK, Glaser MG.** In vitro evaluation of temozolomide combined with X-irradiation. *Anticancer Drugs* **1997**; 8: 92-97
- 84- Van Rijn J, Heimans JJ, van den Berg J.** Survival of human glioma cells treated with various combination of temozolomide and X-rays. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2000**; 47 (3): 779-84.
- 85- Stupp R, Gander M, Leyvraz S, Newlands E.** Current and future developments in the use of temozolomide for the treatment of brain tumours. *Lancet Oncol* **2001**; 2:552-60.

- 86- Steel GG, Peckham MJ.** Exploitable mechanisms in combined radiotherapy-chemotherapy: the concept of additivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **1979**;85–91.
- 87- World Health Organization.** WHO handbook for reporting results for cancer treatment. Geneva: WHO Offset Publ., **1979**: Publication no. 48.
- 88- National Cancer Institute.** Common Toxicity Criteria (CTC), Version 2.0. Available from URL: [http:// ctep.info.nih.gov](http://ctep.info.nih.gov). [Accessed **2002** Jan 14]
- 89- Yung WKA.** Future directions for temozolomide therapy. *Semin Oncol* **2001** Aug; 28(4) Suppl. 13: 43-6.
- 90- Hammond LA, Eckardt JR, Baker SD.** Phase I and pharmacokinetic study of temozolomide on a daily-for-5-days schedule in patients with advanced solid malignancies. *J Clin Oncol* **1999**; 17 (8): 2604-13.
- 91- Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N.** Randomized phase III study of temozolomide versus decarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* **2000**; 18: 158-66.
- 92- Dhodapkar M, Rubin J, Reid JM.** Phase I trial of temozolomide (NSC 362856) in patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res* **1997**; 3: 1093-100.
- 93- Middleton MR, Lee SM, Arance A.** O6-methylguanine formation, repair protein depletion and clinical outcome with a 4 hr schedule of temozolomide in the treatment of advanced melanoma: results of phase II study. *Int J Cancer* **2000**;88: 469-73.
- 94- Trojanowski T, Peszynski J, Turowski K, Markiewicz P.** Quality of Survival of Patients With Brain Gliomas Treated With Postoperative CCNU and Radiation Therapy. *J. Neurosurg.*, **1989**; 70:18-23.
- 95-North C A, North R B, Epstein J A, Piantadosi S, Wharam M D.** Low-Grade Cerebral Astrocytomas. *Cancer*, **1990**; 66:6-14.
- 96-Mornex F, Noyel H,** Radiation Therapy for Malignant Astrocytomas in Adults. *Radioterapy and Oncology*. **1993**; 27:181-191.
- 97-Paoletti P.** Histologic and Clinical Factors of Prognostic Significance in Astrocytic Gliomas. *J. Neurosurg Sci.*, **1990**; 34: 231-234.
- 98-Wood JR, Green Sb, Shapiro WR.** The Prognostic Importance of Tumor Size in Malignant Gliomas: A Computed Tomographic Scan Study by the Brain Tumor Cooperative Group. *J. Clin. Oncol.*, **1988**; 6 338-343.
- 99-Zhang M, Chakravarti A.** Novel radiation-enhancing agents in malignant gliomas. *Semin Radiat Oncol*, **2006** 16(1): 29-37, 2006.
- 100-Gilbert MR.** New treatments for malignant gliomas: careful evaluation and cautious optimism required. *Ann Intern Med* , **2006**;144: 371-373.
- 101-Newlands ES, Stevens MFG ,Wedge SR, Wheelhouse RT, Brock C.** Temozolomide: A review of its discovery, chemical properties, pre-clinical trials, *Cancer Treat Rev*, **1997**: 23:35-61.
- 102-Yunk WK , Albright RE, Olson J,** A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer*, **2000** ; 83 : 588-93
- 103-Tolcher AW, Gerson SL, Denis L.** Marked inactivation of O6-methylguanine-DNA methyltransferase activity with protracted temozolomide schedules. *Br J Cancer*, **2003**; 88:1004-11

- 104-Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E.** In activation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *N Engl J Med*, **2000**; 343:1350-4
- 105-Hegi ME, Diserens AC, Godard S.** Clinical trial substantiates the predictive value of O6-methylguanin-DNA methyltransferaz promoter methylation in glioblastoma patients treated with temozolomide *Clin Cancer Res*, **2004** ; 10:1871-4
- 106-Stupp R, Dietrich P-Y, Ostermann Kraljevic S.** Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide. *J Clin Oncol*, **2002** ; 20:1375-82
- 107-Stupp R, Mason WP, Van Den Bent MJ.** Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 10, **2005**; 352: 987-996.
- 108- Athanassiou H, Synodinou M, Maragoudakis.** Randomized phase II study of temozolomide and radiotherapy compared with radiotherapy alone in newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* , **2005** ; 23: 2372-2377.
- 109-Doyle WK, Budinger TF, Valk PE.** Differentiation of cerebral adiation necrosis from tumor recurrence by 18f FDG and 82Rb positron emission tomography. *J Comput Assist Tomogr* 1987; 11:563-570.
- 110-Chamberlain MC, Glantz MJ, Chalmers L.** Early necrosis following concurrent Temodar and radiotherapy in patients with glioblastoma. *J Neurooncol*. **2006** Aug 31.
- 111-RO Mirimanof, T Gorlia, W Mason.** 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 : 2563-2569.
- 112-Combs SE, Gutwein S, Schulz-Ertner D.** Temozolomide Combined with Irradiation as Postoperative Treatment of Primary Glioblastoma Multiforme Phase I/II Study. *Strahlenther Onkol*, **2005**;181: 372-377.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Can SEZER

Doğum Tarihi ve Yeri : 28.02.1978 – TARSUS

Medeni Durumu : Evli

Adres : Yenibaraj Mah. 56 sk Gülkent Apt. Kat: 6 Daire
No: 13 Seyhan / ADANA

Telefon : 0 (505) 825 20 01

Fax :

E-Mail : cnsezer@cu.edu.tr

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

Varsa Mezuniyet Derecesi :

Görev Yerleri :

Dernek Üyelikleri : Türk Nöroşirurji Derneği

Alınan Burslar :

Yabancı Dil(ler) : İngilizce

Diğer Hususlar :