

T.C.
Başbakanlık Bezm-i Alem Vakıf Gureba
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Nöroşirurji Ana Bilim Dalı

YÜKSEK GRADE'Lİ GLİAL TÜMÖRLERDE TEMODAL KULLANIMI ETKİLERİ

Uzmanlık Tezi

Dr.Arsal ACARBAŞ

İstanbul 2007

İÇİNDEKİLER:

	sayfa
Önsöz	2
Giriş	3
Temel Bilgiler	5
embriyoloji	5
anatomi	5
tarihçe	7
etyoloji	17
epidemiyoloji	18
semptomlar	19
genetik ilişki	20
Glial Tümörler	23
Düşük Grade'li Gliomlar	23
Anaplastik astrositom/Glioblastome Multiforme	24
Glioblastome Multiforme	25
Klinik Belirti ve Bulgular	26
GBM'in Beyin İçi Yerleşimi	27
Prognostik Faktörler ve Sağkalım Süresi	27
GBM Oluşumunda Aile Geçmişi, Genetik ve Çevresel Faktörler-Onkogeneze	29
GBM'in Histopatolojik Özellikleri ve Tanı	31
Radyoloji	32
GBM'de Mevcut Tedavi Seçenekleri	33
Temozolamide(Temodal)	35
Çalışmanın Gerekçesi	37
Gereç ve Yöntemler	38
Bulgular	40
Tartışma ve Sonuç	50
Özet	62
Kaynaklar	64

Önsöz

Asistanlık eğitimime başladığım ilk andan itibaren kendisinin engin bilgi ve tecrübesinden faydalandığım , bu konuyu tez olarak hazırlama ve inceleme fırsatını bana sunan ve her aşamada bana sonsuz destek veren *Sayın Hocam Doç. Dr. Nezih ÖZKAN Bey'e*,

Cerrahi eğitimimiz boyunca bilgi ve tecrübesini bize aktarmak için her zaman çalışan Klinik Şef Yardımcımız Sayın *Op. Dr. Erhan EMEL Bey'e* , güler yüzüyle ve tecrübesiyle desteğini bir ağabey olarak hep yanımda hissettiğim Sayın Başasistanımız *Op.Dr.M.Hakan Seyithanoğlu'na* , cerrahi nosyon ve beceri konusunda kendisinden çok şey öğrendiğimiz *Op.Dr.Feyza Karagöz Güzey Hanım'a* , bilgisi ve çalışkanlığıyla bize örnek olan *Op.Dr.N. Serdar Baş'a* , bu çatı altında çalıştığım diğer arkadaşlarıma,

Beni bu günlere getirmek için ellerinden gelen her türlü yardım ve desteği her zaman karşılıksız olarak bana veren ve bu mesleği seçmeme vesile olan kendilerinin hakkını asla ödeyemeyeceğim biricik sevgili *Anne* ve *Baba'ma* ,

En zor günlerimde yanımda olan , asistanlık eğitiminin zorlu yollarında desteğini benden esirgemeyen fedakar eşim *Birsen'e*

Dünyanın en tatlı uğraşları olan ve tezimin yazımı sırasındaki tüm muhalefetlerine rağmen onların sevgilerini asla hiçbir şeye değişmeyeceğim asistanlık eğitimine başladığım sene dünyaya gelen ve bu eğitimi beraber devam ettirdiğimiz biricik kızım *Aybike'ye* ve daha sonra aramıza çömez olarak katılan evimizin neşesi sevgili oğlum *Berkay'a* ,

SONSUZ TEŞEKKÜR EDERİM...

GİRİŞ

Ortalama yaşam süresinin uzaması, tanı ve tedavi yöntem ve gereçlerinin gelişen teknoloji ile uyumlu olarak daha hassas olmalarından dolayı kanser günümüz dünyasında önemi her geçen gün artan hastalıklar grubu olarak karşımıza çıkmakta ve bu amansız hastalığı karşı kesin tedavi yöntemleri geliştirecek yoğun çalışmalar yapılmaktadır.

İnsidens çalışmaları, yıllar içinde santral sinir sistemi tümörlerinin sıklığında hafif bir artış olduğunu göstermektedir. Bunun oluşumunda çevresel etkenlerin derecesinin ne olduğu tartışmalı olmakla beraber bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans incelemelerin yaygın olarak kullanılmaya başlanmasının tanıyı kolaylaştırması açısından bu durumu açıklayabileceği düşünülmüştür.

Dünya Sağlık Örgütüne göre ilk 5 yaşından sonra gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde ilk üç ölüm nedeninden birini kansere bağlı ölümler oluşturmaktadır. 2003 yılı verilerine göre dünyada her yıl 6,4 milyon yeni kanser vakası ortaya çıkmakta ve 4,8 milyon kişi de kanserden ölmektedir(1).

ABD’de beyin tümörleri tüm kanserlerin %1,5-2’ini oluşturmaktadır. Yine ABD’de her yıl erişkinlere ortalama 39.500 civarında beyin tümörü görülmekte ve bu vakaların 17.000 ‘inde (%1.3) yüksek grade’li glial tümörler olarak bildirilmektedir. En sık 45 yaş üzeri insanlarda ortaya çıkmaktadır. Çocukluk çağında da en sık rastlanan malign tümörler arasında yer almaktadır (2).

Histolojik tiplerin büyük kısmında kadın erkek oranı 1:1 dir. Her yaşta görülebilirler. Ancak primer beyin tümörü insidansı, 70 yaş civarında 100.000’de 20 iken, 15 yaş altı çocuklarda 100.000’de 2’den azdır. Küçük fakat önemli bir pik 5-10 yaşlarında ortaya çıkar. Oran 100.000’de 2 civarına ulaşır ve tüm çocukluk çağı kanserlerinin % 20’sini beyin tümörleri oluşturur(3).

Türkiye’de 16 merkezde yapılan bir çalışmaya göre ise, beyin tümörleri tüm kanser olguları içinde, erkek kanser hastalarının %2,9’unu, kadın kanser hastalarının %2,6’sını oluşturmaktadır. Türkiye’de beyin tümörleri, sıklık sırasına göre ilk 10’a giren kanserler arasında olup; kadınlarda 9, erkeklerde 10. sırayı almaktadır(4, 5) .

Beyin çok değişik dokulardan oluşmaktadır. Bu nedenle beyinden çıkan tümörler ve bunların tedavileri değişiklik göstermektedir. Primer beyin tümörlerinin prognozu histolojik tip, grade, postoperatif tümör büyüklüğü, tümörün genişliği, hastanın yaşı, performans durumu, semptomların süresi ile tayin edilir(6 ,7) .

Bu tümörler ya sadece cerrahi, ya cerrahi ve postoperatif radyoterapi, yada cerrahi-radyoterapi kemoterapi ile veya sadece radyoterapi ile tedavi edilirler. Primer beyin tümörü tanısı alan hastalarda histolojik olarak en sık karşımıza çıkan grup gliomlardır.

Yetişkinlerde bu tümörler çoğunlukla supratentorial yerleşimli olup çocuklarda genellikle infrotentorial yerleşim göstermektedirler(8,9,10)

Glioblastome multiforme, glial tümörler içerisinde sık karşılaşılan tümör olup en sık görülme yaşı 45-65 yaş arasındadır. Çocukluk döneminde görülmesi ise oldukça nadirdir. Erkeklerde yaklaşık iki kat daha siktir. Bu tümörler yüksek derecede invaziv çabuk büyüyen ve prognozları çok kötü olan neoplazmalardır.

TEMEL BİLGİLER

Embriyoloji

Sinir sistemi döllemeden sonraki 3. haftanın sonunda, embriyoyu oluşturan üç tabakadan (ektoderm, mezoderm ve endoderm) ektoderm hücrelerinin çoğalması sonucu gelişen nöral plaktan meydana gelir. Nöral plağın ortasında oluşan çöküntüden sulkus nöralis ve bundan da nöral tüp gelişir. Bu gelişim sürecinde nöral tüp, yüzeyel vücut ektoderminden ayrılır. Kapanan nöral tüp, tek sıralı silindirik epitelden oluşmuştur. Bu epitelin proliferasyonu ile birkaç tabaka gösteren psödostratifiye bir nöro epitel oluşur. Bu nöral epitelden nöron ve glial elemanlar (ependimal hücreler, oligodendroglialar, astrositler) meydana gelir. Beyin dokusu, glial hücreler (astrositler, oligodendrositler, ependimal hücreler) ve mikroglia denilen, hücreleri kapsayan özel bir destek dokusu içine gömülü olan nöronlardan oluşur. Astrositler iki morfolojik biçim gösterir:

- 1-protoplazmik (gemistositik) astrositler gri cevherde bulunur,
- 2- fibröz astrositler beyaz cevherde daha yoğun olarak bulunurlar. Oligodendrositler ise, gri ve beyaz cevherde yer alırlar. Ependim hücreler ise, ventrikülleri döşeyen hücrelerdir(11,12) .

Anatomi

Beyin, ön-arka çapı 16cm, transvers çapı 14cm civarında olan bir organdır. Beyin hacmi yaklaşık 1300 cm³, yüzey alanı yaklaşık 2000 cm², ağırlığı 1300 gr (800-2000) ve korteks kalınlığı ortalama 2.5cm'dir. beyin dokusunun % 40'ı gri cevher, % 60'ı beyaz cevherden meydana gelir (11).

Beyin kranial kavitede posterior fossayı işgal eden beyin sapı ve serebellum ile birlikte yer alır. Meninksler tarafından kaplanmış durumdadır. Meninksler, dışta duramater, içte sulkusları saran pia ve ikisinin arasında pia ile subaraknoid aralığı ayıran araknoidden oluşur. Subaraknoid aralık beyin omurilik sıvısı (BOS) ile doldurulmuştur.

Sıkı fibröz dokudan oluşan tentorium, supra ve infra tentorial kompartmanları birbirinden ayırmaktadır. Diensefalon; talamus, hipotalamus, subthalamus ve pineal bölgelerden

meydana gelir. Tentoryal çentikte mezensefalon, klivusun üst parçasına oturur. Tektum parçası kranial sinir çekirdeklerinin bir kısmını içerir (okulamotor, troklear, trigeminal).

Pons, iki serebellar hemisfer arasında bilgi bağlantısını sağlar ve mezensefalondan gelen ana uyarıları taşır. Pons ve medulla oblangata sınırları arasından abduzens, fasial ve akustik sinirler geçer. Bu sinirlerin çekirdekleri ise beyin iki parçası arasında paylaştırılmıştır. Medulla oblangata ise pons, spinal kord ve serebellum arasındaki bağlantı yollarını düzenler. Serebellum ponsun arka ve yan kısmında, median vermis serebelliden gelişir ve vermis serebelli, serebellumun en önemli parçasıdır .

Beyin arteryel kanlanmasını, supratentoryal bölgede internal karotid arterden, infratentoryal bölgede ise çok büyük bir kısmını, vertebral arterden alır. Orta serebral arter, internal karotid arterin ana dalıdır ve beynin konveks yüzünün beslenmesinden sorumludur. Beynin medial yüzü ise, en fazla anterior serebral arter ile beslenir. Oksipital lobu ise, posterior serebral arter besler.

Ventriküler sistem, primitif nöral kanaldan balonlaşma ile gelişir ve ependim hücreleri ile döşelidir. Ventriküler sistemde BOS üretilir. Foramen Monro'lar, 3. ventrikülün superio-lateral köşelerinde yer alırlar. Üçüncü ve lateral ventriküller arasında BOS geçişini sağlarlar. Aqueductus sylvii, orta beyindedir ve intrakranial sinir sisteminin en dar kanalıdır. BOS, foramen Magendi ve iki foramen Luschka vasıtası ile ventriküler sistemden, subaraknoid aralığa geçer. Bu üç foramen, medulla oblangata seviyesinde 4. ventrikülün tavanında ve lateral köşelerinde yerleşmiştir(11).

Tarihçe

1860'da, Rudolph Virchow Merkezi sinir sistemi (MSS) tümörlerinin makroskopik ve mikroskopik özelliklerini incelemiş ve literatürde ilk kez ' gliom ' sözcüğünü kullanmıştır .Virchow, gliomları, beyin tümörleri sınıflandırmasında ayrı bir grup olarak ayırmıştır.. 25 Kasım 1884 tarihinde ise, Dr. Rickman Godlee ve Dr. Bennett sadece klinik bulgulardan yararlanarak, intraserebral bir gliom olgusunun başarılı bir şekilde ameliyat edildiğini bildirmişlerdir. Bu tarih, nöro-onkolojinin başlangıç tarihi olarak kabul edilmektedir. Golgi, 1884 yılında bütün beyin tümörlerinin malign olduğunu iddia etmiştir. Virchow, 1890 yılında, MSS tümörlerine gliomlarla birlikte dural sarkom olarak adlandırdığı meningiomları da dahil etmiştir. İlk kez, günümüzdeki MSS tümörlerine yakın bir sınıflandırma, İngiliz nöroloji uzmanı William R. Gowers tarafından yapılmış ve MSS tümörleri bu sınıflandırmada 6 ayrı grupta incelenmiştir.(13)

Bailey ve Cushing sınıflaması ise 1926 yılında ortaya konmuş ve 14 tümör tipi incelenmiştir. ilk ciddi sınıflama 1949 yılında Kernohan tarafından yapılmıştır. Kernohan, Bailey-Cushing sınıflamasını modifiye ederek; MSS tümörlerini astrositom, ependimom, oligodendrogliom (OG), nöroastrositom ve medullablastom olmak üzere beş gruba ayırmıştır. Ayrıca, bu sınıflamada gliomlar ve ependimomlar, kendi içlerinde anaplazi derecesine göre 4 alt gruba ayrılmıştır. İlk defa Ringertz, 1950 yılında gliomları, astrositom, anaplastik astrositom ve GBM olarak üçe ayırmıştır. 1981 yılında ise, Daumos-Duport ve Szikla, St.Anne-Mayo olarak da adlandırılan sınıflamalarını ortaya koymuşlardır.1993 yılında, MSS tümörleri Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yeniden düzenlenmiş ve astrositomlar üç ayrı derece ile adlandırılmışlardır.. WHO grade II (astrositom), WHO grade III (anaplastik astrositom) ve WHO grade IV (GBM) olarak adlandırılmıştır.Bu sınıflama, 2000 yılında WHO tarafından modifiye edilmiş ve Nöroepitelyal Doku kaynaklı tümörler grubunda 1993 yılındaki sınıflamaya göre birtakım değişiklikler yapılmıştır.Ancak, gliom sınıflamasında bir değişikliğe gidilmemiştir (14,15, 16,17,18) .

ŞEMA 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 nörogial tümörler

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

7. Nöroblastik tümörler

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

8. Pineal parenkimal tümörler

- a. Pineasitom
- b. Pineablastom
- c. Orta derecede diferansiasyon 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. Gliomatozis serebri
- c. 3. ventrikül koroid gliomu

MENİNGEAL TÜMÖRLER

1. Meningotelyal hücre tümörleri

- a. Meningioma
- b. Meningotelyal
- c. Fibröz
- d. Transisyonal
- e. Psammatöz
- f. Anjiyomatöz
- g. Mikrokistik
- h. Sekretuar
- i. Metaplastik
- j. Lenfoplazmasit zengin
- k. Clear cell
- l. Kordoid
- m. Atipik
- n. Papiller
- o. Rabdoid
- p. Anaplastik meningiom

2. Mezenkimal meningotelyal hücre kökenli olmayan tümörler

- a. Lipom
- b. Anjiolipom
- c. Hibernom
- d. Liposarkom
- e. Soliter fibröz tümör
- f. Fibrosarkom
- g. Malign fibröz histiositom
- h. Leiomyom
- i. Leiomyosarkom
- j. Rabdomyom
- k. Rabdomyosarkom
- l. Kondrom
- m. Kondrosarkom
- n. Osteom
- o. Osteosarkom
- p. Osteokondrom
- q. Hemanjiyom
- r. Epiteloid hemanjiyoendotelyom
- s. Hemanjiyoperisitom
- t. Anjiyosarkom
- u. Kaposi sarkomu

3. Primer melanositik doku

- a. Diffüz melanositosis
- b. Melanositom
- c. Malign melanom
- d. Meningeal melanomatosis

4. Belirsiz histogenez tümörleri

- a. Hemanjioblastom

PERİFERİK SİNİR TÜMÖRLERİ

1. Schwannoma

- a. Sellüler
- b. Pleksiform
- c. melanositik

2. Nörofibrom

- a. pleksiform

3. Perinörom

- a. İntranöral perinörom
- b. Yumuşak doku perinöromu

4. Malign periferik sinir kılıfı tümörleri (MPSNT)

- a. Epiteloid
- b. Diverjant mezenkimal ve / veya epiteloid farklılaşma gösteren MPSNT
- c. Melanotik
- d. Melanotik psammomatöz

LENFOMALAR VE HEMOPOETİK TÜMÖRLER

1. Malign lenfoma

2. Plazmositom

3. Granülositik sarkom

GERM HÜCRELİ TÜMÖRLER

1. Germinom

2. Embriyonal karsinom

3. Yolk sac tümör

4. Koriyokarsinom

5. Teratom

- a. Matür
- b. İmmatür
- c. Malign transformasyon gösteren teratom

6. Mixt germ hücreli tümör

SELLAR BÖLGE TÜMÖRLERİ

1. Kraniofaringeom

- a. Adamantinomatöz
- b. Papiller

2. Granüler hücreli tümör

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

Intrakranial tümörlerin topoğrafik dağılımı, tümörlerin primer yerleşimi sonucu semptomların ortaya çıkışında, beynin özel ve önemli bölgelerine olan komşuluğu ve tedavi yaklaşımları açısından önem taşır(3) .

Primer parankim tümörleri içinde, sinir sisteminin her tip hücresinden gelişen özel tipte tümörlerin" yanı sıra mikst, primitif ve mezenkimal tümörler de bulunur. Primer parankim dışı tümörler ise primer beyin tümörlerinden farklı olarak sıklıkla meninksler veya hipofiz ve pineal gland gibi komşu yapılardan kaynaklanır

Hücrelerin kökenlerine göre tümörler aşağıda sınıflandırılmıştır.:

ŞEMA 2 : Hücre kökenine göre primer intrakranial tümörler

Astrostitlerden	Astrostitoma Glioblastoma Multiforme
Epandositlerden	Epandimoma
Oligodendrositlerden	Oligodendroglioma
Araknoidal fibroblastlardan	Menengioma
Nöroblastlar veya sinir hücrelerinden	Ganglionöroma Nöroblastoma Retinoblastoma
Eksternal granüler hücreler veya Nöroblastlardan	Medullablastoma
Schwan hücrelerinden	Schwannoma
Melanosit hücrelerinden	Melanotik karsinoma
Koroid epitelyal hücrelerden	Koroid pleksus papillomu Koroid pleksus karsinomu
Pituiter hücrelerden	Adenoma
Endotelyal hücreler veya stromal hücrelerden	Hemangioblastoma
Primitif germ hücrelerden	Germinoma Pinealoma Teratoma Kolesteatoma
Pineal parankimal hücrelerden	Pineasitoma
Notokorddan	Kordoma

Primer beyin tümörlerini vücuttaki diğer tümörlerden ayıran özellikler:

- Histolojik olarak selim olan beyin tümörleri eğer tam olarak çıkarılamayacağı bir yere yerleşmişse (örneğin dördüncü ventrikülün tabanından gelişen bir ependimoma) öldürücü olabilir.
- Özellikle astrositomlar başta olmak üzere parankimal beyin tümörleri genellikle çevredeki normal beyin dokusu içine infiltratif tarzda büyüme eğilimi gösterir. Bu nedenle makroskopik ve mikroskopik olarak sınırları belirgin değildir. Böylece olabilecek nörolojik hasarları da kabullenerek yapılan geniş cerrahi girişimlerde bile bu tümörleri tümüyle çıkarmak mümkün değildir.
- Histolojik olarak en habis beyin tümörleri bile vücudun başka yerlerine nadiren metastaz yapar. Kendisinden metastazların oluşabildiği söz konusu tümörler arasında glioblastomlar ve medulloblastomlar sayılabilir.
- Bazı beyin tümörlerinin beyinde özel yerleşim yerleri vardır. Örneğin medulloblastomlar beyinciği tutarlar. Farklı beyin tümörü tipleri farklı yaş. gruplarında görülebilir. Medulloblastomlar en sık hayatın ilk on yılında görülürken anaplastik astrositom ve glioblastomalar orta ve daha ileri yaşlarda olma eğilimindedir.

İntrakranial tümörlerin topoğrafik dağılımı, tümörlerin primer yerleşimi sonucu semptomların ortaya çıkışında, beynin özel ve önemli bölgelerine olan komşuluğu ve tedavi yaklaşımları açısından önem taşır(3)

ŞEMA 3 : İntrakranial tümörlerin topografik dağılımı

Serebral Hemisferlerde	Astrositoma Anaplastik Astrositoma Glioblastoma Multiforme Metastatik tümörler Oligodendrogliomalar Ependimoma Sarkoma
Korpus Kallosumda	Astrositoma Anaplastik Astrositoma Glioblastoma Multiforme Oligodendroglioma
Lateral Ventrikülde	Ependimoma Subependimoma Menengioma Koroid Pleksus Papillomu
Üçüncü Ventrikülde	Ependimoma
Optik Sinir Ve Kiazmada	Menengioma Astrositoma
Pituiter Lojda Pituiter	Adenoma Kraniofarengioma Menengioma Germ Hücre Neoplazmları
Üçüncü Ventrikül Çevresinde	Astrositoma Anaplastik Astrositoma Glioblastoma Multiforme Oligodendroglioma Ependimoma Pilositik Astrositoma
Beyin Sapında	Astrositoma Anaplastik Astrositoma Glioblastoma multiforme
Serebellopontin Bölgede	Akustik Nörinoma Menengiom Koroid Pleksus Papillomu Glomus Jugulare Tümörü
Dördüncü ventrikülde	Ependimoma Koroid Pleksus Papillomu Menengioma
Serebellumda	Hemangioblastoma Metastatik Karsinoma Astrositoma Medulloblastoma
Pineal Lojda	Germ Hücreli Tümör

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, menengiomlar, yüksek gradeli medullablastomlar ve astrositomlarda nadiren vasküler kanallar vasıtasıyla uzak metastazlar olabilir. En yaygın metastaz yerleri akciğer, lenf nodları, kemik ve karaciğerdir.(4)

Yayılımlar:

a.Primer Tümör:

Beynin primer tümörleri beyinin herhangi bir yeri veya dokusunda bir yoğunluk artışı veya bazen de kistik şekilde gelişirler. Başlangıçta küçüktürler ve bulgu vermezler. Bunlarda semptomların çıkışı genellikle sinsidir. Tümör büyüdükçe bulgu vermeye başlar, semptomlar ise tümörün yerleşim bölgesine göre değişir. Semptomların gelişmesi kitlenin büyüme kinetiği ile değişir. Baş ağrısı sıklıkla görülür, sabahları daha fazladır. Tümör büyüdüğünde çevresindeki ödem ve kitle etkisiyle intrakranyal basınç artışına bağlı bulgulara neden olur.

Hastaların % 25 inde papil ödemi vardır.Ünilateral sağırılık akustik nörinomayı düşündürür.

Endokrin tümörlerinde hiperfonksiyon veya hipofonksiyon belirtileri ortaya çıkar. Mesela prolaktinomali hastalarda impotans gelişebilir. Diğer sendromlar Galaktoamenore, Cushing, gigantizm, akromegali belirtileridir.

Tümör basısına bağlı belirtiler tümörün yerleşimine göre değişik nörolojik ve psikolojik bozukluk şeklindedir.Motor bölgede yerleşen tümörler genellikle hemiparazi, hemipleji,şeklinde bulgu verirken serebellumda yerleşenler denge ve koordinasyon bozukluğuna sebep olurlar.

Frontal bölgede yerleşenler hafıza ve kişilik ile ilgili bozukluklara neden olur.İnfratentorial tümörler obstrüktif hidrosefali, serebeller disfonksiyon, ve kranial sinirler ile ilgili bulgu verirler.Hipofiz tümörleri optik kiazmaya bası yaparak görme bozukluğuna sebep olurlar.

b. **Nodal yayılım** İntrakranyal tümörlerde lenfatik yolla yayılım hemen hemen hiç görülmez.

c. **Uzak Metastaz:** Beyin tümörleri kan yoluyla nadiren ekstrakranyal metastaz yapar.

d. **İmplantasyon metastazı :** BOS ile ilişkili yerleşim gösteren bazı tümörler

(Medullablastoma, Ependimoma, germinoma v.b.) implantasyon metastazı

yaparlar.Metastazlar medulla spinalisin herhangi bir bölümüne olabilir(6,19).

Etyoloji

Epidemiyolojik alışmalar ve hayvan çalışmaları, santral sinir sistemi tümörlerinin etyolojisinde; genetik faktörlerin (tüberoskleroz, Von Recklinghausen, Von Hippel-Lindau hastalıklarında olduğu gibi), çevresel faktörlerin (aromatik hidrokarbonlar, mesleki faktörler gibi), virüslerin ve post-natal radyasyonun rol oynadığını göstermiştir.

Radyasyon potansiyel karsinojen olarak bilinir. Yapılan araştırmalar, daha önceden başka bir nedenle baş bölgesine radyasyon uygulanan olguların % 1'inde, santral sinir sistemi tümörleri (% 70 menengiom, % 15 astrositom, % 6 sarkom ve % 9 mikst tipler) gözlendiğini ortaya koymuştur.(4)

Santral sinir sistemi tümörlerinin etyolojisinde onkogen teorisi ise hala tartışmalı bir konu olma özelliğini korumaktadır.

Epidemiyoloji

Santral sinir sistemi tümörleri yeni tanı konulan tüm malignitelerin %2'sini oluştururken çocukluk çağı malignitelerinin ise %20'sini oluştururlar.

Santral sinir sistemi tümörleri içinde, ilk 15 yaşındaki primer tümörlerin yaklaşık % 40-45'i , erişkin yaş grubunda ise %50-60'ı astrositer kökenli tümörlerdir . Hemen tüm yaş gruplarında erkeklerde kadınlara göre hafif bir fazlalık saptanmaktadır.

Histolojik tiplerine göre insidens incelemelerinde ise çocukluk çağı ile erişkinlerde belirgin farklılık gözlenmiştir. Çocukluk çağında astrositoma ve medulloblastomalar diğer tümörlerden daha sık saptanırken erişkin yaş grubunda ise glial tümörler ve meningiomalar belirgin olarak sık gözlenirler(20)

Santral sinir sistemi tümörleri yaş cins ve zaman içinde insidens oranlarında değişkenlik göstermekle birlikte popülasyonlar arasında da farklılık göstermektedir.Genetik ve çevresel etkenlerin önemli rol oynadığını gösteren kanıtlardan biri teknolojik olarak gelişmiş bir ülke olan Japonya'da, Amerika Birleşik Devletlerinden yaklaşık 3 kat daha az primer beyin tümörü saptanmasıdır . Aynı zamanda tüm Asya'da da santral sinir sistemi(SSS) tümör sıklığı azdır. Yine aynı ülkede yaşayanlar arasında da beyaz ırkda SSS tümörü sıklığı siyah ırka göre belirgin olarak daha fazladır (21).

Astrositomalar glial orijinli primer beyin tümörlerinin en sık görülenidir. Tüm astrositik tümörlerin 2/3'si Grade III,IV astrositomalarıdır. Grade I,II astrositomaların %75'i supratentoriyal bölgede lokalizedir. Supratentoriyal lokalizasyon çocukluk çağında %35 oranında görülür. Kanserle ilgili ölümlerin % 2'sinden gliomalar sorumludur.(22)

Semptomlar

İntrakranyal yer kaplayıcı lezyonlarda klinik bulgular fokal nörolojik defisite ve intrakranyal basınç artışına bağlı olarak ortaya çıkar. İlerleyici baş ağrısı, bulantı, kusma, görme bozuklukları, denge bozuklukları gibi pek çok semptom meydana gelebilir. Daha agresif tümörlerde bulgular hızla ilerler.

Anaplastik astrositom(AA) ve Glioblastoma Multiforme (GBM)'de de diğer intraserebral yer kaplayıcı lezyonlarda olduğu gibi klinik tablo ve başvuru yakınmaları, histolojik tipten ziyade daha çok tümörün topografik yerleşimi ile bağlantılıdır. Klasik intrakranyal basınç artışı semptomları (baş ağrısı, kusma, bilinç bozuklukları, 3 ve 6. sinir tutulumları) en sık rastlanmaktadır.

Beyin tümörleri tümörün kitle etkisine, peritümöral ödem gelişmesine veya hidrosefaliye bağlı olarak gelişen intrakranial basınç artışı; kitle, ödem veya normal doku yıkımına bağlı olarak gelişen *fokal nörolojik bozukluklar*, kortikal irritasyona bağlı gelişen *nöbetleri* kapsayan 3 mekanizma ile ilk semptomlarını verirler. İntrakranyal basınç artışı genellikle BOS akışında meydana gelen bir tıkanıklığın sonucudur. Semptomları ise baş ağrısı, bulantı, kusma, diplopi, papil ödem, mental değişiklikler ve letarjidir. Beyin parankimi ağrıya duyarlı değildir. Baş ağrısı, meninkslerde kan damarlarıyla ilişkili olan , ağrıya duyarlı sinir uçlarının irritasyonu ve lokal gerilimi sonucu gelişebileceği gibi, tümörün basya 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 ; baş ağrısı 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(6 ,11 ,23).

Tümöre bağlı peritümöral ödem gelişimi vazojenik, iskemik veya sitotoksik nedenli olabilir. Tümöre bağlı gelişen ödemin, kan beyin bariyerinin bozulması sonucu geliştiği kabul edilir ve beyin tümörlü hastalarda, ortaya çıkan klinik semptom ve bulguların, bir kısmının nedeni olduğuna inanılır. Tümör etkisi ile gelişen ödem miktarının, tümör infiltrasyonuna direkt olarak bağımlı olmadığına da bilinmesi gerekir(4).

Genetik İlişki

Kanser türlerinin çoğunda genetik faktörlerin rol aldığı bilinmektedir. Beyin tümörlerinde de genetik faktörler kanser oluşumunda etkindir. Kromozom instabilite sendromlarında özellikle de glial tümör gelişme sıklığı arttığı bildirilmektedir. Periferik kan lenfositlerinde çok sayıda kromozom anomalilerinin bulunması glioma gelişmesinde risk tahmini için önemli bir gösterge olabilir(24 ,25)

GBM ve AA genellikle herhangi bir ailevi yatkınlık ve tanımlanabilir bir çevresel etken olmaksızın sporadik olarak ortaya çıkarlar. Son zamanda yapılan çalışmalarda ortaya atılan hipotezlere göre düşük grade astrositomlardan basamak basamak GBM'e ilerleyiş kromozom 10 ve 17'de yerleşim gösteren supresör genlerin kademeli kayıplarından ileri gelmektedir. Bu kayıplar tümör büyümesini ve heterojenitesini artıran dominant onkojenlerin aktivasyonuna yol açmaktadır. Gliomalı hastalarda kromozom 10 ve 17'de kayıplar sıklıkla saptanmaktadır. Yine son zamanlarda primer ve sekonder GBM'lerde genetik profiller de farklılık göstermektedir. Primer GBM'lerde PTEN mutasyon veya delesyonları saptanırken sekonder GBM'lerde ise sıklıkla p 53 mutasyonları gözlenmektedir. Tüm bu bulgular glial tümörlerde bir genetik köken olduğunu göstermektedir.

10. kromozomda kayıp anaplastik astrositomların GBM'e dönüşmesinde en sık meydana gelen olaydır. 10. kromozomun kaybı tümör oluşumunda hücre proliferasyonu ve anjiogenez ile ilgili bulunmuştur.(26)

Farklılaşmış Astrositler veya Prokürsör Hücreler

p53 mutasyonu (>%65) **PDGF-A**, **PDGFR-a** aşırı ekspresyonu (~%60) **22q** kaybı

Düşük dereceli astrositom

19q'da heterozigosite kaybı (~%50)
RB'de değişiklik (~%25) **9p** kaybı
(IFN-alfa/Beta, CDKN2) CDK4 amplifikasyonu **GL1** amplifikasyonu

Anaplastik astrositom

10q'da heterozigosite kaybı
PTEN mutasyonu (%5)
DCC'de ekspresyon kaybı (~%50)
PDGFR-a amplifikasyonu
PDGF A ve **B'de** aşırı ekspresyon

Sekonder glioblastom

EGFR
amplifikasyonu (~%40)
asm ekspresyonu (~%60)

MDM2
amplifikasyonu (<%10)
aşırı ekspresyonu (~%50)

pl6 delesyonu (%30-40)

10p ve 10q'da heterozigosite kaybı (~%30)
PTEN mutasyonu (~%30)

RB'de değişiklik

Primer glioblastom

Ekspresyonu değişen diğer genler: NOS, Cathepsin b ve H, uPAR, p21^{waf1/cip1}, VEGF, MYC, TGFβ, CD44, MMPs, D2-2, C4-2, Nr-CAM, NCAM LI, İNTEGRİNLER, IL13R, TGFβR, MET (PDGF platelet derived growht factor, RB retinoblastom geni, CDK siklin bağımlı kinaz, CDKN siklin bağımlı kinaz inhibitörü, GL1 glioblastom amplifiye geni, PTEN fosfataz/ensin homoloğu, DCC deleted-in Colon Carcinoma, EGFR epidermal growht factor)

ŞEMA 4 :Astrositomların gelişimindeki önemli genetik değişimler

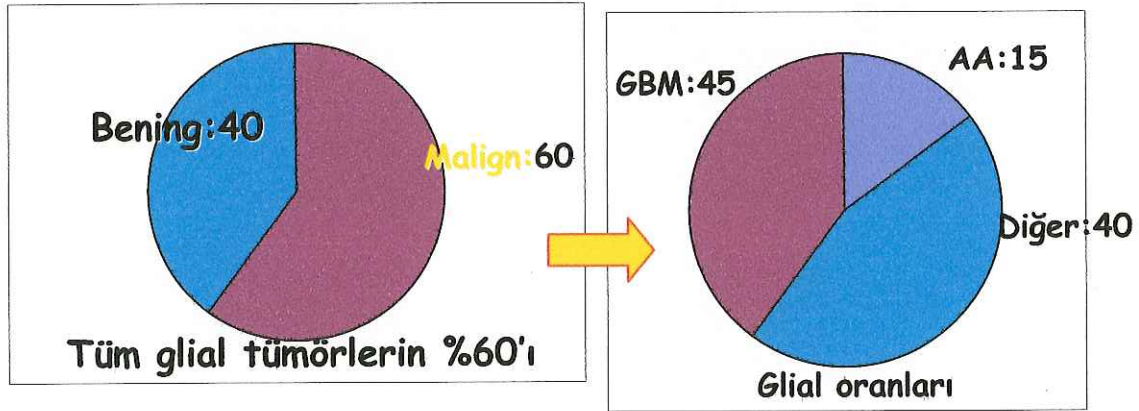
ŞEMA 5: Beyin tümörleriyle ilişkili kalıtsal hastalıklar ve ilişkili genler

SENDROM	GEN	KROMOZOM	TÜMÖR TİPİ (SİNİR SİSTEMİ)
Nörofibromatozis tip 1	NF1	17q11	Nörofibromlar ,optik sinir gliomları,astrositomlar
Nörofibromatozis tip 2	NF2	22q12	Bilateral vestibüler schwannom ,periferal schwannomlar ,meningiomlar,meningioangiomatozis, spinal ependimomlar, astrositomlar
Van Hippel Lindau	VHL	3p25	Hemanjioblastomlar,
Tuberoz Skleroz	TSC1 TSC2	9q34 16p13	Subependimal dev hücreli astrositom ,kortikal tüberler
Li-Fraumeni	Tp53	17p13	Astrositomlar, PNET
Cowden	PTEN(MMAC1)	10q23	Serebellumda displastik gangliositom (Lhermitte-Duclos), megalensefali
Turcot	APC hMLH1 hPSM2	5q21 3p21 7p22	Medullablastom Glioblastom
Gorlin	PTCH	9q31	Medullablastom

GLİAL TÜMÖRLER:

Yapılan araştırmalara göre her yıl binlerce insan primer ve metastatik beyin tümörü tanısı almaktadır. Histolojik olarak en yaygın karşımıza çıkan primer beyin tümörü tipi gliomlardır. Yetişkinlerde bu tümörlerin çoğu supratentorial yerleşimli olup çocukluk yaş grubunda ise daha çok infratentorial yerleşme eğilimindedir (9,10) .

Gliomalar tümörleri beyin tümörlerinin %50 sini teşkil etmekte ve Kernohan'ın Grade'leme sitemine göre (I-IV) klasik olarak karakterize edilirler. Anaplastik astrositoma ile Glioblastoma Multiforme(GBM) arasındaki ayırım başlıca mikroskopik olarak GBM deki nekroz bulunuşu esasına dayanır .



DÜŞÜK GRADE GLİOMALAR (Non-infiltrate ASROSİTOMALAR)

Juvenil pilositik ve subependimal astrocytoma sıklıkla kürabıldır. Standart tedavi sadece cerrahidir ve total rezeksiyon önerilir. Total rezeksiyon yapılamadıysa veya şüpheli rezidüel tümör varsa postoperatif radyoterapi uygulanır. Tüm çıkartılmış lezyonlarda düşük Grade gliomaları hastalarda postoperatif radyoterapinin hastalıksız dönemi uzattığı gösterilmiştir. Bu teknikte hastalıklı bölgedeki beyin dokusununa 4000-5000 rad tümör dozu verildikten sonra tümörün lokalize olduğu yere 500-1500 rad küçültülmüş alandan verilir. Bu tedavi 5-7 hafta civarında tamamlanır. Bu yöntemle tedavide tam çıkarılmamış Grade I Astrositomalarda %60, Grade II Astromalarda %25 oranda 5 yıl sürvi beklenir. Grade I serebellar Astrositomalarda total çıkarılrsa adjuvan radyoterapi yapılmasa bile %85 oranda 10 yıl sürvi verilebilir. Devam eden klinik çalışmalarda, nüks olgularda reoperasyon ve radyoterapi yapılmamışsa radyoterapi önerilir. Radyoterapi alan hastalarda kemoterapi ve yeni ilaçlar ve biyolojik cevap modifiyerleri klinik çalışmalarla birlikte araştırılmaktadır (27,28) .

Adult İyi Diferansiye Hafif ve Orta derecede Anaplastik Astrositomalar daha az kürabıldır. Standart tedavi bazı tartışmalar olmakla birlikte cerrahiye ilave radyoterapidir. 35

yaşın altında tümörü tomografide kontrast tutmayan hastalarda sadece cerrahi yapılabilir Tam çıkarılamayan tümörlerde radyoterapi ile birlikte veya olmaksızın kemoterapi verilmesi konusunda klinik çalışma vardır. Diğer çalışmalar ise nüks çıkıncaya kadar radyoterapinin geciktirilmesi ve yüksek doz yada düşük doz radyoterapi verilmesidir. (28).

Adult Anaplastik Astrositomalar daha yüksek grade'lidir ve kür düşüktür Standart tedavi cerrahiye ilave radyoterapidir. Diğer standart uygulama buna kemoterapi eklenmesidir. Tedavi için devam eden klinik çalışmalar ise hiperfraksiyone radyoterapi, akselerasyon radyoterapi, stereotaktik radyo cerrahi, radyosensitizer, hipertermi, interstisyel brakiterapi, intraoperatif radyoterapi , yeni ilaçlar, ya da radyoterapiden sonra biyolojik cevap artırıcılarıdır. Kooperatif grup çalışmalarında kemoradyoterapi ile hiperfraksiyone radyoterapi ya da brakiterapi ile eksternal radyoterapi kombinasyonu araştırılmaktadır. Cerrahi sırasında Carmustin (BCNU) içeren polimer implante edilmesi denenmektedir (29,30, 31,32,33,34,35,36)

ANAPLASTİK ASTROSİTOMA/GLİOBLASTOMA MULTİFORME (GBM)

Rezeksiyon direkt olarak bu hastalardaki sürviyle ilişkilidir. Radyosensitive olanlarda kemoterapiyle kombine edildiğinde dahi postoperatif radyoterapi palyatif kabul edilir. Hayatın uzunluğu yıldan çok ay ile ölçülür. Yaş ve başlangıçtaki davranış durumu önemli prognostik faktörüdür. Standart radyoterapide bütün beyine 6-7 haftada 6000-7000 rad verilmelidir. Daha küçük alanlardan verilmesi BT'yi tedavi planlamasında kullanarak araştırılmaktadır. Anaplastik Astrositom'lu hastalarda agresiv multi model terapi ortalama 27 ay sürviye yol açar ve 5 yıllık sürvi %10-%20 arasındadır.

Adult Glioblastoma Multiforme' de standart lokal tedavilerle kür çok azdır. Standart tedavi cerrahi sonrası radyoterapi ya da buna kemoterapi eklenmesidir .GBM'li hastalarda bu uygulama ile median sürvi 8 aya çıkabilir. Bu kötü gidişli hastalıkta sürviyi iyileştirmek için yapılan araştırmalar yüksek enerjili radyasyon hipoksik hücre sensitizerleri, selektif intraarterial enfüzyon şeklinde kombinasyon kemoterapisi , interstisyel brakiterapi ve hipertermi, eksternal radyoterapi ile birlikte intraoperatif radyoterapi Cooperative Grup çalışması olan hiperfraksiyonla interstisyel radyoterapi kombinasyonu ve cerrahi esnasında BCNU içeren polimer implantasyonu metotlarını kapsamaktadır (30,35,36,37,38,39,40).

Glioblastoma multiforme gliomaların en sık görülen tipi olup, erişkin yaşlarda görülen gliomaların % 70'ini teşkil ederler. En sık 45-65 yaş grubunda ortaya çıkarlar. Çocukluk yaşlarında görülmeleri nadirdir. Erkeklerde yaklaşık iki kat daha sıktır. Bu tümörler yüksek derecede invaziv, çabuk büyüyen ve prognozları çok kötü olan neoplazmalardır.

Glioblastomalar genellikle başlangıçta habis tümör olarak gelişirler. Ancak daha evvel mevcut olan glial tümörlerden de orijin alabilirler. Glioblastomaların % 5'i multifokal orijinlidir. Hızlı bir şekilde büyüdüklerinden hastalardaki semptom süreleri oldukça kısadır. Yüksek derecede invaziv ve infiltran tümör olduklarından çevre normal beyin dokusunda ödeme, bulundukları bölgede ekspansiyona ve tümör içinde nekrozlara neden olurlar. Kesit yüzeylerinde sıklıkla hemoraji, kist formasyonları ve nekroz alanları görülür. Bu nedenle kesitleri sarı (yağlı dejenerasyona bağlı) ,gri (nekroza bağlı) ve kahverengi-kırmızı (hemorajiye bağlı) renk paternleri gösterir.Tümörü çevreleyen SSS dokusu ödemlidir.

GLİOBLASTOMA MULTİFORME:

Glioblastoma multiforme(GBM) çok az farklılaşmış neoplastik astrositlerden oluşan en habis astrositik tümördür.Yetişkinlerde görülen bu tümör daha çok serebral hemisferde yerleşir.

Glioblastoma diffüz astrositom veya anaplastik astrositomdan gelişebilir(sekonder gliom) , ancak kısa klinik öyküsü olan hızla büyüyen tümör daha sık görülür (primer glioblastom). GBM en sık görülen beyin tümörüdür. Kafa içi tümörlerin %12-13,5'i ve astrositomların %50-60'ını oluştur. Yetişkin hayatta herhangi bir yaşta karşımıza çıkmasına rağmen en sık 45-70 yaş aralığında izlenir.Erkeklerde daha sık izlenme eğilimindedir.Dev hücreli GBM ve gliosarkom olmak üzere farklı varyantları vardır.Anaplastik astrositoma, glioblastoma multiforme, karışık gliomayı içeren yüksek gradeli astrositomalar 50 yaş ve üzerinde siktir. Genellikle supratentoryal yerleşim gösterirler. Derin invazyon yapma eğilimindedirler ve kritik bölgelere uzanım gösterirler(41)

Yüksek gradeli astrositomalarda, cerrahi ve radyoterapi ile 5 yıllık sağkalım % 10-20'den az, anaplastik astrositomalarda ortalama 27 ay; yüksek gradeli astrositomaların % 50'sinden fazlasını temsil eden glioblastome multiformeli olgularda ise, 2 yıllık sağkalım % 5'den az ortalama 8 ay civarındadır (3 , 4).

Astrositlerden gelişen bu tümörler, merkezi sinir sistemindeki yerleşimine, yaş ve cinsiyete bağlı dağılımına, büyüme potansiyeline, invazivliğine, morfolojik özelliğine, ilerleme eğilimine ve klinik seyrine göre değişiklik gösteren geniş bir neoplazi grubunu içine alır. Astrositik tümörler, klinik ve patolojik özelliklerine göre farklı gruplara ayrılırlar (Aşağıdaki tabloda astrositomların, WHO (Dünya Sağlık Örgütü) ve St. Anne/Mayo sistemlerine göre derecelendirilmesi gösterilmektedir. Derecelendirmede tümörün mikroskopik görüntüsü esas olarak alınır (17).

Şema 6 :Astrositomların derecelendirilmesi

WHO adlandırılması	WHO derecesi (grade)	St. Anne/Mayo derecesi	St.Anne/Mayo kriterleri
Pilositik astrositom	I	Dahil edilmemekte	- -
Diffüz Astrositom	II	1 2	Yeterli kriter yok Tek kriter: genellikle nükleer atipi
Anaplastik (habis) astrositom	III	3	İki kriter: genellikle nükleer atipi ve mitoz
Glioblastoma	IV	4	Üç veya dört kriter: diğer iki kritere ek olarak endotelial proliferasyon ve/veya nekroz

(Kleiheus P, Cavenee WK)

KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR:

GBM hastasında klinik belirtiler, doğrudan tümörün bulunduğu topoğrafik alana bağlıdır. Genel olarak, tümör dokusunun volümetrik miktarına bağlı olarak artmış intrakranyal basınç söz konusudur ve buna bağlı belirti ve bulgular görülür. Baş ağrısı, uykuya meyil, ense sertliği, 3. ve 6. kranyal sinir tutulumu, intrakranyal basınç artışına bağlı olarak görülen belirti ve bulgulardır. Ventriküler sistemin tutulumu nadir olduğu için, hidrosefali belirti ve bulguları GBM olgularında genellikle görülmez. Epileptik nöbet, tümör lokalizasyonuna bağlı olarak, olguların yaklaşık % 30'unda görülürken, sıklıkla temporal lobu veya frontoparyetal bölgeyi tutan lezyonlarla ilişkilidir. Kuvvet kaybı ve duyu kaybı genelde frontoparyetal ve talamik bölgeleri tutan lezyonlarda görülürken; hafıza kaybı, kişilik değişikliği, düşünce ve muhakeme bozukluğu, bir veya her iki frontal lobu birden etkileyen GBM olgularında görülmektedir. Organik mental sendromla açığa çıkan yaşlı hastalarda ise genelde korpus kallosum tutulumu söz konusudur ve bu hastalarda prognoz belirgin olarak kötüdür. Görme bozuklukları genelde az rastlanan bulgulardır. GBM'in klasik triadı olan baş ağrısı, nöbet ve hemiparezi hastaların yarısından daha azında birlikte ortaya çıkmaktadır.(42)

GBM'İN BEYİN İÇİ YERLEŞİMİ:

GBM, genel olarak serebral hemisferlerin beyaz cevherinin derinliklerinde ortaya çıkar. Topoğrafik dağılım göz önüne alındığında, frontal ve temporal loblar, GBM'in en sık olarak ortaya çıktığı bölgeler olmakla birlikte olguların 30%'undan fazlasında, tümöral lezyon santral paryetal bölgeyi de içine almaktadır; tümör talamusa ve/veya bazal gangliaya kadar uzanırsa cerrahi rezeksiyon zorlaşır ve birden fazla fonksiyonel beyin alanı cerrahi girişimden zarar görebilir.(42).

Literatürde, serebellar lokalizasyonlu GBM sayısı 50'nin altındadır ve bunların bir kısmının daha önceden aynı lokalizasyonda teshis edilmiş olan düşük dereceli astrositomların dejenerasyonuna bağlı olarak ortaya çıktığı rapor edilmiştir .Bununla birlikte, de novo olarak ortaya çıkan pek çok serebellar GBM olgusu da gözlemlenmiştir.(43) .

Sonuç olarak, GBM vakalarının %90'i serebral beyaz cevherde ortaya çıkarken sadece % 10'u gri-beyaz cevher kesişiminde yer alan bir odak (epicenter) içeren kortikal bir lezyon olarak görülmektedir.Bu şekilde serebral metatazları taklit edebilirler.(44 , 45 , 46)

PROGNOSTİK FAKTÖRLER VE SAĞKALIM SÜRESİ:

Literatürde, genç yaş, yüksek Karnofsky Performans Skalası (KPS), cerrahi rezeksiyon miktarı, primer histopatoloji ve ameliyat sonrası radyoterapi, GBM olgularında pozitif prognostik faktörler olarak rapor edilmiştir.

Young ve Saleman, yaşı önemli prognostik faktör olarak kabul ederken, Ammirati ve arkadaşları, KPS'nin 70'den fazla olmasının ve geniş cerrahi rezeksiyonu prognozu olumlu olarak etkileyen kriterler olarak belirtmişlerdir. Harsh ve arkadaşları ise yaşı ve KPS skorunun yaşam süresini değiştirmediğini sadece hayat kalitesini arttıran faktörler olduğunu iddia etmişlerdir.(47, 48, 49, 50)

Pinsker ve Guyotat'ın yakın zamanda yapılan çalışmalarında ise, tümör nüksü sırasındaki KPS'nin prognozu etkilediği iddia edilmiştir. Barker ve arkadaşlarının geniş serisinde ise, nüks sonrası yapılan ikinci cerrahi rezeksiyonun ortalama yaşam süresini arttırmadığı sadece kaliteli yaşam süresini anlamlı olarak arttırdığı öne sürülmüştür.(51)

Bununla birlikte, teşhise kadar görülen epileptik nöbet süresinin uzunluğunun pozitif bir prognostik faktör olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur; daha düşük dereceli bir astrositomun malign dejenerasyon süresince bu nöbet aktivitesinin olduğu düşünülmüştür . Ayrıca, daha önceki çalışmalarda teshis öncesi 18 aydan fazla süren nöbet aktivitesinin ve 6 aydan fazla süren diğer belirtilerin iyi prognostik kriterleri olduğu bildirilmiştir (52, 53) .

Literatürde, GBM olgularında ortalama yaşam süresi 45-71 hafta arasındayken, ilk cerrahi rezeksiyon sonrası tümör nüksüne kadar geçen zaman ise 12-36 hafta arasında değişmektedir. GBM olguların hemen hepsinde nüks kaçınılmazdır, nüks sonrası yaşam süresi 8-32 hafta arasında değişmektedir ve GBM'de 2 yıllık sağkalım oranı % 20'yi geçmezken, beş yıllık sağkalım oranı % 10'nun altındadır(51 ,54 , 55)

Bir çalışmada altı prognostik faktör rapor edilmiştir. İyi prognostik faktör olanlar; genç yaş, nöbet varlığı, kranial sinir defisit varlığıdır. Kötü prognostik faktörler ise; düşük performans durumu, cerrahinin sadece biyopsi ile sınırlı tutulması ve tümörün paryetal bölgede olmasıdır (56).

Başka bir çalışmaya göre; performans durumu, yaş ve radyoterapi sırasındaki kullanılan steroid dozu en önemli prognostik faktördür. Glioblastoma multiforme prognozu kötü bir hastalıktır. Ancak hastaları çeşitli prognostik faktörlere göre gruplandırmak faydalı olabilir. Ayrıca 495 hasta verilerine dayalı yapılan multivaryant bir analizde performans durumu, deksametazon bağımlılığı, yaş grubu, cerrahi ve davranış değişiklikleri prognostik ölçü olarak bulunmuştur(57 ,58).

Bir çalışmada subtotal ve parsiyel rezeksiyonlu hastalarda 5 yıllık sağkalım yokken, total rezeke edilmiş hastalar için 5 yıllık sağkalım %30 olarak bulunmuştur(59).

Habis gliom hastalarının çeşitli katogorilere göre sınıflanması

Derece	Hasta özellikleri	Median sağkalım
1-2	Anaplastik astrositom Yaş≤50, normal mental statü Veya yaş>50, KPS>70, semptom>3ay	40-60ay
3-4	Anaplastik astrositom Yaş≤50, anormal mental statü Yaş>50, semptom< 3ay Glioblastom Yaş<50 Yaş>50, KPS≥70 Glioblastom Yaş>50, KPS<70 Anormal mental statü	11 -18ay 5-9ay

GLİOBLASTOMA MULTİFORME OLUŞUMUNDA AİLE GEÇMİŞİ, GENETİK VE ÇEVRESEL FAKTÖRLER- ONKOGENEZ:

GBM, genelde sporadik olarak ortaya çıkan, herhangi bir ailesel yatkınlık veya çevresel risk faktörüyle doğrudan ilişkilendirilemeyen beyin ırları olarak görölmektedir. Bununla birlikte, Ailesel Kanser Sendromu'nda (Cancer Family Syndrome) meme kanseri, yumusak doku sarkomları ve lösemilerle birlikte malign glial ırların insidansında da artış tespit edilmiştir. 17. kromozomda bulunan p53 tümör supresor genindeki mutasyonun, dominant alleltip olabileceğı ve bunun GBM oluşumunda önemli bir faktör olduğı öne sürölmüştür. GBM olgularının çoğunun de novo olarak 6. ve 7. dekatta ortaya çıktığı bilinmekle birlikte, bir kısım GBM olgusunun da düşük dereceli glial ırların zaman içindeki malign evrimi sonucu oluştuğı kabul edilmektedir ve bu şekilde genelde daha genç popülasyonda ortaya çıkan GBM olguları sekonder GBM'ler olarak adlandırılmaktadır. Özellikle 17. ve 10. kromozomda bulunan tümör supresor genlerinin kaybı veya onkogenlerin aktivasyonlarıyla oluşan genetik mutasyonlar zaman içerisinde düşük dereceli bir astrositomdan GBM oluşumuna neden olmaktadır (42,60,61) .

Onkogenlerin normalden fazla üretilmesinin GBM vakalarında yaşam süresiyle ters orantılı olduğı gösterilmiştir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, primer ve sekonder GBM'lerdeki genetik değışikliklerin aynı olmadığı gösterilmiştir; düşük dereceli astrositomlardan oluşan sekonder GBM'lerde, sık olarak p53 mutasyonu görülürken, 10. kromozomun kısa ayağında bulunan (kr 10q23) ve bir tümör supresor geni olan PTEN'in (Phosphatase/Tensin Homolog) eksikliğine daha az rastlanmıştır. Bununla birlikte, primer GBM olgularında, PTEN geni mutasyonu ve 7. kromozomda bulunan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü Geninin (EGFR) normalden fazla üretimine sıklıkla rastlanmaktadır. Primer GBM'ler de, hücre siklusu düzenleyici genlerinde de (özellikle p16 ve cyclin D) kayıpların olma sıklığı daha fazladır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, tek bir lokusdaki genetik mutasyonun değil; birden fazla genetik değışikliğın GBM oluşumunda etkili olduğı gösterilmiştir (42 , 62 ,63 ,64 ,65).

Ayrıca, GBM'in , ailesel kanser sendromuyla ilişkisi dışında, genetik olarak doğrudan aktarılan bir kalıtsal geçişe sahip olmadığı kesin olarak bilinmektedir. Petrokimyasal maddelerin ve çocukluk çağında maruz kalınan radyasyonun genel olarak, beyin uru oluşumuyla ilişkisi rapor edilmiş olsa da insanlarda, GBM oluşumunda etkisi olan çevresel bir faktör bilinmemektedir.(42)

SEMA 7 : GBM oluşumunda ilişkili Genetik Değişiklikler

<u>Kromozom</u>	<u>Artma (+) veya kayıp (-)</u>	<u>Aday gen</u>
6	-	
7	+	EGFR
9	-	CDKN2A/p16,CDKN2B/P15,ARF
10	-	PTEN, DMBT1, LG11, Mxil, h-neu
12	+	CDK4, SAS,MDM2, GL1,GAS41
13	-	Rb
17	-	p53
19	+	
22	-	NF2
Y	-	

Kisaltmalar: EGFR, epidermal büyüme faktörü reseptörü; CDKN2A/p16, siklin bağımlı kinaz inhibitörü 2A; CDKN2B/p15, siklin bağımlı kinaz inhibitörü 2B; ARF, CDKN2A/P16 ekzonunu tarafından kodlanan tümör süpresör; PTEN, fosfataz/tensin homologu; DMBT1, malign beyin tümörlerindeki eksik gen (Deleted in Malignant Brain Tumors 1); LGII, Lösinden zengin gen-Gliom İnaktif I; Mxil, Max interactor 1; h-neu, Drosophila noron geninin insan homologu; CDK4, siklin bağımlı kinaz 4; SAS, sarkom amplifiye dizisi; MDM2, murine double minute 2; GLI, glioblastom amplifiye geni; GAS4I, gliom amplifiye dizisi 41; Rb, retinoblastom geni; p53, 53-kilodalton tümör supresorproteini; NF2, norofibromatosis 2 geni.

GBM'İN HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ VE TANI:

GBM adlandırması tümör dokusunun ışık mikroskopunda standart Hemotoksilen ve Eosin (H&E) boyaması altında görülen hücre morfolojisi ve doku yapısındaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Tümör dokusu içindeki hücrelerin büyük çoğunluğu, küçük koyu nükleuslar ve az miktarda pembe görünümlü sitosol içermektedirler; Bununla birlikte, hücreler değişik şekillerde ve büyüklüklerde olabilirler ki bu da multiforme terimini açıklamaktadır. Mitotik elemanlar genelde mevcuttur ve bazen çekirdeklerin tümör merkezindeki nekroz alanı çevresinde yalancı dizilimi (pseudopalisading) gibi ikincil yapılar gözlenebilir. Ayrıca, endotelyal hiperplazi ve hücreler arası nekroz, GBM' de görülen karakteristik bulgulardır ve GBM tanısında anlamlıdır. Glial Fibriller Asidik Protein (GFAP) ve S100 proteinini tümör dokusu içinde tespit eden immunohistokimyasal yöntemler tanıda yardımcı olsalar da, bir hücre içi orta filamanı olan GFAP, GBM gibi yüksek derecede andiferansiye tümörlerde tespit edilmeyebilir. Nükleolar düzenleyici bölgeleri (NORs), tespit eden ve en yeni boyama tekniklerinden biri olan gümüş boyama ile (AgNOR), formalinle tespit edilmiş veya parafin emdirilmiş kesitlerde, hücre çekirdeği içindeki ribosomal DNA belirlenebilmektedir ve aktif transkripsiyon ve dolayısıyla tümör proliferasyonu hakkında bilgi edinilebilmektedir. Bunun ötesinde, hücre proliferasyonu ile ilişkili olan ve bir çekirdek proteini olan Ki-67 antijeni, hücre döngüsünün GO fazı dışında bütün bölümlerinde tespit edilebilmekte ve işaretleme indeksi (Labelling Index, LI) hesaplanıp, ilgili tümörün histolojik derecesi hakkında bilgi sahibi olunmaktadır. Ayrıca, büyüme fraksiyonunun hesaplanmasında, altın standart; bir timidin analogu olan bromodeoksiuridin'in (BUDR) hastaya ameliyat öncesi enjeksiyonu ve daha sonra ilgili tümör biyopsi dokusunda BUDR'yi tespit eden monoklonal bir antikor kullanılması yöntemidir. Ki-67 metoduyla hesaplanan işaretleme indeksi, BUDR yöntemiyle hesaplanan indeksten genelde yüksek çıkmaktadır; bu durumun nedeni olarak da ikinci tekniğin, hücre döngüsünün sadece sentez fazına sınırlandırılmış olması düşünülmektedir. Sonuç olarak, in vitro BUDR boyama tekniğiyle elde edilen indeks, GBM olgularının prognozunu göstermede önemlidir, %4'un altındaki değerler iyi prognoz göstergesi kabul edilmektedir. Ki-67 veya AgNOR tekniğiyle elde edilen sonuçlar da, prognoz hakkında benzer yararlı sonuçlar versede, pek çok GBM serisinde, Ki-67 tekniğinin prognostik değerinin olmadığı gösterilmiştir.(66 ,67 ,68 ,69)

Radyoloji

Erişkin bir insanda, hemisferik ak maddede tek bir halkasal kontrast tutan lezyon aksi ispatlanıncaya kadar malign astrositer bir tümör olarak ele alınmalıdır.

Malign astrositomalar değişken radyografik görüntüme sahiptirler. Bilgisayarlı tomografide hipodens veya izodens görülürler. Kontrast tutulumu değişkendir. Santralde nekroz alanını gösteren hipodens bir alan ve etrafında kalın kontrast tutan bir alan gözlenir. Etrafında geniş bir ödem alanı ile çevrilidir. AA ve GBM olgularında genellikle tümörün kendi çapı kadar ödem bulunur.

Manyetik rezonans incelemede ise T1 ağırlıklı kesitlerde karakteristik olarak düşük sinyal intensitesi T2 ağırlıklı kesitlerde ise yüksek sinyal intensitesi gözlenir. Kalsifikasyon, eğer düşük grade bir astrositer tümörden gelişmemişse beklenmedik bir bulgudur. Tümör dokusu derin ak maddededir. Ak madde içerisinde infiltrasyon yapmaya ve sıklıkla korpus kallozumu kullanarak karşı hemisfere yayılım göstermeye yatkınlık gösterir. Uniform veya halkasal tarzda kontrast tutulumu saptanır. GBM'lerin %10'u, AA'ların ise % 20-30 kadarında kontrast tutulumu gözlenmeyebilir. Hemoraji GBM'lerde gözlenebilir.

Glioblastomalar radyolojik olarak bilgisayarlı tomografide çevresinde geniş ödem alanı bulunan hipodens lezyon şeklinde görünürler. Kontrast madde verildikten sonra kontrast maddeyi halka tarzında ve düzensiz şekilde tutarlar, çevresinde ödem ve kitle içinde nekrotik alanlar bulunur. Bu görüntüleriyle üç farklı dansite bölgesi gösterirler. Dıştaki hipodens alan ödem bölgesini, ortadaki hiperdens alan (kontrastı halka tarzda tutan) tümör bölgesini ve iç kısımdaki hipodens alan tümör nekroz bölgesini temsil eder (70).

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) tetkikleri, GBM tanısında önemli olan nöroradyolojik incelemelerdir. Homojen veya daha karakteristik olarak lezyon çevresinde halka şeklindeki kontrast madde tutulumu, tanıda anlamlıdır. Bununla birlikte, lezyon çevresinde belirgin peritümöral ödem ve tümör dokusunun merkezindeki nekrozla uyumlu hipointens alanlar GBM için karakteristik bulgulardır (71).

Günümüzde beyin tümörlerinin tanısı, evrelendirilmesi ve tedavi sonrası izlem açısından en değerli radyolojik görüntüleme yöntemi kontrastlı manyetik rezonans (MR) görüntülemesidir. Bu tanı yöntemi beyinin anatomik detayı ve patolojik süreçlerde kan-beyin bariyerinin yıkıldığı bölgelerin saptanmasında değerli bilgiler verirken; tümörün tipi ve evresinin belirlenmesi konusunda çoğu zaman efektif değildir. Cerrahi sonrası gelişen rekürrenslerde kontrast tutan lezyonun radyasyon nekrozundan ayrılması sorunu sık karşılaşılan bir sorundur. MR ve BT bu ayırmada yetersiz kalabilir. Bu durumda MR spektroskopisi bu ayırımın yapılmasında kolin seviyesinin radyoterapi sonrası artması dolayısı

ile kullanılabilir . Ayrıca, nüks GBM olgularını, radyasyona bağlı nekrozdan ayırmak için Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) kullanılmaktadır. Şu anda, GBM tanısında kullanılan güvenilir bir kan testi mevcut değildir; tümör hücreleri, Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) yollarını invaze etmedikçe BOS'da malign hücre ve protein miktarında artış görülmesi çok nadirdir (71, 72 ,73,104).

Tümör kapsamı hakkında Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Magnetik Rezonans immunoassay (MRI), önemli bilgi verir. Halperin T2 ağırlıklı MRI da görülen anormal bölgenin BT de görünenden büyük olabileceğine dikkat çekmiştir. Onlar otopsi çalışmalarında BT de kontrast tutan bölgenin 2cm den daha ötesinde hastaların önemli bir bölümünde tümör olduğunu rapor etmişlerdir (74).

Kelly ve arkadaşları da tümörden uzaktaki normal beyin spesmenlerinde biyopsi ile tümör saptamışlardır. Tüm bunlar lokalize glioblastoma multiforme kavramını anlamsızlaştırmaktadır (75).

GBM'DE MEVCUT TEDAVİ SEÇENEKLERİ:

GBM'de halen geçerli standart tedavi; hastanın yaşı, KPS'u ve tümör yerleşimi göz önüne alınarak yapılan geniş cerrahi rezeksiyon ve sonrasında fraksiyone olarak uygulanan 55-60 Gray konvansiyonel radyoterapidir. 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 (23).

Bunlara ek olarak, temelde nitrozure grubu kemoterapotik ajanlar da tedaviye eklenebilmektedir. Kemoterapinin, sağ kalım süresi üzerinde 3-6 ay arasında etkisi olduğunu iddia eden çalışmalar olsa da kemoterapinin yaşam süresine etkisi açısından bir uzlaşma mevcut değildir. Son yıllarda gen tedavisi, immünoterapi, kök hücre tedavisi, biyolojik tedavi ve brakiterapi gibi alternatif yöntemler denenmekteyse de GBM'de tam remisyon sağlayacak bir tedavi yöntemi henüz mevcut değildir. Cerrahi rezeksiyonda temel amaç, mümkün olan en az yapısal ve fonksiyonel kayıpla olabildiğince çok tümör dokusunun çıkarılmasıdır ve literatürde, cerrahi rezeksiyon miktarı ile sağkalım süresi arasındaki ilişkiyi gösteren seriler mevcuttur. (42 ,76)

Cerrahi rezeksiyon ile sağlanan mekanik sitoredüksiyon, tümör dokusunda hızlı bir şekilde 2-log oranında bir hücre azalmasına, dirençli tümör hücrelerinin ortadan kalkmasına ve böylece ek tedavi yöntemlerinin etkisinin artmasına katkıda bulunur. Bu cerrahi dekompresyon, aynı zamanda intrakranyal basıncın düşmesini ve nörolojik fonksiyonların iyileşmesini de sağlar. Cerrahi rezeksiyonun, cerrahi sonrasında yapılacak olan radyoterapiyi, kemoterapiyi, immünoterapiyi, brakiterapi ve hipertermi yöntemlerini olumlu olarak etkilediği ve başarı şanslarını arttırdığı bilinmektedir (42).

1970'lerden başlayarak GBM tedavisinde kemoterapotik ajanlar kullanılmaya başlanmıştır. Nitrozüre grubu alkilleyici ilaçlar, malign gliomların tedavisinde kullanılan en eski ajanlardır. BCNU (lomustin) en eski ve halen en etkili olan kemoterapotiktir, tedaviye cevap oranı % 40 civarındadır. Daha sonraki dönemlerde, BCNU'ya ek olarak oral olarak da verilebilen CCNU ve Prokarbazin de tedavi protokollerine eklenmiştir fakat BCNU kadar etkili olamamışlardır. Literatürde, BCNU tedavisinin genel olarak yaşam süresini istatistiksel anlamli olarak uzatamadığı yönündeki çalışmalar ağırlıkta olsa da Salcman ve arkadaşlarının 1994'de yayınladığı çalışmada nitrozüre kemoterapisinin, uzun süreli sağkalan hastalarda orta derecede etkili olduğu gösterilmiştir. BCNU, radyoterapi sonrası tümör kitlesinde azalma olan veya değişmeyen ve genelde yaşı 50'nin altında olan hastalarda etkili olan bir kemoterapotik ajandır. Son yıllarda, ikinci kuşak alkilleyici ajan olan temozolamid, GBM ve anaplastik astrositomların medikal tedavisinde denenmeye başlamış ve BCNU kadar etkili olduğu görülmüştür; ve son dönemde radyoterapi sonrası standart tedavi protokollerinin içine girmiştir. (42, 77, 78)

Çok merkezli bir çalışmada, reküren glioblastoma multiforme tanılı 525 hastada temozolamide kullanılmış; 6 ay progresyonsuz sağkalım % 46 hastada elde edilmiş ve 12 aylık takipte %24 sağkalım sonucu görülmüştür (79).

Başka bir çalışmada anaplastik oligodendroglioma ve anaplastik astrositomada nüks sonrası, ortalama sağkalım, MRI ile objektif değerlendirilerek hastaların % 35'inde kanıtlanmış ve 13,6 ay olarak bildirilmiştir (80).

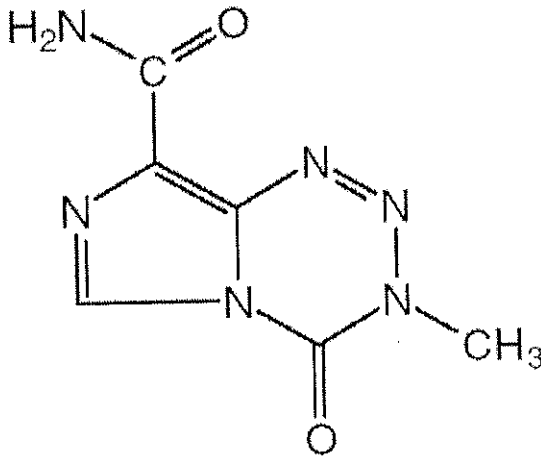
Temozolamide(Temodal)

Temozolomid, antitümör aktiviteye sahip bir imidazotetrazin alkilleyici ajandır. Fizyolojik pH'da hızlı bir kimyasal dönüşüm göstererek aktif bileşen olan monometil triazenoimidazol karboksamide (MTIK) dönüştür.

Erişkin hastalarda oral yoldan uygulandıktan sonra temozolomid hızla emilmekte ve dozdan sonra 20 dakika gibi kısa bir sürede doruk yoğunluklara erişmektedir (ortalama süre 0.5 ile 1.5 saat). Plazma yarılanma ömrü yaklaşık 1.8 saattir. Plazma yoğunlukları doza-bağımlı bir tarzda artmaktadır. Plazma klerensi, dağılım hacmi ve yarı-ömür dozdan bağımsızdır. Temozolomid proteine düşük oranda bağlanır (% 10-% 20) ve proteine yüksek oranda bağlanan ajanlarla etkileşmesi beklenmez.(81) .

Temozolomid (Temodal, Temodar; Schering-Plough, Kenilworth, NJ), nükseden gliomalarda etkinlik göstermiş olan yeni bir alkilizan ajandır. Temozolomid, oral uygulamadan sonra hızla emilir ve neredeyse %100'lük bir biyoyararlanım gösterir. Ajan, kan-beyin bariyerini kolayca geçer, ve bildirilen yaklaşık %30-40'lık bir plazma-BOS oranıyla, MSS'de etkili konsantrasyonlara ulaşır (82) .

Temodal'ın farmokolojik biçimi

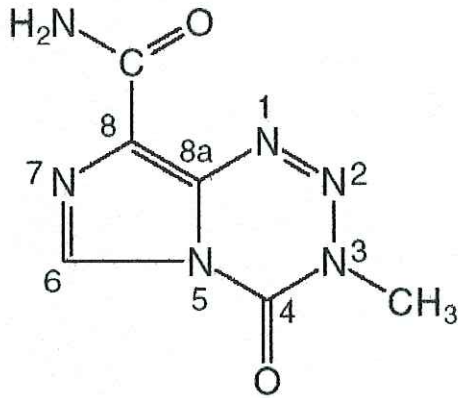


Vücuda girdiğinde etkisizdir. Etkili olabilmesi için aktif metabolitine dönmesi gerekmektedir.Etkisini gösterebilmesi için MTIC (monometil triazenoimidazol karboksamid) dönüşmesi gerekir. Karaciğerde metabolize olması gerekmez ; PH 7'de spontan olarak dönüşüm olur.

Alışlagelmiş, onaylı kullanım şekli: Her 28 günlük tedavi döngüsünün 5 günü boyunca, her metrekarre vücut alanı için günlük 150-200 mg'dır.

Yan etki olarak en sık kusma izlenmektedir. Doz kısıtlayıcı ve en korkulan yan etki ise myelosupresif etkisidir.

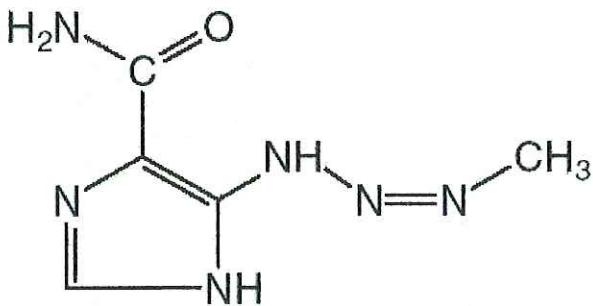
Temozolomide



pH > 7
ise

+ H₂O
-CO₂

MTIC



ÇALIŞMANIN GEREKÇESİ

Glioblastoma en yaygın ve en malign primer beyin tümörüdür .En agresif glioma olan glioblastoma multiforme hastalarında sıklıkla tanıyı izleyen ilk yıl içerisinde hastalıkta progresyon ve ölüm gözlenir.Cerrahi rezeksiyondan sonra median sağkalım süresi yaklaşık 20 haftadır; bu süre ek radyoterapi uygulanırsa 36 haftaya çıkabilir.Primer beyin tümörleri özellikle yaşa bağlantılı olup 100.000'de 0,2-0,5 arasında ve 45 yaş üzerinde 1,7 izlenmektedir. 25 yas altında astrositomların %67'si posterior fossada izlenmesine karşın 25 yaş yukarı hastalarda %90 supratentorialdir.Bütün primer beyin tümörlerinin yarısına yakını glioblastoma veya anaplastik astrositoma oluşturur.Erkek : Kadın oranı glioblastomada yaklaşık 1,6 ve astrositomada yaklaşık 1,5 izlenmektedir. .Tüm kanserlerin %1,4 ve tüm kanser ölümlerinin %2,4 'ünü oluşturur.Klinik olarak intrakranial tümörler histolojiden çok tutulan alanın fonksiyonu ön plandadır.GBM ve AA beyinde herhangi bir yerde olabileceği gibi buna bağlı klinik topoğrafik tutulum da değişkenlik gösterebilir. Genel olarak artmış ICP'ye bağlı baş ağrısı, uykuya eğilim , ense sertliği , III. ve IV. Kranial sinir tutulumu izlenebilir.Epileptik bir alan tutulursa hasta nöbet ile prezente olabilir.Bu tümörlerin başlangıç tedavisi için standart tedavi yöntemi cerrahi rezeksiyon ve postop radyoterapidir..Glioblastoma kemoterapiye daha dirençlidir. Araştırılan tedavi modalitelerinden biri temozolomid'dir. Alkilleyici ajanlar nonspesifik hücre siklusu üzerine etkili ilaçlardır.Bununla beraber bölünen hücrelere karşı daha aktiftirler. Temodal iyi SSS geçişi olan ve oral yararlanımı yüksek olan bir ilaçtır. İyi tolere edilir ve önceden tahmin edilebilen myelotoksik etkisi vardır.Temodal aktif olarak anaplastik astrositoma üzerine etkilidir ve ticari olarak AA üzerine geçerli bir preperattır.Temodal'in rekurren malign glioma üzerine etkili oral kemoterapik ajan olduğu da gösterilmiştir.Temodal yüksek grade'li gliomalara karşı kullanılan yeni bir ilaç olup prokarbazine ile karşılaştırıldığında ortalama tümör progresyonu 22 haftaya karşılık prokarbazine'de 13 hafta ve ilerleyici progresyonsuz dönem 6 ayda %22 iken prokarbazine'de %9 izlenmiştir (83,84 ,85 , 86 , 87 , 88 , 89 , 90)

Tüm bu primer yüksek grade'li glial tümör ve Temodal' ile ilgili temel bilgiler ışığı altında

;

.....Yüksek grade'li glial tümörlü hastalarda Temodal' kullanımı ile elde edilen biyoyaralanım ve klinik antitede bu tedavi modaliretesinin , hastanın yaşı, GCS skoru , Karnovsky skoru , radyolojik olarak tümörün büyüklüğü , yerleşim yeri gibi klinik parametreler kullanılarak sonuçların değerlendirilmesi amaç edinilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Vakıf Gureba Hastanesi Beyin Cerrahisi kliniğinde 2002 yılından itibaren opere olan ve histolojik , klinik , radyolojik olarak tanısı doğrulanmış 19 hastaya radyoterapi sonrası ‘Temodal’ tedavisi başlanmış ve bu veriler daha sonra geriye yönelik olarak analiz edilmiştir.

Sadece bir hastaya , bu hastanın ileri yaşı göz önüne alınarak ve ailesinin operasyon rızası göstermemesi nedeniyle , operasyon uygulanmamış ve radyolojik , klinik olarak GBM’i destekler veriler elde edilmesi nedeniyle aile bilgilendirilerek ve rızaları bu yönde alınarak tedavi başlanmıştır.

Tedavi algoritması olarak ; 28 günde bir 200mg/m²/gün başlangıç dozuyla , 5 gün boyunca günde bir kez oral uygulama yapılması planlanmıştır. Tedavi kabul edilemeyecek toksite ya da hastalık progresyonu gösterilene dek en az 8 ay devamı öngörülmüştür. Tedavi boyunca her siklus döneminde yeni doza başlamadan hastalar radyolojik olarak (BBT veya MRG ile) izlenmiş. , yan etkiye karşı hemogram ve tam kan biyokimyası ile kontrol edilmişlerdir.

Bütün hastalar postop dönemde Onkoloji Kliniğine refere edilmiş ve ‘Temodal’ tedavisi başlanması amacıyla önerimizi kabul eden bütün hastalara bu vesileyle öncelikle radyoterapi uygulanmıştır.

Hastalarda ‘Temodal’ ile ilgili bilinen en büyük yan etkisi myelosupresyon izlenmesi durumunda doz azaltımı, doz atlatılması ve gerekirse tedavinin sonlandırılması planlanmıştır. Nitekim bir hastamızda tedaviyi izlemde; hemogramında kan beyaz küre (lökosit) sayımının normal değer altında görülmesi nedeniyle doz kesilmiş izleyen siklus dönemindeki kontrolde normal değerlere ulaşması üzerine tedaviye devam edilmiştir.

Özellikle hastalarda myelosupresyon tespit edilirse en az 3 ay hemogram ile takibi öngörülmüştür. Hiçbir hastamızda myelosupresyon izlenmemiştir.

Hematolojik yan etkiler dışındaki en sık yan etki hafif orta derecede bulantı ve kusmadır.

Tüm bu çalışmanın istatistik sonuçları kısıtlı hasta sayısı nedeniyle tek kör olarak yapılmış ve bu sonuçlar anlamlandırılmak amacıyla daha önceden yapılan bir başka çalışmaya dayandırılarak elde edilen sonucun daha anlamlı olması hedeflenmiştir.

Yaptığımız referans incelemelerinde ‘Roger Stupp MD’ ve arkadaşlarının yaptığı :’ GLİOBLASTOMA İÇİN RADYOTERAPİ İLE EŞ ZAMANLI ADJUVAN TEMOZOLOMID’ çalışması karşılaştırma yapmak için seçilmiştir.

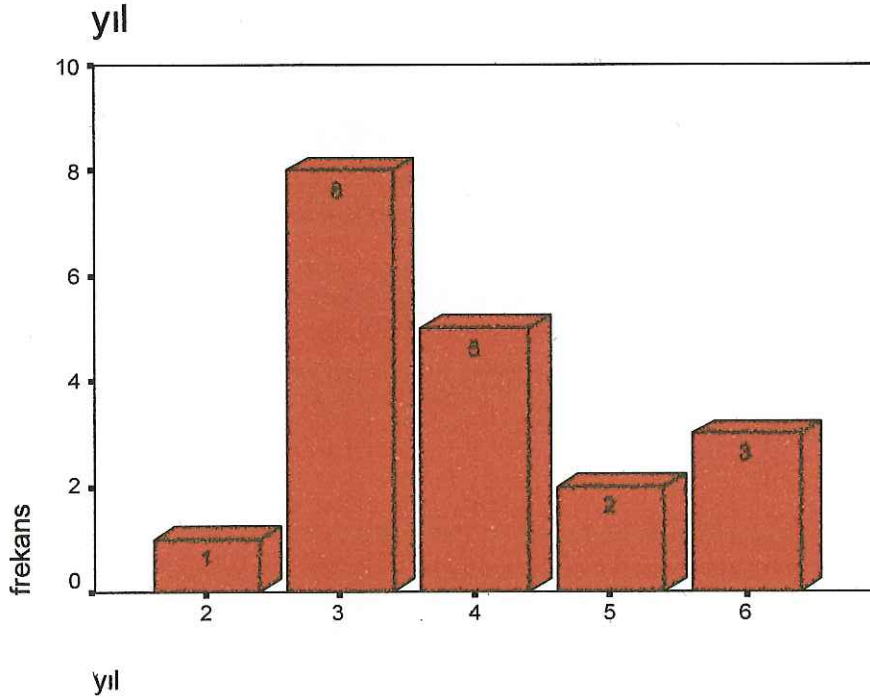
Söz konusu yayının uluslararası platformda hazırlanmış olmasına ilaveten, bize karşılaştırma sağlayabileceğimiz bir ‘radyoterapi’ grubu sağlamanın yanında ‘temodalozamid’ in kullanımının glioblastome multiforme ile sınırlı olması gibi kolaylaştırıcı nedenlerle seçilmesi uygun görülmüştür.

BULGULAR

Çalışmamıza katılan hastaların sonuçlarına göre istatistik bilgileri aşağıda verilmiştir: Hastalarımızın seneye göre dağılımını inceleyecek olursak; en az vaka izlenen 2002 yılında 1 hasta çalışmaya alındı(%5) .En çok vaka izlenen sene ise 2003 yılı 8 hasta (%40) olarak izlenmektedir. Bu istatistik verileri tablo 1 ve grafik 1’de detaylı olarak izlenmektedir.

Tablo 1 : Hastalarımızın seneye göre dağılımı izlenmektedir.

	sıklık	yüzde
2002	1	5,0
2003	8	40,0
2004	5	25,0
2005	2	10,0
2006	3	15,0
total	19	95,0

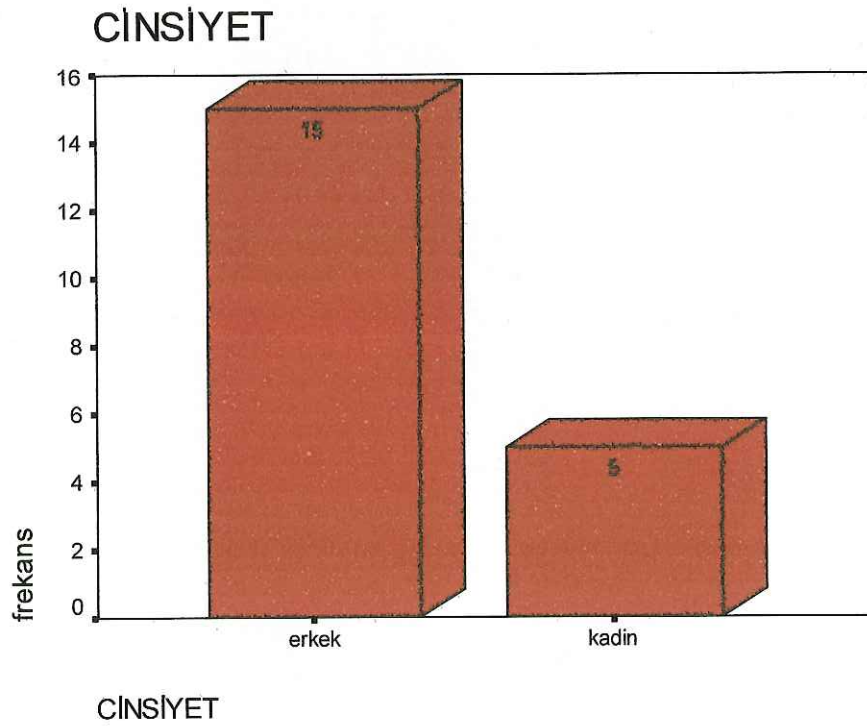


Grafik 1 : Seneye göre hasta sayısını işaret etmektedir

Demografik verilere baktığımızda ; hastalarda erkek hakimiyeti kendini belli etmektedir.Oran olarak %75'i erkek olarak izlenmekte olduğu tablo ve grafik 2'de belirtilmiştir.

Erkek	15	75
kadın	5	25
total	20	100

Tablo 2 : Hastaların cinse göre dağılımı

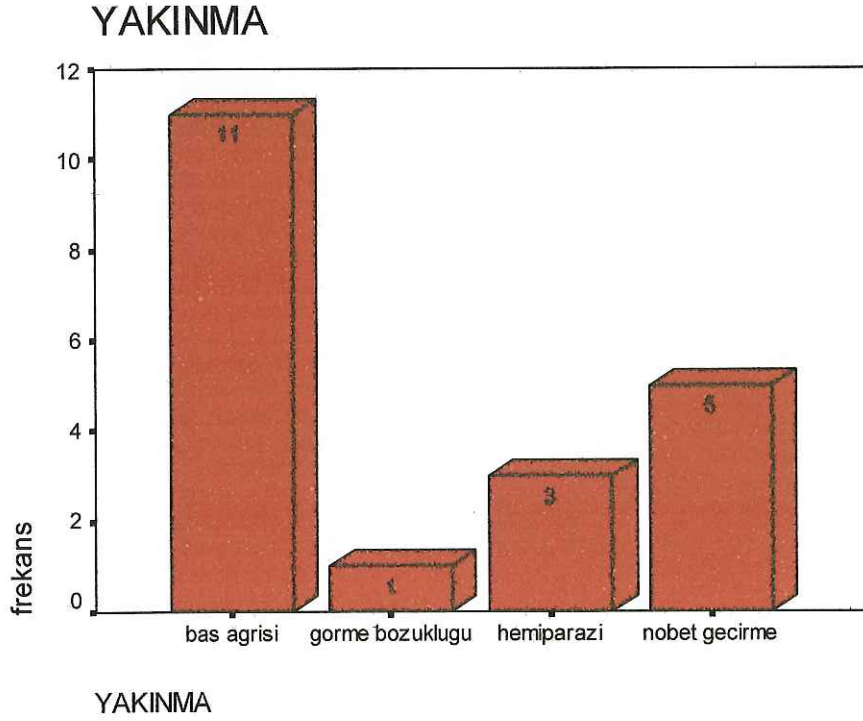


Grafik 2 : Hasta kadın / erkek oranı.

Kliniğimize başvuran hastaların başvuru sırasındaki yakınmaları göz önüne alındığında; En sık yakınma baş ağrısı ile ilk sırada olduğu izlenmektedir.Tablo ve grafik 3'de diğer şikayetleri de belirtilmiştir.

	sıklık	yüzde
Baş ağrısı	11	55
Görme bozukluğu	1	5
Hemiparezi	3	15
Nöbet geçirme	5	25
total	20	100

Tablo 3: Hasta başvuru sırasındaki yakınmalar

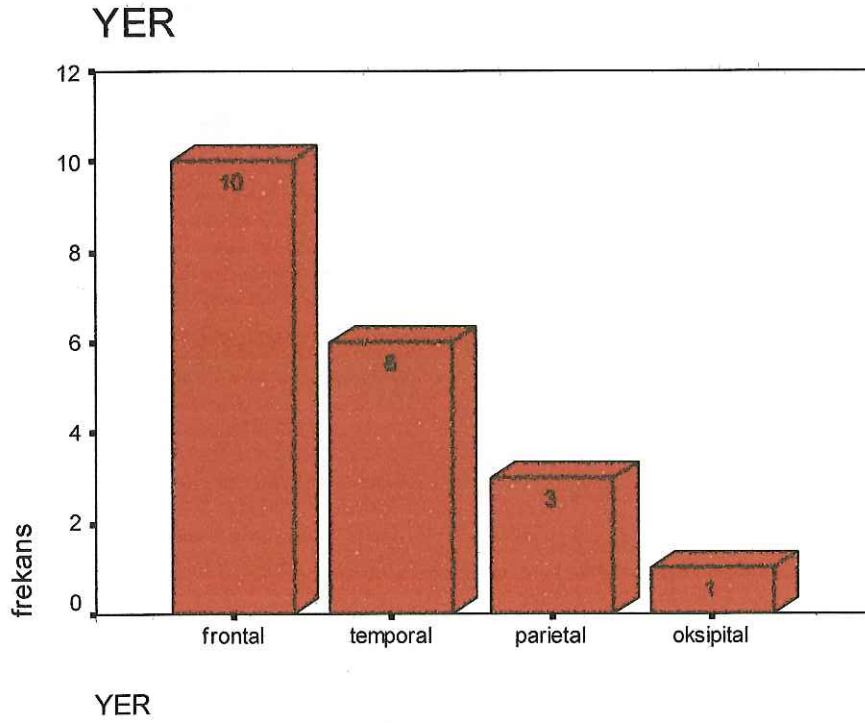


Grafik 3 : Başvuru yakınması

Hastalarımızda tümörün lokalizasyonu irdelendiğinde en sık olarak frontal yerleşim göze çarpmaktadır. Frontal yerleşim hastalarımızın yarısında izlenmektedir. Bu göze çarpan bulgularla ileren sayfalarda frontal yerleşim ve diğer bölgelere yerleşim arasında istatistiki fark olup olmadığını inceleme açısından yol gösterici olacaktır. Lokalizasyon tablo ve grafik 4’te belirtilmiştir.

	sıklık	yüzde
Frontal	10	50
Temporal	6	30
Parietal	3	15
Oksipital	1	5
total	20	100

Tablo 4 : Tümörün yerleşim yeri

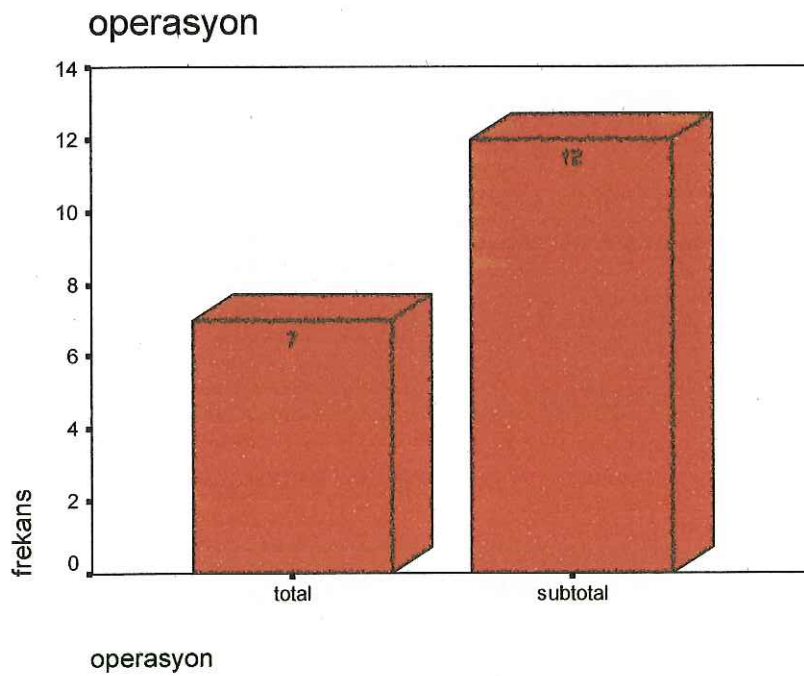


Grafik 4 : Yerleşim yerlerine göre tümör sınıflandırılması

Servisimizde söz konusu hastalara uygulanan cerrahi tedavi şekli karşılaştırıldığında ;Subtotal boşaltım ön planda izlenmiştir. Ortalama % 60 hasta subtotal boşaltılmıştır Literatür ve klasik bilgilerde tümör ile ilgili yapılan çalışmalarda kullanılan bir diğer parametre olan ‘Biopsi’ kliniğimizde hiçbir hastaya uygulanmamıştır. Bunun sebebi ; hastanemizde steorotaktik biopsi uygulanmaması ve bu nedenle her hastanın operasyona alınması ; operasyona alınan hastalarda da mümkün olduğunca nörolojik defisite ve mortalite yaratacak hususlara dikkat edilmek kaydıyla; tümörün olabilecek en maksimum şekilde çıkarılmaya çalışılması nedeniyledir. Tablo 5 ve grafik 5’de tedavi şekilleri gösterilmiştir.

Tablo 5 : Cerrahi girişim şekli

	sıklık	yüzde
Total boşaltım	7	35
Subtotal boşaltım	12	60
total	19	95

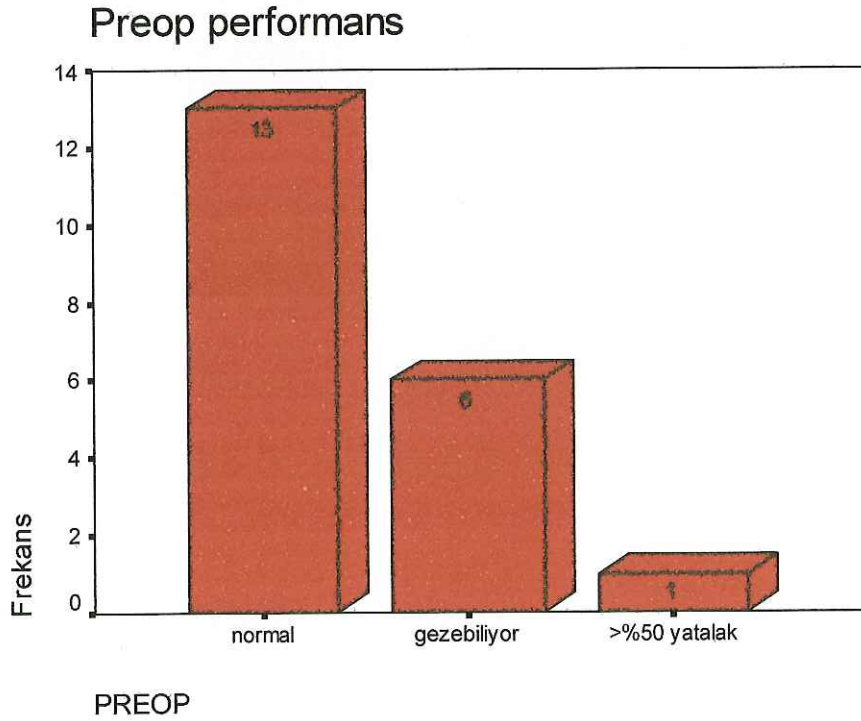


Grafik 5 : Cerrahi girişim şekli

Hastaneye başvurma sırasında hastalarımızın %65'i ayakta gezebilen ve kendi işlerini gören vaziyetteydiler.DSÖ performans sıkalasına göre bu hastalar 0 ve 1 derecedeydiler.Bu hastalar hastaneye başvuran hasta popölasyonu içerisinde toplam %95 oranı oluştumaktaydı.Çalışmamıza katılan hastalardan sadece biri yatalak durumda olup bu çalışmada 4. derecede bulunan bu hasta oranı %5 izlenmiştir.Tablo ve grafik 6'da bu durum izlenmektedir.

	sıklık	yüzde
Normal	13	65
Gezebiliyor	6	30
%50'den fazla yatalak	1	5
total	20	100

Tablo 6 : Hastaların preop performansları

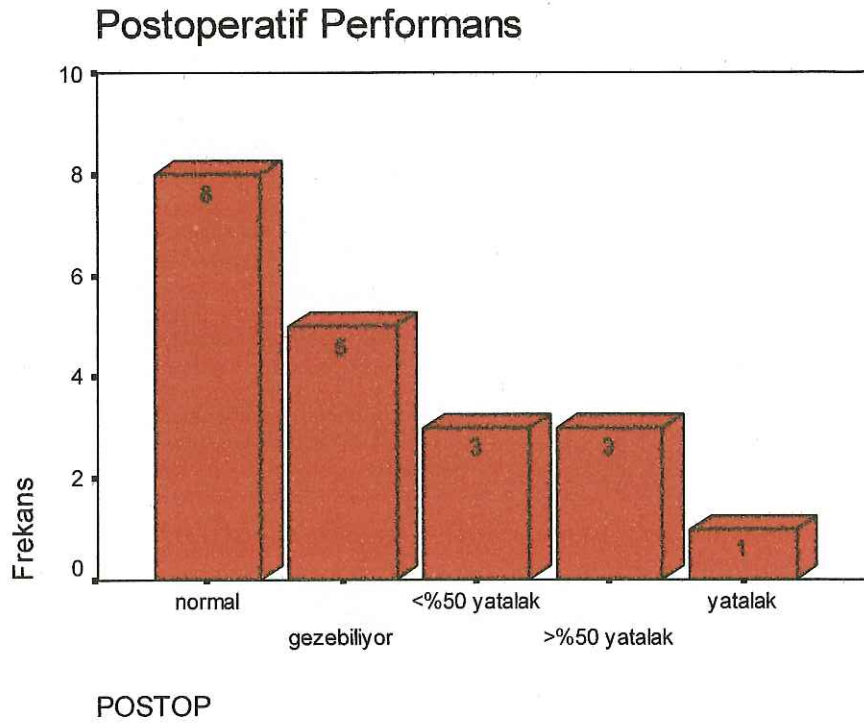


Grafik 6 : Preop performans

Bu hastaları opere ettikten hemen sonra postop performans incelemesine baktığımızda ;Hastalarımızın bizim cerrahi girişimimizden sonraki DSÖ Performans skalasına göre durumları ; 0 ve 1 . derecede hastalar %75 , 3. derecede yani zamanının <%50 'sini yatakta geçiren hastalar 3 kişi ile %15 ; 4 . derecede yine postop 3 hasta izlenmekte ve bu da %15 oranında izlenmektedir.Sadece bir hastamız postop dönemde ileri yatalak izlenmiştir bu da %5oranına tekabül etmektedir.Tablo 7 ve grafik 7'de postop performans durumu belirtilmiştir.

	Sıklık	yüzde
Normal	8	40
Gezebiliyor	5	25
<%50 YATALAK	3	15
>%50 yatalak	3	15
yatalak	1	5
total	20	100

Tablo 7: Hastaların postop performans durumu



Grafik 7 : Postop performans

Şema 8: Performans skalası

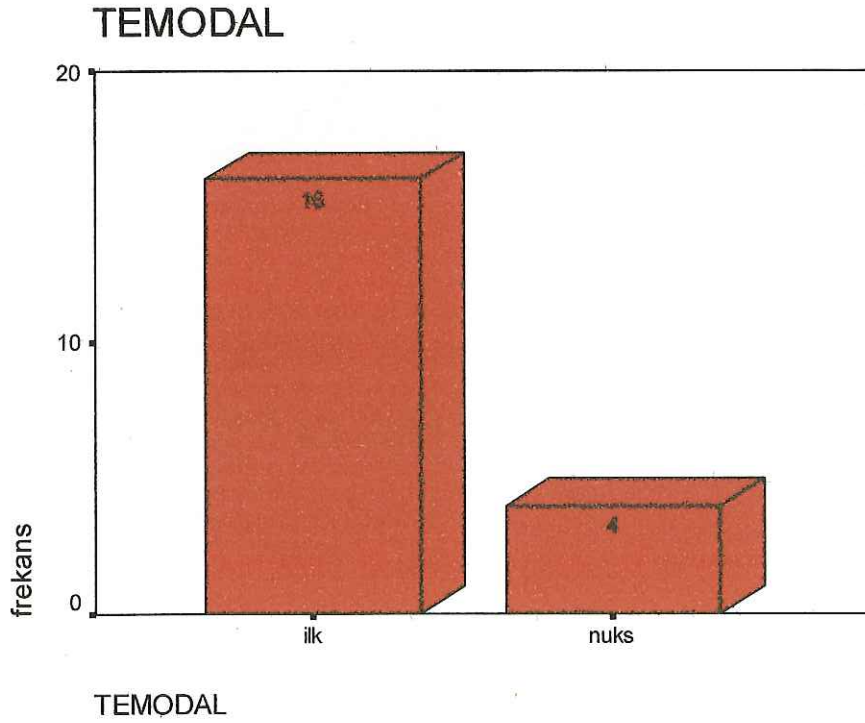
	Karnofsky		(DSÖ) ECOG		AJCC	
Fonksiyonel Durum	% Normal Durum	Aktivite Düzeyi	Derece	Aktivite Durumu	Derece	Aktivite
Normal aktivite yapabilir; özel bakım gerekmez	100	normal şikayet yok	0	normal aktivite	H0	normal aktivite
	90	Normal aktivitesini yapabilir; minör hastalık bulgu ve semptomları				
	80	Eforla normal aktivite; hastalığın bazı bulgu ve semptomları var	1	Semptomları var, fakat gezebiliyor	H1 ve	Semptomatik gezebiliyor, kendi kendine bakabiliyor
Çalışmıyor evde yaşayabiliyor kişisel ihtiyaçlarının çoğunu yapabiliyor ihtiyaç duyduğu yardım değişir	70	Kendine bakabiliyor; normal aktivitesini veya aktif iş yapamıyor				
	60	Nadiren yardıma ihtiyacı vardır, fakat ihtiyaçlarının çoğunu karşılayabiliyor	2	Zamanının %50'sini yatakta geçiriyor	H2	zamanının %50'sinde gezebiliyor; nadiren yardıma ihtiyaç duyuyor
	50	önemli ölçüde yardıma ve sık tıbbi bakıma ihtiyaç duyuyor				
Kendine bakamıyor Hastanede veya bir kurumda bakıma ihtiyacı var hastalık	40	Yatalak; özel bakım ve yardıma ihtiyacı var	3	Zamanının %50'sinden fazlasını yatakta geçiriyor	H3	Zamanının>% 50'sinde gezebiliyor bakıma ihtiyacı var
	30	şiddetli yatalak hastaneye yatırılmalıdır,fakat ölüm yakın değil			H4	Yatalak; Hastaneye yatırılmalı
	20	Çok hasta; hastaneye yatırılmalıdır	4	%100 yatalak		
	10	ölmek üzere				
	0	ölü				

ECOG:Eastern Cooperative Oncology Group, AJCC:American Joint Committee on Cancer. (Practical Oncology, 1 st ed. Comerón R (editor)Appleton& Lange, Stamford, CT, 1993'den Klinisyenin Referans El Kitabı. Çeviri editörü Pınar T, Ocak 2000 Ankara S:633-34)

Hastalarımızda ‘temodal ‘ isimli ilacı kullanım durumuna bakacak olursak ilk kez saptanan glioblastomlu olgular 16 hasta %80 oranında bu ilacı kullanmaya başlamıştır.Nüks ile gelerek bu ilacı kullanan hasta sayısı 4 olup çalışmamızda bu oran %20’ye tekabül etmektedir.

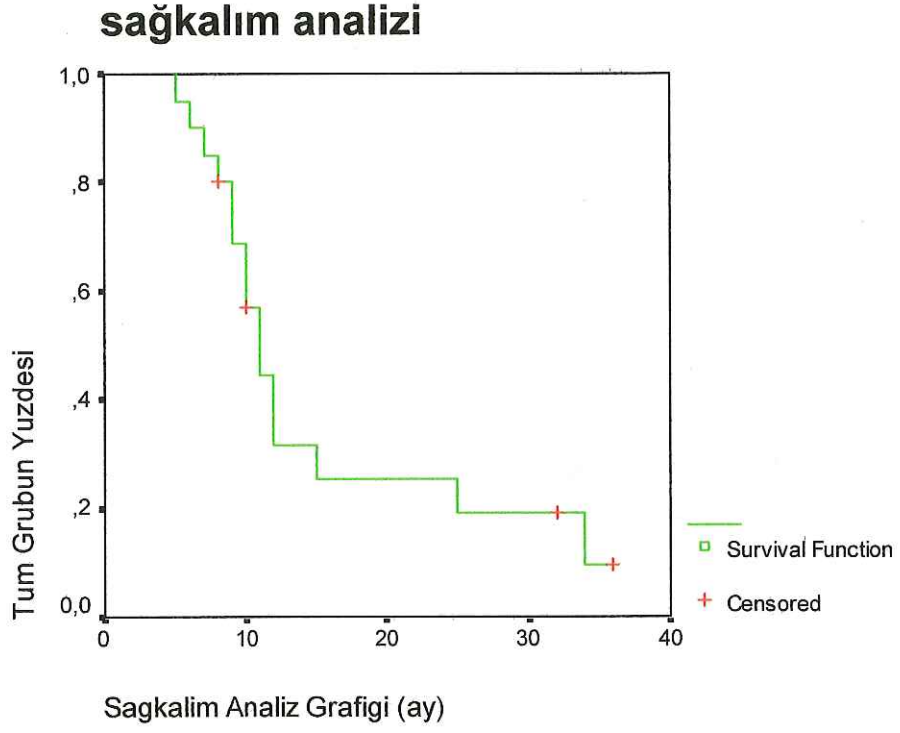
	sıklık	Yüzde
İlk	16	80
Nüks	4	20
Total	20	100

Tablo 8 : Temodal kullanım durumu



Grafik 8 : Temodal kullanım durumu

Hastalarımızda sağkalım ortalaması Kaplan-Meier analizi ile değerlendirildi. Ortalama sağkalım 11 ± 3 ay (%95 CI 11-21) olarak saptandı.



Şekil 1 : Ortalama sağkalım analizi

TARTIŞMA ve SONUÇ

Yüksek gradeli astrositomalarda, cerrahi ve radyoterapi ile 5 yıllık sağkalım % 10-20'den az, anaplastik astrositomalarda ortalama 27 ay; yüksek gradeli astrositomaların % 50'sinden fazlasını temsil eden glioblastome multiformeli olgularda ise, 2 yıllık sağkalım % 5'den az ortalama 8 ay civarındadır (3 , 4) .

1970'li yıllar ile 1990'lı yıllarda yapılan insidens çalışmaları gözden geçirildiğinde ABD ve Kanada'da özellikle yaşlı popülasyonda insidensin arttığı ve malign astrositer tümörlerin ciddi bir sorun olduğu izlenir. Mao ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 1969'dan 1985'e kadar Kanadalı yaşlı nüfusta GBM sıklığının %100'e yakın artış gösterdiği izlenmiştir ki bu durum görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ile tümör saptanabilme oranının artışı ile açıklanamayacak kadar yüksektir .Ortalama yaşam sürelerinin, malign astrositer tümörlerde son 20 yılda belirgin derecede artış gösterdiği izlenmektedir. Saleman tarafından yapılan bir derlemede, 1980 öncesi literatürden toplanan 1561 olgunun yaşam eğrisi ile 1980 sonrası toplanan 1558 olgunun yaşam eğrisi karşılaştırıldığında, yaşam eğrisinin "curve"inde bir farklılık izlenmez iken yaşam sürelerinin uzadığı gözlenmiştir (91 ,92 ,93) .

Tedavi öncesi, hasta ve tümör faktörleri en önemli prediktif etkenlerdir. Bunlar ise; hasta yaşı, performans durumu, tümör lokalizasyonu , tümör çapı, semptom tipi, semptom süresi ve tümör histolojisidir. Önemli tedavi faktörleri ise; rezeksiyon durumu, postop rezidüel tümör volümü,radyasyon dozu ve kemoterapi kullanımıdır.

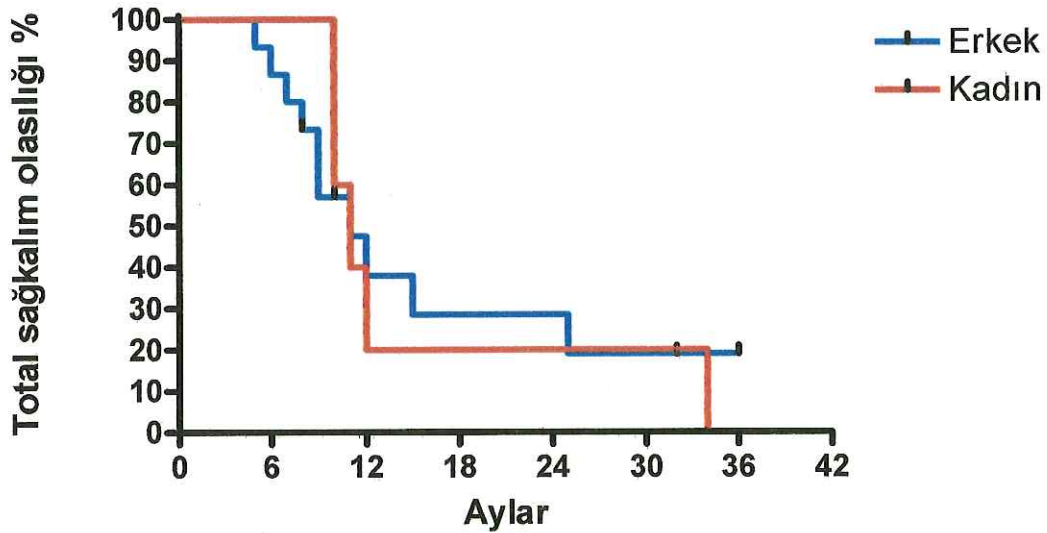
Bir araştırmada glioblastoma multiforme tanılı 645 hasta değerlendirilmiş ve hastaların %17'sinde sadece biyopsi, %64'ünde parsiyel rezeksiyon ve %19'unda total rezeksiyon yapılmıştır. Median sağkalım total rezeksiyon yapılanlarda 11.3 ay, subtotal rezeksiyon yapılanlarda 10.4 ay ve yalnız biyopsi yapılanlarda 6.6 ay bulunmuş, farklı tümör boyutları için sağkalım farkı bulunamamış. ve frontal lob lokalizasyonlu tümörü olan hastalar,temporal ve parietal lob lokalizasyonlu tümörü olan hastalardan daha fazla yaşadığı görülmüştür. Sağkalım sırasıyla olarak 11.4, 9.1 ve 9.6 olarak bulunmuştur(p=0.01).Multivaryant analizde yaş, performans statüsü, cerrahi kapsam ve tümör lokalizasyonu ile sağkalım arasında önemli bir ilişki mevcuttur. Yaş olarak 40

yaştan genç , yüksek performans statüsü, frontal lob tümörleri ve total rezeksiyon özelliklerinden en az üçüne haiz hastalar en iyi sağkalım oranına sahiptirler (94)

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(5 , 95 ,96).

Çalışmamızda klasik bilgilerin sunduğu demografik verilerde izlendiği gibi erkek hakimiyeti mevcuttu. Cinsin prognoz üzerine etkisi çok üzerinde durulmayan bir durumdur ve genellikle yaşam süresini değiştirmediği ifade edilir . Goria ve arkadaşları erkek cins ile kötü prognoz arasında ilişki göstermişler ancak bu durumun serilerinde erkeklerde tümörün daha fazla olması ile açıklamışlardır (97).

Total sağkalım üzerine bu durumun bizim çalışmamızda nasıl etki ettiğini inceleyecek olursak ; bu karşılaştırmada istatistiki olarak hastalık erkek hakimiyeti özelliği içerse de survi de fark olmadığı izlenmiştir.

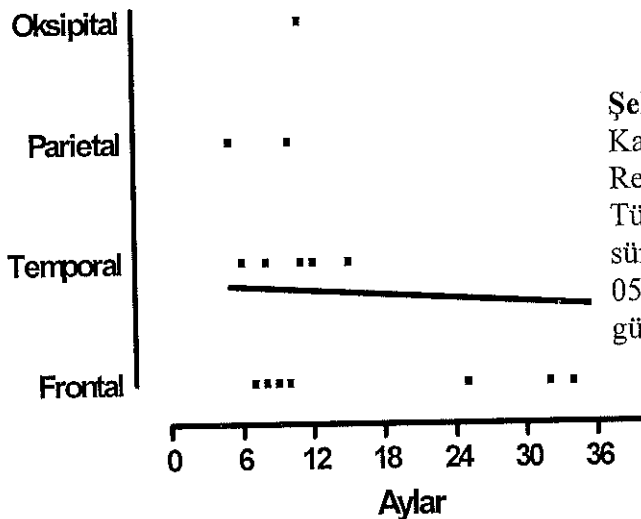


Şekil 2. Total Sağ Kalımın Kadın ve Erkek Gruplarına Göre Kaplan-Meier İle Tahmini Radyoterapi artı temozolamid ile tedavi gören kadın hastalarda ölüm risk oranı erkek hastalarla karşılaştırıldığında 0,94 (Güven aralığı: %95, 0.6582 - 1.342; p=0,91; Erkek medyan: 11 Kadın medyan: 11)

Yüksek gradeli astrositomalar ve glioblastoma multiformede hasta yaşı prognozu belirleyen önemli bir faktördür. Bu gruptaki hastalarda, vasküler proliferasyon ve nekroz odaklarının varlığı gibi histolojik değişiklikler sağkalım süresini kısaltmaktadır. Ayrıca yapılan çalışmalar, yüksek gradeli astrositomalı yaşlı hastalarda, özellikle vasküler proliferasyonun arttığını ve bu histolojik değişikliğin, kısaltmış sağkalım ile anlamlı ilişkisi olduğunu; artan yaş ile malignansinin derecesi arasında, doğru orantı olduğunu göstermiştir. Artan yaş ile azalan sağkalım süresi arasındaki ilişkide, hastanın direnci, tümörün hızlanan malignansı veya her ikisi birden rol oynayabileceği gibi; hastaların uygulanan tedavileri tolere etme kabiliyeti de, bir faktör olabilir (45) .

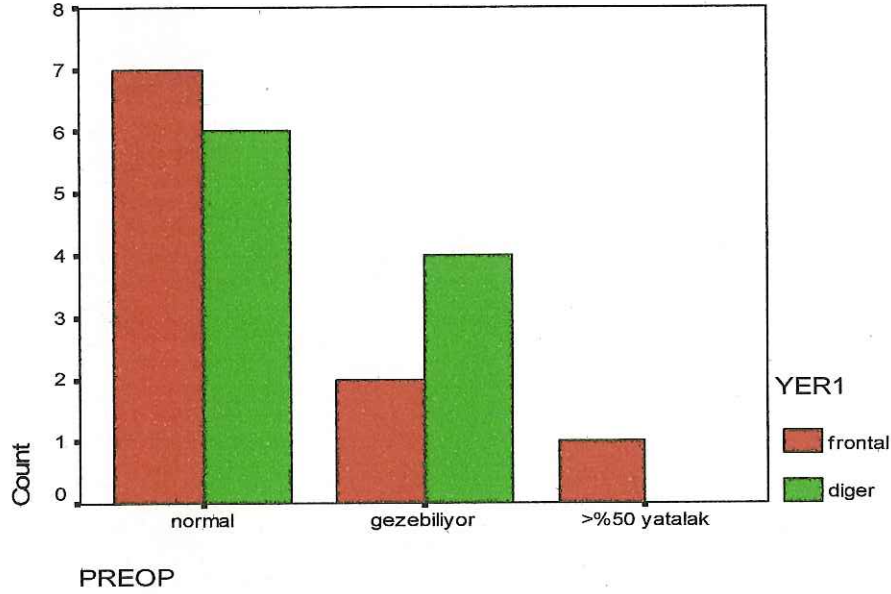
Sağkalım üzerinde etkisi olan bir diğer faktör ise tümörün yerleşim yeridir. Beyin tümörlerinde, tümörün lokalizasyonu ve lokal yayılımın boyutu, beyinin hayati fonksiyonlar açısından önemli bölgelerine olan komşuluğu ve nörolojik hasarın derecesi açısından önem taşımaktadır. Serimizde izlenen hastalar ve yerleşim yerleri incelendiğinde frontal bölge tümörlerin en sık izlenmektedir.

Tümörün yerleşim yeri ile ortalama yaşam süresi karşılaştırılması baz alınarak yapılan istatistikimizde; frontal yerleşimli tümörler ile diğerleri karşılaştırılmıştır. Frontal yerleşimli 10 hasta ve diğer lokalizasyonda yerleşimli 10 hastanın ortalama yaşam değerleri sırasıyla ; 18 ay ve 13 ay izlenmiştir. (P:0,8624) Arada izlenen 5 aylık fark oldukça kısa yaşam süresi olan bu hastalıkta umut verici bir rakam olarak karşımıza çıkmakta ve bu sonuç tez konumunda belirtilen klasik bilgileri destekler nitelikte olmakla beraber çalışmamda istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır. Şu anda elde olan veriler ışığı altında düşünecek olursak hasta sayısının daha da arttığı çalışma gruplarında klasik bilgiyi doğrular nitelikte frontal yerleşimin survi'de pozitif etkisi olduğunu destekler sonuçlar alabileceğimizi göstermiştir.

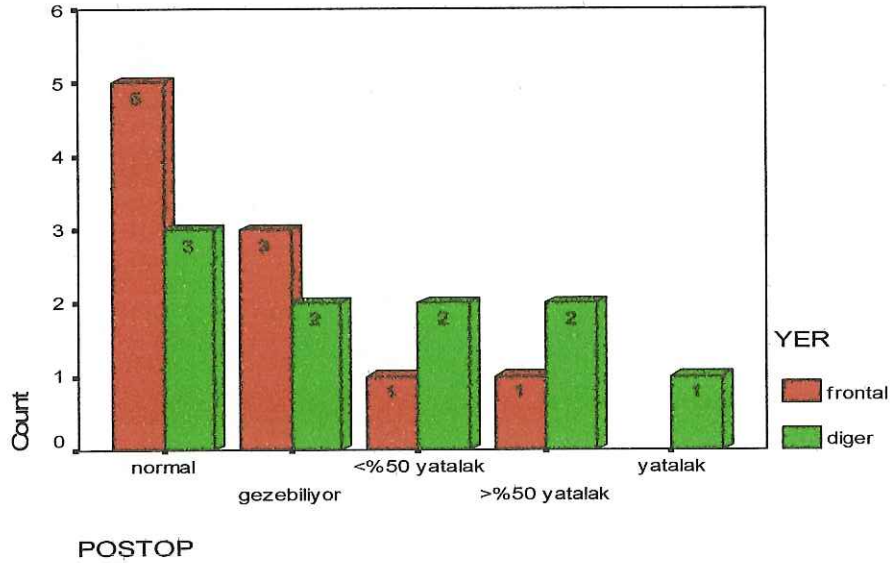


Şekil 3 : Tümör Lokalizasyonu İle Sağ Kalım Süreleri Arasındaki Lineer Regresyon
Tümör lokalizasyonu ile sağ kalım süreleri arasında Spearman r değeri 0,05 (eğim= -0.40 ± 0.49 % 95 güvenlik aralığı -0.05 - 0.04 p=0,8483)

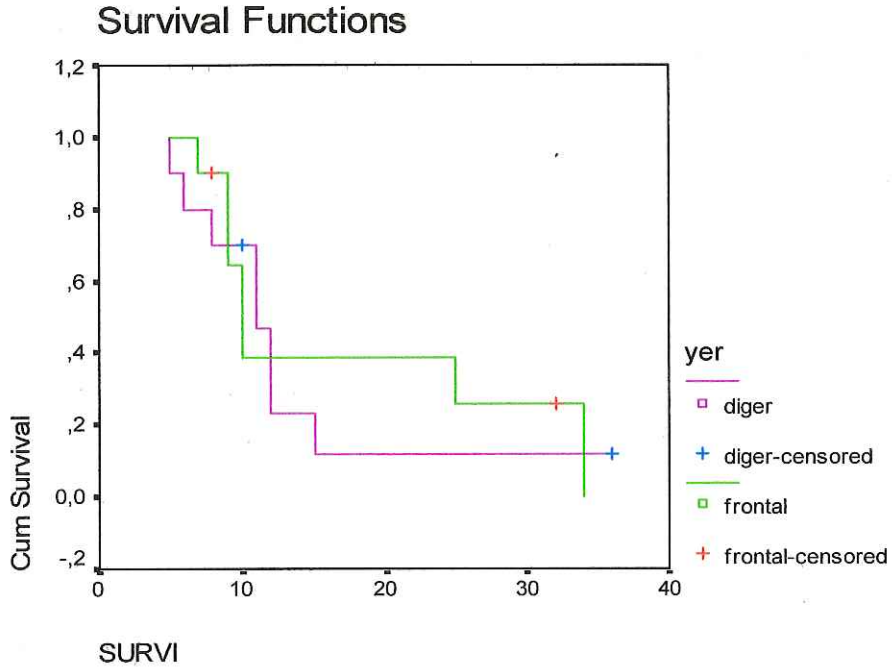
Tümörün lokalizasyonu ile ilişkili olarak aynı şekilde inceleme yaptığımızda ; ortaya istatistiki olarak anlamlı olmasa da frontal bölge yerleşiminin progresyonsuz sağkalımda etkisinin olabileceği ve bu konunun üzerine düşülmesi gerektiği sonucuna varmaktayız



Grafik 9 : Preop performans durumuna göre tümör lokalizasyonunun etkisi



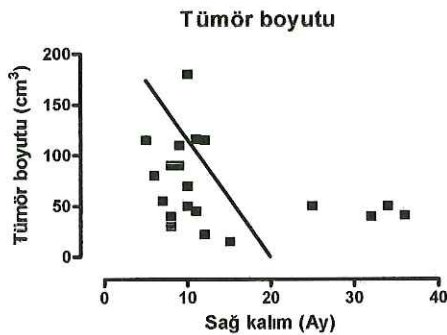
Grafik 10 : Postop performans durumuna göre tümör lokalizasyonunun etkisi



Şekil 4 : Tümör yerleşiminin en sık görüldüğü frontal bölgeye göre diğer bölgelerin toplamının karşılaştırılması (P:0,8624)

Literatürde, düşük gradeli gliomalarda yapılan bir çalışmada, tedavi öncesi tümör boyutunun sağkalım üzerinde olumlu etkisi olduğu, tümör boyutunun birden fazla lobu tutacak kadar büyük olması durumunda, prognozun kötü olduğu bildirilmiştir.. Yüksek gradeli gliomalarda yapılan çalışmaların sonuçları ise çelişkilidir. Literatürde, yüksek gradeli gliomaların prognozunda tümör boyutunun etkili olduğu, büyük tümörlerde progresyonun, küçük tümörlere kıyasla, 1 yıl içinde 4 kat daha fazla ihtimalle gerçekleşebileceği bildirilmiştir. Ancak yüksek gradeli gliomalarda, tümör boyutunun prognostik önemini araştıran başka çalışmalarda ise, tümör boyutu, prognozla ve sağkalımla ilişkisiz bulunmuştur (98 , 99 ,100) .

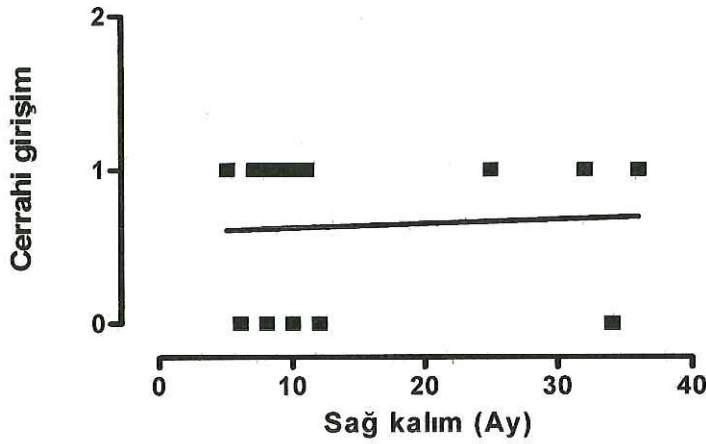
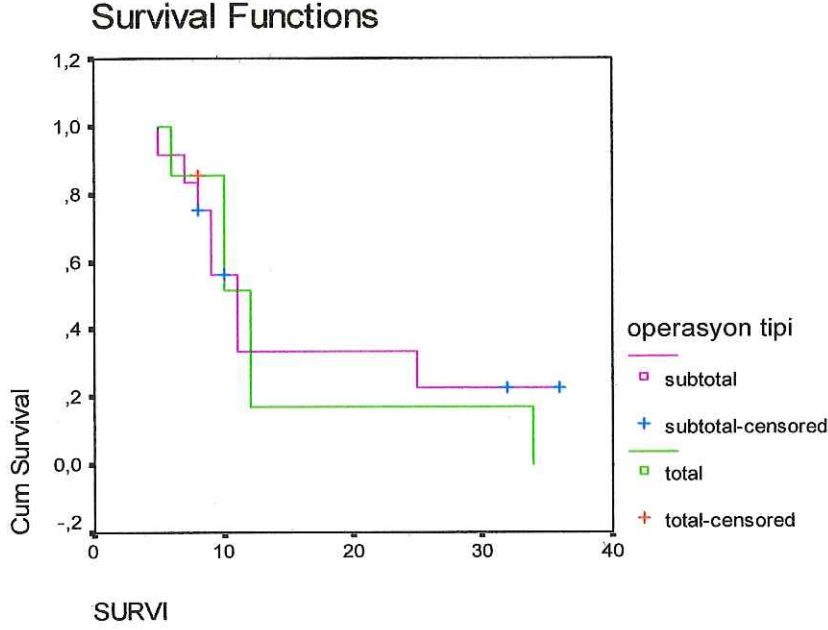
Bizim çalışmamızda da tümör boyutunun ortalama sağkalım üzerine etkisi anlamlı çıkmamıştır



Şekil 5 : Temozolamid kullanan hastalarda tümör boyutu ile sağ kalım arasındaki lineer regresyon tümör boyutu ile sağ kalım arasında Spearman r değeri -0,34 (eğim= -11.65 ± 7.314; % 95 güvenlik aralığı -0.6935 - 0.1238 p=0,13)

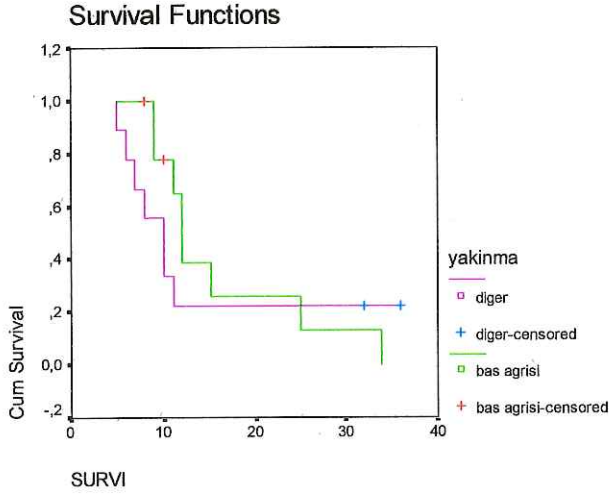
Operasyon şekline göre sevisimizde opere olan hastaların 7'si total olarak tümörü boşaltılmış ve 12'sinde subtotal boşaltılmıştır. Sağkalım analizleri incelendiğinde ortalama survi sırasıyla 14 ay ve 17 ay izlenmiştir. (P.0,8473). Muhtemelen yetersiz hasta sayısına bağlı olarak sonucumuz istatistiki olarak anlamlı çıkmamıştır.

Şekil 6 : Operasyon şeklinin karşılaştırılması

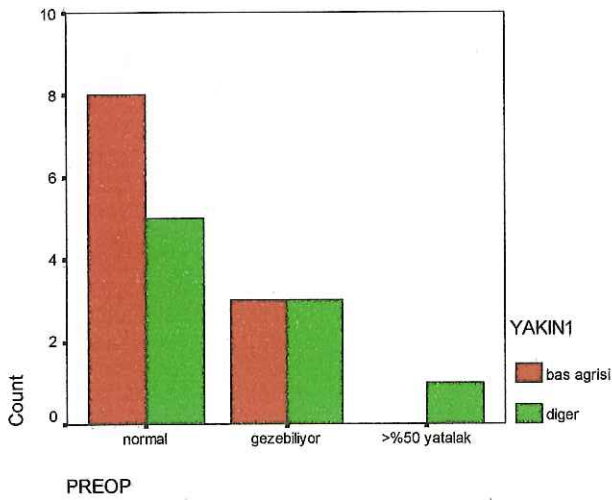


Şekil 7 : Cerrahi girişim ile sağ kalım arasındaki lineer regresyon grafiği Spearman r değeri 0,08 (eğim= 0.002790 ± 0.01216 % 95 güvenlik aralığı -0.5262 - 0.4006 p=0,74)

Hastaların semptom ve başvuru şikayetleri ile ilgili olarak en sık başvuru nedeni olan baş ağrısı ile diğer yakınmalar karşılaştırıldığında ; sadece baş ağrısı ile başvuran 11 hastada ortalama sağkalım 16 ay baş ağrısına ilave olarak diğer yakınmalarla da başvuran 9 hastada ortalama sağkalım 14 ay izlenmiştir. (P.0,5079) Çalışmamızda en sık görülen baş ağrısı (% 55) diğer bulgularla karşılaştırıldığında: ortalama sağkalıma pozitif katkı izlenmese de hastalık nedeniyle progresyonun ilerlemesi karşılaştırıldığında sadece baş ağrısı yakınmasının bulunması hastanın progresyonsuz sağkalıma pozitif etkisi olduğu söylenebilir.



Şekil 8 : Semptomlarına göre ortalama sağkalım analizi



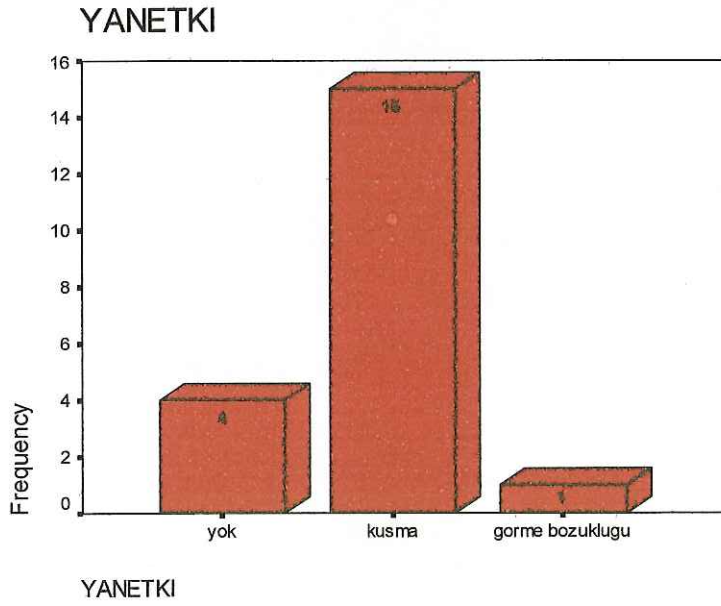
Grafik 11 : Hastanın semptomlarına ve yakınmalarına bağlı olarak progresyon incelemesi

İlacın kendi ürün monogramında en sık yan etki olarak bahsedilen kusma bizim çalışmamızda da %75 oran ile yine en sık yan etki olarak ön plana çıkmıştır. Bu yan etkiyi kırmak amacıyla hastaların sabah ilacı almadan 30 dakika önce antiemetik kullanmaları ve günlük dozun hepsini aynı öğünde almaları önerilmiştir.

Bu önerilerle kusmaya bağlı yan etkiler kontrol altına alınmaya çalışılmış ve en sık görülen bu yan etkiden dolayı çalışmayı bırakan hasta olmamıştır.

	sıklık	yüzde
Yok	4	20
Kusma	15	75
Görme bozukluğu	1	5
total	20	100

Şekil 9 : Yan etki profili



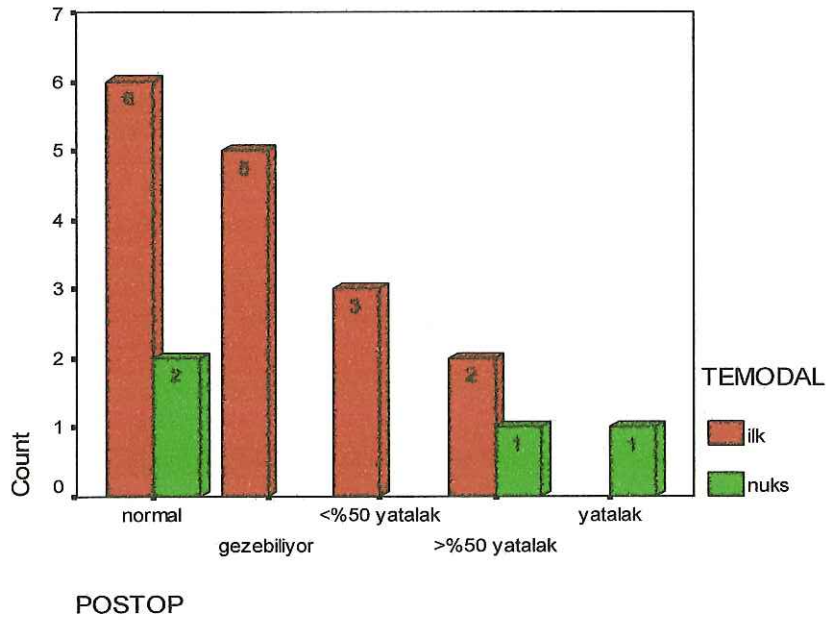
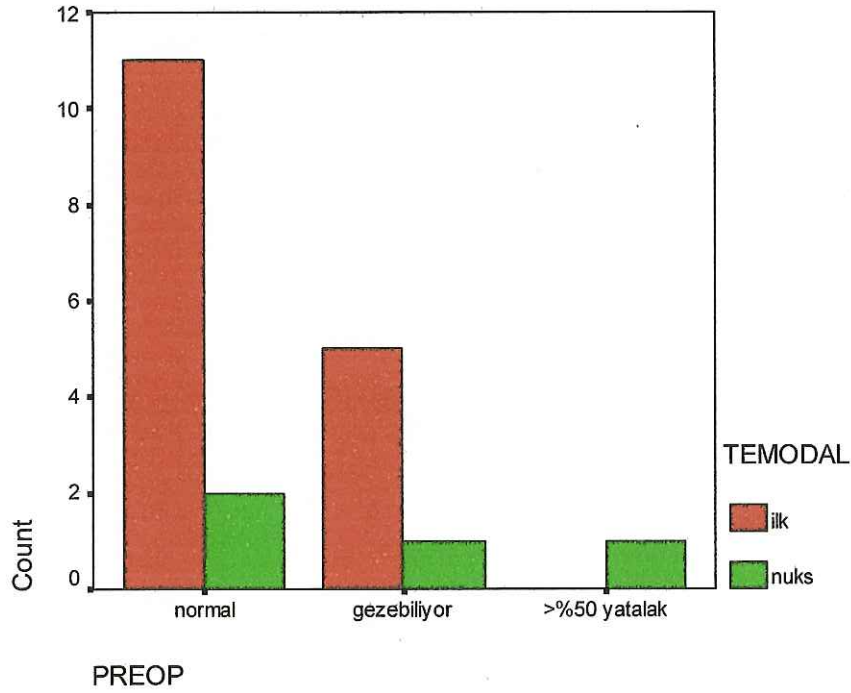
Grafik 12 : İlaç kullanıma bağlı yan etkilerin karşılaştırması

Faz I çalışmalarında bilinen en sık rastlanan doz sınırlayıcı toksite trombositopeni veya nötropenidir. Kritik Toksite Kriterleri evre I myelosupresyon tipik olarak ilk temodal dozundan sonraki 21 ila 28 . günlerde görülür ve planlanan dozun azaltılması veya atlanması ile kontrol altına alınabilir .Bizim çalışma modaliterimizde de yukarda belirtildiği gibi siklusun her 21. gününde hemogram kontrolü ve sonucuyla yeni siklusun ilacına başlanması planlanmıştır (101)

Nitekim bir hastamızda tedaviyi izlemde; temodal kullanımının 7. ayında hemogramında kan beyaz küre sayımının normal değer altında görülmesi nedeniyle doz kesilmiş izleyen siklus dönemindeki kontrolde normal değerlere ulaşması üzerine tedaviye devam edilmiştir. Bu durum istatistiki olarak anlamlı olmamakla beraber yine de bu hastaların, sadece ilk uygulamanın 21. gününde değil herhangi bir siklusta da bu yan etki görülebileceği göz önünde bulundurarak takibine devam edilmesi tarafımızca önerilmektedir.

Temodal isimli preperatın kullanımında hastanın ilk saptanan hasta grubu içerisinde olması hastaların progresyonsuz sağkalımında üstünlük sağladığı kanati ağır basmaktadır.

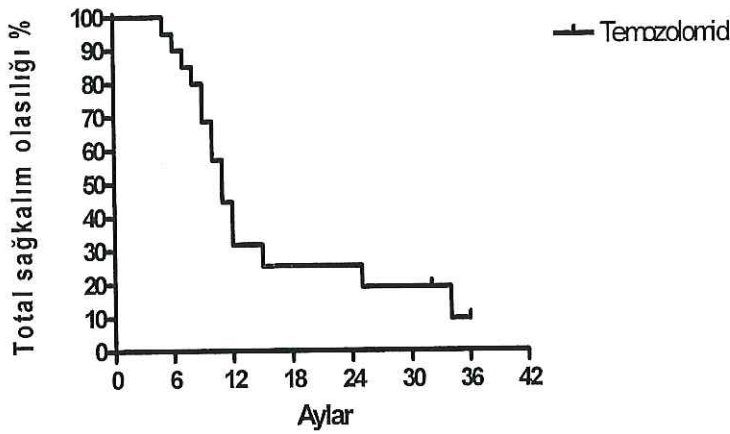
Grafik 13 : Operasyon öncesi performans skalsına göre temodal kullanım durumu



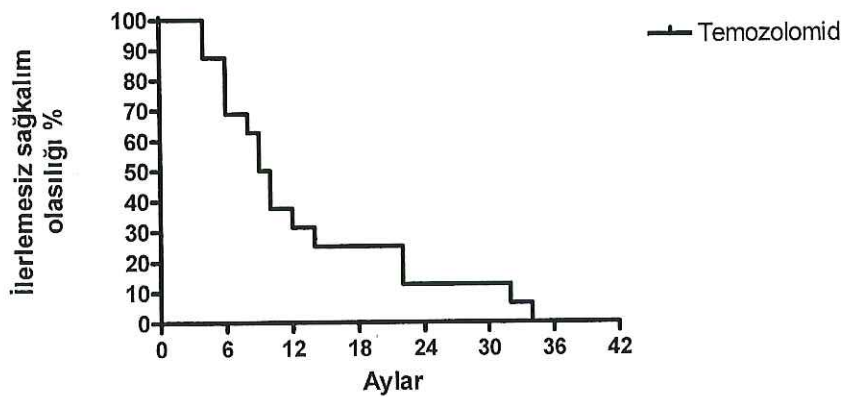
Grafik 14 : Operasyon sonrası performans skala sonuçlarına göre temodal kullanım durumu

Temozolamide' in diğ er tek ajan kemoterapikler ile karşılaştırıldığında hayat kalitesini arttırdığı, progresyonsuz sağkalımı uzattığı gibi, total sağkalım üzerinde de minimal etkili olduğu gösterilmiştir (102 ,103) .

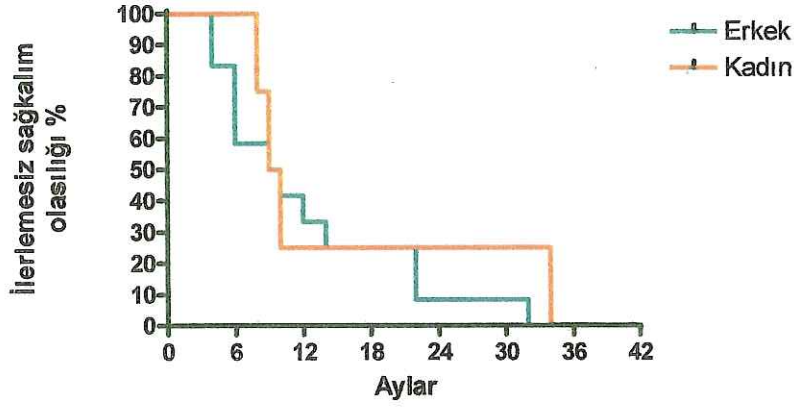
Bununla birlikte çalışmamız tedavi gruplarına göre ilerlemesiz sağkalım açısından incelendiğinde anlamlı şekilde 'temodal' kullanımının progresyonsuz sağkalım üzerinde pozitif yönde etkili olduğunu kesinlikle göstermektedir.



Şekil 10 : Total Sağ Kalımın Temozolamid Grubuna Göre Kaplan-Meier İle Tahmini Medyan (CI) 11 (11.51-10.49)



Şekil 11 : İlerlemesiz Sağ Kalımın Temozolamid Grubuna Göre Kaplan-Meier Tahmini Medyan (CI): 9.5 (9.1-11)



Şekil 12 : İlerlemesiz Sağ Kalımın Kadın ve Erkek Gruplarına Göre Kaplan-Meier İle Tahmini
Radyoterapi artı temozolomid ile tedavi gören kadın hastalarda ölüm risk oranı erkek hastalarla karşılaştırıldığında 1,00 (Güven aralığı: %95, 0.67 - 1.32; p=0,46; Erkek medyan: 9.5 Kadın medyan 9.5)

özellikler	Radyoterapi (N=286)	Radyoterapi +Temozolomid (N=20)
Yaş-yıl		
Medyan	57	54
Dağılım	23-71	22-85
Yaş-sayı (%)		
<50 yıl	81 (28)	7 (37)
≥50 yıl	205 (72)	12 (63)
Cinsiyet-sayı(%)		
Erkek	175 (61)	14 (74)
Bayan	111 (39)	5 (26)
WHO performans durumu-sayı (%)		
0	110 (38)	
1	141 (49)	
2	35 (12)	
Cerrahinin boyutu-sayı (%)		
Biyopsi	45 (16)	0 (0)
Debulking	241 (84)	
Komple rezeksiyon	113 (40)	7 (39)
Kısmi rezeksiyon	128 (45)	11 (61)

Şekil 13 :Tedavi Guruplarına Göre Total ve İlerlemesiz Sağkalım

Değişken	Radyoterapi (N=286)	Radyoterapi + Temozolomid (N=20)	p
	değer (% 95 CI)		
Medyan total sağ kalım (ay)	12.1 (11.2-13.0)	11 (11.51-10.49)	0.52
6. ayda	84.2 (80.0-88.5)	89.4 (99.9-75.2)	0.54
12. ayda	50.6 (44.7-56.4)	30.4 (42.4-18.4)	0.08
18. ayda	20.9 (16.2-26.6)	24.2 (44.8-3.6)	0.6
24. ayda	10.4 (6.8-14.1)	24.2 (44.8-3.6)	0.07
Medyan ilerlemesiz sağ kalım (ay)	5.0 (4.2-5.5)	9.5 (9.1-11)	0.003**
İlerlemesiz sağ kalım (%)			
6. ayda	36.4 (30.8-41.9)	68.7 (46-80.4)	0.003**
12. ayda	9.1(5.8-12.4)	31.2 (8.5-53.9)	0.002**
18. ayda	3.9 (1.6-6.1)	25 (3.8-47.2)	0.008
24. ayda	1.5 (0.1-3.0)	12.5 (28.7-0)	0.002

Şekil 14 : İstatistik Analiz:

Sağ kalım ve ilerlemesiz sağ kalım hesaplanırken Kaplan-Meier tahmini, gruplar arasında farklılık karşılaştırılırken *log-rank test* kullanıldı (medyan±CI;güvenlik aralığı).

Radyoterapi ve radyoterapi+temozolamid grubularının değişkenlere göre karşılaştırılmasında *unpaired two tailed student t* test kullanıldı.

Tümör lokalizasyonu ve sağkalım, nüks ile sağ kalım, tümör boyutu ile sağ kalım arasındaki ilişki lineer regresyon analizi ve sperman testi uygulanmıştır.

*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı, **p<0.01 ileri derece anlamlı olarak kabul edildi.

İstatistik analizlerin yapılmasında ve grafikçizimlerinde Microsoft office Excel 2003 ve Graph pad prism 4.0 kullanıldı.

ÖZET:

Yüksek Grade'li Glial Tümörler insanların sevdiklerini kaybetmelerine neden olan ve maalesef daha kesin tedavileri bulunamayan hastalık grubu içerisinde yer almaktadırlar. Bu patolojiyi diğerlerinden daha özel kılansa oldukça kısa ortalama yaş ömrüyle önemli bir halk sağlığı sorunu aynı zamanda sosyal yönden de irdelenmesi gereken bir konu olarak dikkat çekmesidir.

İşte bu sebeple insanların umutlarının kolayca boş vaatlerle sömürülmesi özellikle böyle tedavisinin mümkün olmadığı hastalıklarda daha sık karşımıza çıkmaktadır. Amacımız 'Temodal' ismi altında pazarlanan bu ilacın hastalara ne kadar yarar sağladığını objektif olarak bulmaya çalışmaktır.

Sonuç kısmında pek çok veri tartışılmış ve bunlar göz önüne serilmiştir. Burada kullanımının yararı konusunda araştırma yaptığımız ilaç olan 'temodal'ın en önemli faydası olarak progresyonsuz sağkalım üzerine pozitif etkisi olduğu izlenmiştir. İstatistiki olarak anlamlı olmamakla beraber özellikle bazı hastalarda median sağkalımın çok üzerinde yaşam süreleri izlenmiştir. Bu durum çalışmamıza dahil olan hasta sayısının sınırlı olmasından dolayı istatistik olarak dökümente edilemese de çalışmanın genişletilmesi veya hastaya ait başka bazı parametrelerin ortaya çıkmasıyla anlamlı sonuçlara ulaşılabilir.

Temodal kullanımına ilişkin veriler bizim çalışmamızda ortalama yaşam ömrü açısından belirgin anlamı olan fark vermemiştir. Bununla birlikte çalışmamızın hasta sayısı yeterli genişlikte olmadığından ortalama sağkalım analizlerinde daha genişletilmiş serilerde daha anlamlı sonuçlar elde edebileceğimize yönelik umut oluşmuştur. Şöyle ki bu çalışma vesilesiyle incelediğimiz hastaların bazılarında veya bizim çalışma kriterlerimize uymadığı için bu çalışmada kullanamadığımız (başka merkezde opere olan ve kemoterapisi devam eden hastalarda ...) ama bizden de görüş almak amacıyla tarafımıza başvuran ve bu sebeple doğal seyrini inceleme fırsatı bulduğumuz hastaların özellikle bazılarında tümör dokusunun oldukça azaldığı ve neredeyse yok olma yönünde bizi umutlandırmasına karşın hemen izleyen bir siklus gibi kısa bir süre içerisinde ani olarak tekrar yayılım ile görülmesi ilginç bir fenomen olarak dikkatimizi çekmiştir. GBM için özellikle son yıllarda yapılan gen çalışmaları gibi bu hastalığın bireylere bağlı olan bazı farklılıklara sahip olmalarının bu fenomeni oluşturmuş olması olasıdır.

İlerleyen tıp biliminin geçmiş yüzyıllarda tedavisi olmayan pek çok hastalığa günümüzde are bulması gibi zamanla řu anda sorun olan hastalıklara da are bulmasını dileyerek araştırmamızın bu engin deryada bir damla olması dileğiyle bu tip malign tümörlerin kesin tedavisinin bulunarak hastaları sevdiklerinden ayırmamak en büyük umudumuz olacaktır.

KAYNAKLAR

- 1 . Burgut R, Tuncer İ, Türkiye’de Kanser Sıklığı. ÇÜ TFak. Der. 1994; 22-24.
2. CBTRUS (Central Brain Tumor Registry of the United States) 2002-2003 Report on Primary Brain Tumors in the United States. Chicago, Central Brain Tumor Registry of the United States, 2003.
3. Sherman CD. UICC Klinik onkoloji. 4. Baskı, Ankara: Başbakanlık Basımevi, 1990
4. Karadeniz AN, Frazer I. Erişkin Yaş Oligodendrogliomalı Hastalarda Kombine Tedavi ve Radyoterapi Sonuçları. Türk Onkoloji Dergisi, 1987 ; 3(1-2) : 605-611.
5. Karadeniz AN, Pak Y. Anaplastik Astrositoma’larda (grade III) Kombine Tedavi; 1987; 1 (3-4): 169-172
6. Levin VA, Leibel SA, Gutin PH: Neoplasms of the central nervous system. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds.: Cancer: Principles and Practice of Oncology. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven Publishers, 5th ed., 1997, pp 2022-2082
- 7 . Mahaley MS, Mettlin C, Natarajan N, et al.: National survey of patterns of care for brain-tumor patients. Journal of Neurosurgery 71(6): 826-836, 1989
- 8 . Surawicz TS, Davis F, Freels S, et al.: Brain tumor survival; results from the National Cancer Data Base. Journal of Neuro-Oncology 40(2): 151-160, 1998
- 9 . Dowling C, Bollen AW, Noworolski SM, McDermott MW, Barbaro NM, Day MR, Henry RG, Chang SM, Dillon WP, Nelson SJ, Vigneron DB. Preoperative proton MR spectroscopic imaging of brain tumors: correlation with histopathologic analysis of resection specimens. AJNR Am J Neuroradiol. 2001 Apr;22(4):604-12

- 10 .Paley MRS, Lampman DA. In vivo proton metabolite maps using the MESA 3D technique. Magn reson med 1991 Mar;18(1): 169-180
- 11 . Dere F. Nöroanatomi. 1. Baskı, Adana: Ç.Ü. Basımevi, 1990; 10-113.
- 12 . Robbins SL, Kumar V. Basic Patology. 4th ED., Philadelphia: WB. SaundersCompany, 1987: 940-942
- 13 . Gutin PH, Posner JB. Neuro-oncology: diagnosis and management of cerebral gliomas—past, present, and future. Neurosurgery. 2000 Jul;47(1):1-8. Review.
- 14 . Kernohan JW, Mabon RF, Svien HJ. A simplified classification of gliomas. Proc staff meetings, Mayo Clinic 1949 24: 71-74.
- 15 . Daumas-Duport C, Scheithauer B, O'Fallon J, Kelly P. Grading of astrocytomas. A simple and reproducible method. Cancer. 1988 Nov 15;62(10):2152-65.
- 16 . Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. The new WHO classification of brain tumours. Brain Pathol. 1993 Jul;3(3):255-68. Review.
- 17 . Kliehues P, Cavenee WK. WHO Classification of Tumours, Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System. Lyon: International Agency for Research on Cancer(IARC) Press, 2000
- 18 . Bailey P, Cushing H. A Classification of Tumors of the Glioma Group on a Histogenetic Basis. Philadelphia: JB Lippincott; pp 146-167.
- 19 .Nakasu S, Nakasu Y, Nakajima M, et al.: Preoperative identification of meningiomas that are highly likely to recur. Journal of Neurosurgery 90(3): 455-462, 1999.
- 20 . Giles GG, Gonzales MF. In: Kaye HA, Laws ER.(ed). Brain tumors. 2nd edn. Churchill Livingstone: 2001; pp 51-70

- 21** . Parkin D, Whelan S, Ferlay J. Cancer Incidence in Five Continents, Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); Vol 7. IARC Scientific Publication. No 143.
- 22** . Brunner JM. Neuropathology of Malignant Gliomas. Seminars in Oncology,) 1994; 21 (2): 126-138.
- 23** . Weingart J, Brem H. Brain Tumors and Cancers of the Central Nervous System. Neiderhuber JE. Current Therapy. First ED., Decker: Mosby- Year Book Inc, 1993: 538-546.
- 24** . El Zein R ,Bondy ML,Wang LE ,de Andrade M, Sigurdson AJ , Bruner JM ,Kyritsis AP ,Levin VA ,Wei Q .Risk assesment for developing glioms:a comparison of two cytogenetic approaches.Mutation Res/Genetic Toxicology and enviromental Mutagenesis 2001 ;490:35-44
- 25** . El-Zein R, Blondy MR, Wang L, de Andrade M, Sigurdson AJ, Bruner JM, Kyritsis AP, Levin VA, Wei Q. Increased chromosomal instability in peripheral lymphocytes and risk of human gliomas. Carcinogenesis 1999; 20:811-815.
- 26** . Horiguchi H , Hirose T ,Sano T, Nagahiro S . Loss of chromosome 10 in GBM:relation of tumor karyotypes .Cancer Genet Cytogenet 2002; 135 :103-109
- 27** . Wallner KE, Gonzales MF, Edwards MS, et al.: Treatment results of juvenile pilocytic astrocytoma. Journal of Neurosurgery 69(2): 171-176, 1988.
- 28** . Shaw EG, Dumas-Duport C, Scheithauer BW, et al.: Radiation therapy in the management of low-grade supratentorial astrocytomas. Journal of Neurosurgery 70(6): 853-861, 1989.
- 29** . Nelson DF, Nelson JS, Davis DR, et al.: Survival and prognosis of patients with astrocytoma with atypical or anaplastic features. Journal of Neuro-Oncology 3(2): 99-103, 1985.

30 . Rodriguez L, Levin V: Does chemotherapy benefit the patient with a central nervous system glioma? *Oncology* (Huntington NY) 1(9): 29-36, 1987.

31 . Chang CH, Horton J, Schoenfeld D, et al.: Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas: a joint Radiation Therapy Oncology and Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Cancer* 52(6): 997-1007, 1983.

32 . Levin VA, Silver P, Hannigan J, et al.: Superiority of post-radiotherapy adjuvant chemotherapy with CCNU, procarbazine, and vincristine (PCV) over BCNU for anaplastic gliomas: NCOG 6G61 final report. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 18(2): 321-324, 1990.

33 . Nelson DF, Urtasun RC, Saunders WM, et al.: Recent and current investigations of radiation therapy of malignant gliomas. *Seminars in Oncology* 13(1): 46-55, 1986.

34 . Loeffler JS, Alexander E, Shea WM, et al.: Radiosurgery as part of the initial management of patients with malignant gliomas. *Journal of Clinical Oncology* 10(9): 1379-1385, 1992.

35 . Brem H, Piantadosi S, Burger PC, et al.: Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. *Lancet* 345(8956): 1008-1012, 1995.

36 . Brem H, Ewend MG, Piantadosi S, et al.: The safety of interstitial chemotherapy with BCNU-loaded polymer followed by radiation therapy in the treatment of newly diagnosed malignant gliomas: phase I trial. *Journal of Neuro-Oncology* 26(2): 111-123, 1995

37 . Shapiro WR: Therapy of adult malignant brain tumors: what have the clinical trials taught us? *Seminars in Oncology* 13(1): 38-45, 1986.

- 38** . Leibel SA, Gutin PH, Sneed PK, et al.: Interstitial irradiation for the treatment of primary and metastatic brain tumors. *Cancer: Principles and Practice of Oncology Updates* 3(7): 1-11, 1989.
- 39** . Fontanesi J, Clark WC, Weir A, et al.: Interstitial iodine 125 and concomitant cisplatin followed by hyperfractionated external beam irradiation for malignant supratentorial glioma. *American Journal of Clinical Oncology* 16(5): 412-417, 1993.
- 40** . Scharfen CO, Sneed PK, Wara WM, et al.: High activity iodine-125 interstitial implant for gliomas. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 24(1): 583-591, 1992.
- 41** . Burger PC, Scheithauer BW, Vojel FS. *Brain : Tumors in surgical Patology of the Nervous System and Its Coverings*. 3rd ED., NewYork: Churchill Livingstone, 1991
- 42** . Salcman M. Glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma Chp:26 pp: 495 Andrew H. Kaye, Edward R. Laws JR, *Brain Tumors, An Encyclopedic approach*, Churchill Livingstone second edition, 2001
- 43** . Aziz TZ, Stoddart M. Cerebellar glioblastoma multiforme; a report of two cases and-review of the literature. *West Engl Med J*. 1990 Jun; 105(2):39-42. Review
- 44** . Burger P.C, Vogel F: Glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma: Pathologic criteria and prognostic implications. *Cancer* 56: 1106-1111, 1985
- 45** . Burger PC, Green SB: Patient age, histologic features and lenght of survival in patients with glioblastoma multiforme. *Cancer* 59: 1617-1625, 1987

- 46 . Davis L, Martin J, Goldstain SL, et al: A study of 211 patients with varified glioblastoma multiforme. J Neurosurg 6: 33-44)
- 47 . Reoperation for glioblastoma. Reoperation for glioblastoma. J Neurosurg. 1981 Dec; 55(6):917-21.
- 48 . Salcman M, Kaplan RS, Ducker TB, Abdo H, Montgomery E. Effect of age and reoperation on survival in the combined modality treatment of malignant astrocytoma. Neurosurgery. 1982 Apr; 10(4):454-63.
- 49 . Ammirati M, Galicich JH, Arbit E, Liao Y. Reoperation in the treatment of recurrent intracranial malignant gliomas. Neurosurgery. 1987 Nov;21(5):607-14.
- 50 . Harsh GR 4th, Levin VA, Gutin PH, Seager M, Silver P, Wilson CB. Reoperation for recurrent glioblastoma and anaplastic astrocytoma. Neurosurgery. 1987 Nov;21(5):615-21.
- 51 . Barker FG 2nd, Chang SM, Gutin PH, Malec MK, McDermott MW, Prados D, Wilson CB. Survival and functional status after resection of recurrent glioblastoma multiforme. Neurosurgery. 1998 Apr;42(4):709-20; discussion 720-3.
- 52 . A Report of the Medical Research Council Brain Tumour Working Party. Prognostic factors for high-grade malignant glioma: development of a prognostic index. J Neurooncol. 1990 Aug;9(1):47-55.
- 53 . Walker MD, Green SB, Byar DP, Alexander E Jr, Batzdorf U, Brooks WH, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS Jr, Mealey J Jr, Owens G, Ransohoff J 2nd, Robertson JT, Shapiro WR, Smith KR Jr, Wilson CB, Strike TA. Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. N Engl J Med. 1980 Dec 4;303(23):1323-9.
- 54 . Guyotat J, Signorelli F, Frappaz D, Madarassy G, Ricci AC, Bret P. Is reoperation for recurrence of glioblastoma justified? Oncol Rep. 2000 Jul-Aug;7(4):899-904.

- 55 . Durmaz R, Erken S, Arslantas A, Atasoy MA, Bal C, Tel E. Management of glioblastoma multiforme: with special reference to recurrence. Clin Neurol Neurosurg. 1997 May;99(2): 117-23.
- 56 . Gehan EA, Walker MD: Prognostic factors for patients with brain tumors. Natl Cancer Inst Monogr 46:189-195, 1977
- 57 . Nieder C; Nestle U; Kolles H; Centner SJ; Steudel WI; Schnabel K. Hyperfractionated and accelerated-hyperfractionated radiotherapy for glioblastoma multiforme. Radiat Oncol Investig, 7:1, 36-41; 1999
- 58 . Gundersen S; Lote K; Hannisdal E. Prognostic factors for glioblastoma multiforme-development of a prognostic index. -Acta Oncol, 35 Suppl 8: 123-7. 1996
- 59 . Nitta T Sato K: Prognostic implications of the extent of surgical resection in patients with intracranial malignant gliomas. Cancer 75:2727-2731, 1995
- 60 . Nozaki M, Tada M, Kobayashi H, Zhang CL, Sawamura Y, Abe H, Ishii N, Van Meir EG. Roles of the functional loss of p53 and other genes in astrocytoma tumorigenesis and progression. Neuro-oncol. 1999 Apr;1(2):124-37. Review.
- 61 . Kleihues P, Ohgaki H. Primary and secondary glioblastomas: from concept to clinical diagnosis. Neuro-oncol. 1999 Jan;1(1):44-51. Review
- 62 . Yoon KS, Lee MC, Kang SS, Kim JH, Jung S, Kim YJ, Lee Jf> Ahn KY, Lee JS, Cheon JY. p53 mutation and epidermal growth factor receptor overexpression in glioblastoma. J Korean Med Sci. 2001 Aug;16(4):481-8.
- 63 . Fujisawa H, Reis RM, Nakamura M, Colella S, Yonekawa Y, Kleihues P, Ohgaki H. Loss of heterozygosity on chromosome 10 is more extensive in primary (de novo) than in secondary glioblastomas. Lab Invest. 2000 Jan;80(1):65-72.
- 64 . Tohma Y, Gratas C, Biernat W, Peraud A, Fukuda M, Yonekawa Y, Kleihues P, Ohgaki H. PTEN (MMAC1) mutations are frequent in primary glioblastomas (de novo) but not in secondary glioblastomas. J Neuropathol Exp Neurol. 1998 Jul;57(7):684-9.

- 65 . Konopka G, Bonni A. Signaling pathways regulating gliomagenesis. *Curr Mol Med*. 2003 Feb;3(1):73-84. Review
- 66 . Hara A, Hirayama H, Sakai N, Yamada H, Tanaka T, Mori Ff. Correlation between nucleolar organizer region staining and Ki-67 immunostaining in human gliomas. *Surg Neurol*. 1990 May;33(5):320-4
- 67 . Hoshino T (1991) Cell kinetics of brain tumors. In: Salzman M (ed.) *Neurobiology of Brain Tumors*. Baltimore: Williams&Wilkins; pp 145-149
- 68 . Nishizaki T, Orita T, Kajiwaru K, Ikeda N, Ohshita N, Nakayama H, Furutani Y, Ikeyama Y, Akimura T, Kamiryo T, et al. Correlation of in vitro romodeoxyuridine labeling index and DNA aneuploidy with survival or recurrence in brain-tumor patients. *J Neurosurg*. 1990 Sep;73(3):396-400
- 69 .Bouvier-Labit C, Chinot O, Ochi C, Gambarelli D, Dufour H, Figarella-Branger D. Prognostic significance of Ki67, p53 and epidermal growth factor receptor immunostaining in human glioblastomas. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1998 Oct;24(5):381-8.
- 70 . Karadeniz A.N. Glioblastoma multiforme. In:Santral Sinir Sistemi Tümörleri ve Hipofiz tümörü. Topuz'E; Ay diner A; Karadeniz A. N;eds: Klinik Onkoloji. Istanbul Universitesi Onkoloji Ensiitiisu Yayinlari-6. pp 201-226; Istanbul. 2000
- 71 . Gonzales MF, Classification and pathogenesis of brain tumors, Chapter: 3, pp:41-45, Andrew H. Kaye, Edward R. Laws JR, *Brain Tumors, An Encyclopedic approach*, Churchill Livingstone second edition, 2001.
- 72 . Bulakbasi N, Kocaoglu M, Ors F, Tayfun C, Ucoz T. Combination of single-voxel proton MR spectroscopy and apparent diffusion coefficient calculation in the evaluation of common brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003 Feb;24(2):225-233.
- 73 . Law M, Yang S, Wang H, Babb JS, Johnson G, Cha S, Knopp EA, Zagzag D. Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and

proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. AJNR Am J Neuroradiol. 2003 Nov-Dec;24(10):1989-98

74 . Halperin EC Burger PC ,Bullard DE :The fallacy of the localized supratentorial malignant glioma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 15: 505-509 1988

75 . Kelly PJ ,Daumas-Duport C ,Scheithauer BW , et al:Stereotaxic histologic correlations of computed tomography and magnetic resonance imaging defined abnormalities in patients with glial neoplasms. Mayo Clin Proc 62:450-459,1987

76 . Medical Research Council Brain Tumor Working Party. Randomized trial of procarbazine, lomustine, and vincristine in the adjuvant treatment of high-grade astrocytoma: a Medical Research Council trial. J Clin Oncol. 2001 Jan 15;19(2):509-18

77 . Saleman M. The value of cytoreductive surgery. Clin Neurosurg. 1994;41:464-88. Review.

78. Newlands ES, Foster T, Zaknoen S. Phase I study of temozolamide (TMZ) combined with procarbazine (PCB) in patients with gliomas. Br J Cancer. 2003 Jul 21;89(2):248-51

79 . Brada M, Hoang-Xuan K, Rampling R, et al ; Multicenter phase II trial of temozolamide in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. Ann Oncol 2001 ;12;259

80 . Dinnes J, Cave J, Huang S, et al: A rapid and systematic review of the effectiveness of temozolamide for the treatment of recurrent malignant glioma. Br J Cancer 2002;86;501.

81 . temodal ürün prospektüsü

82 . Roger Stupp, Pierre-Yves Dietrich, Sandrine Ostermann Kraljevic, Alessia Pica, Ivan Maillard, Philippe Maeder, Reto Meuli, Robert Janzer, Gianpaolo Pizzolato, Raymond Miralbell,

Francis Porchet, Luca Regli, Nicolas de Tribolet, Rene O. Mirimanoff, ve Serge Leyvraz Journal of Clinical Oncology, Vol 20, No 5, 2002: pp 1375-1382

83 . Chamberlain MC , Kormaik West J Med ;1998 : 114-120

84 . friedman HS din Cancer 2000 ;6:2585-2597

85 . Fleury ve ark . 1997 , Cancer 79: 1195-1202

86 . BJ . Cancer 2000 83 ; 588-593

87 . Brain Tumors ch 19 , pg :378-406

88 . Brada 1995 , Patel 1995

89 . O'reily Eur J Cancer 29A:940-942

90 . Yung ,Levin VA , Albright R 1999 ProcAm SocClin Oncol18:139a

91 . Mao Y, Desmeules M, Semenciw RM, Hill G, Gaudette L, Wigle DT. Increasing brain cancer rates in Canada. CMAJ. 1991 Dec 15;145(12):1583-91.

92 . Salcman M. Survival in glioblastoma: historical perspective. Neurosurgery. 1980 Nov; 7(5):435-9.

93. Salcman M. Epidemiology and factors affecting survival. In Apuzzo MLJ (ed.) Malignant cerebral Glioma. Park Ridge, IL; American association Neurological Surgeons; pp 95-109.

94 . Simpson JR, Horton J, Scott C, et al: Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: Results of three consecutive radiation thrapy oncology group (RTOG) clinical trials. Intl J Radiat Oncol Biol Phys 26:239-244, 1993

95 . 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

96 . Karlsson UL, Leibel SA, Wallner K, Davis LW, 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

97 . T. Gorlia, R. Stupp, E. A. Eisenhauer, R. O. Mirimanoff, M. J. Van Den Bent, K. Belanger, D. Lacombe, A. Allgeier, European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Brain And Radiotherapy Groups, National Cancer Institute of Canada (NCIC) Clinical Trials Clinical prognostic factors affecting survival in patients with newly diagnosed Glioblastoma Multiforme (GBM) Group 40th ASCO Annual Meeting. New Orleans, LA. June 5-8, 2004. Abstract No.9599 (Clinical Study)

98 . North C A, North R B, Epstein J A, Piantadosi S, Wharam M D. Low-Grade Cerebral Astrocytomas. Cancer, 1990;66:6-14.

99 . Murovick J, Turowski K, Wilson C B, Hoshino T, Levin V. Computerized Tomography in the Prognosis of Malignant Cerebral Gliomas. J. Neurosurg.. 1986;65:799-806.

100 . Curran VJ, Scott CB, Hoton J, Nelson JS, Weistein AS, Fischbach AJ, Chang CH, Rotman M, Asbell SO, Krisch RE, Nelson DF. Recursive Partitioning Analysis of Prognostic Factors in Three Radiation Therapy Oncology Group Malignant Glioma Trials. Journal of the National cancer institute, 1993;85(9): 704-710.

101 . Hammond LA J Clin Cancer 1999;17:2604

102 . Yung WK, Albright RT, Olson J, et al : A phase II study of temozolamide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. Br J Cancer 2000;83:588

103 . Yung WK, Prados MD, Yaya-Tur, et al: Multicenter phase II trial of temozolamide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. Temodal Brain Tumor Group. J Clin Oncol 1999;17:2762

104 . Ishikawa M, Kikuchi H, Miyatake S, Oda Y, Yonekura Y, Nishizawa S. Glucose consumption in recurrent gliomas. Neurosurgery. 1993 Jul;33(1):28-33