

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**YİNELEMİŞ GLİOBLASTOMA MULTİFORME TANILI HASTALARDA
BEVACİZUMAB TEDAVİSİNİN SAĞKALIMA KATKISI**

Dr. Mehmet Doğu CANOĞLU

Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

2012

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**YİNELEMİŞ GLİOBLASTOMA MULTİFORME TANILI HASTALARDA
BEVACİZUMAB TEDAVİSİNİN SAĞKALIMA KATKISI**

Dr. Mehmet Doğu CANOĞLU

Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Emine Binnaz SARPER

Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Başkanı

Doç. Dr. Emine Binnaz SARPER

Etik Kurul Onayının Tarih ve Numarası: 20. 10. 2011
Proje No: 2011/ 25

2012

İçindekiler

| | |
|----------------------------------|-----------|
| 1.AMAÇ VE KAPSAM | 1 |
| 2-GENEL BİLGİLER..... | 3 |
| 2.1-MALİGN GLİAL TÜMÖRLER..... | 3 |
| 2.1.1-EMBRİYOLOJİ..... | 3 |
| 2.1.2-ANATOMİ | 5 |
| 2.1.3- HİSTOLOJİ | 10 |
| 2.1.4- PATOLOJİ..... | 12 |
| 2.1.5- ETYOLOJİ | 15 |
| 2.1.6- EPİDEMİYOLOJİ..... | 16 |
| 2.1.7- KLİNİK | 17 |
| 2.1.8- TANI YÖNTEMLERİ | 18 |
| 2.1.9- TEDAVİ..... | 20 |
| 3.GEREÇ VE YÖNTEM..... | 31 |
| 3.1.HASTALAR..... | 31 |
| 3.2- RADYOTERAPİ UYGULAMASI..... | 32 |
| 3.3- KEMOTERAPİ UYGULAMASI..... | 33 |
| 3.4- İSTATİSTİKSEL ANALİZ..... | 33 |
| 4.BULGULAR..... | 35 |
| 5.TARTIŞMA | 38 |
| 6.ÖZET | 43 |
| 7. ABSTRACT..... | 45 |
| 8. KAYNAKLAR..... | 46 |

TABLolar DİZİNİ

| | | |
|-----------------|---|-----------|
| TABLO. 1 | Ensefalon'un Ana Bölümleri | 5 |
| TABLO. 2 | Maliğn Glioma Tedavisinde Kemoterapi, Radyoterapi, Kemoradyoterapi Tedavilerini Karşılaştıran Faz 3 Çalışmalar | 22 |
| TABLO. 3 | Klinik Çalışmalarda Kullanılan Radyoterapi Volümleri | 24 |
| TABLO. 4 | Maliğn Gliom Planlamasında, Risk Altındaki Organlar ve Tolerans Dozları | 24 |
| TABLO. 5 | ECOG- PS ve NFC Değerlendirmesi | 32 |
| TABLO. 6 | Demografik Özellikler | 35 |
| TABLO. 7 | Semptomlar | 35 |
| TABLO. 8 | Tümör Yerleşimi | 36 |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | | |
|----------------|--|-----------|
| ŞEKİL 1 | Beynin Anatomik Yapısı | 6 |
| ŞEKİL 2 | Glioblastoma Multiformenin Kesit Görünümü | 13 |
| ŞEKİL 3 | GBM'de Pseudopalizatlaşmaya Bir Örnek | 14 |
| ŞEKİL 4 | GBM' in Radyolojik Görünümü | 19 |
| ŞEKİL 5 | Genel Sağ Kalım | 37 |
| ŞEKİL 6 | Progresyonsuz Sağ Kalım | 37 |

SİMGE VE KISALTMALAR

| | |
|-------|--|
| GBM | Glioblastoma Multiforme |
| AA | Anaplastik Astrositom |
| WHO | Dünya Sağlık Örgütü |
| TMZ | Temozolomide |
| PFS | Progresyonsuz sağkalım |
| OS | Overall Survival |
| VEGF | Vascular Endothelial Growth Factor |
| VEGFR | Vascular Endothelial Growth Factor Receptor |
| MSS | Merkezi Sinir Sistemi |
| PSS | Periferik Sinir Sistemi |
| OSS | Otonom Sinir Sistemi |
| BOS | Beyin Omurilik Sıvısı |
| BT | Bilgisayarlı Tomografi |
| MRG | Manyetik Rezonans Görüntüleme |
| MRS | Manyetik Rezonans Spektroskopisi |
| P | Fosfor |
| H | Hidrojen |
| PET | Pozitron Emisyon Tomografi |
| SPECT | Single photon emisyon tomography |
| BTS | Brain Tumor Study Group |
| EORTC | European Organization for Research and Treatment of Cancer |
| NCI-C | National Cancer Institute- Canada |
| GTV | Gross Tumor Volume |
| CTV | Clinical Target Volume |
| PTV | Planning Target Volume |
| RTOG | Radiation Therapy Oncology Group |
| NCCTG | North Central Cancer Treatment Group |
| Gy | Gray |
| RT | Radyoterapi |
| KT | Kemoterapi |
| MV | Milyon volt |
| AGT | Alkilguanin DNA alkiltransferaz |
| İg | İmmünglobulin |
| IF | İnterferon |
| FU | Flourourasil |
| LV | Lökoverin |
| NFC | Nörolojik Fonksiyon Durumu |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Performans |
| 3BRT | 3 Boyutlu Radyoterapi |
| KPS | Karnofsky Performans Skoru |
| YART | Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi |
| OAR | Organ at risk |
| İCRU | International Commission on Radiation Units and Measurements |

1.AMAÇ VE KAPSAM

İntrakranial tümörler tüm primer Merkezi Sinir Sistemi (MSS) tümörlerinin %85 - 90'ını oluşturur (1). Primer intrakranial tümörler kafa içerisinde bulunan glial dokudan, nöronlardan, meninkslerden, damarlardan veya endokrin hücrelerden kaynaklanabilir. Primer beyin tümörleri ile ilgili Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) son sınıflamasına göre gliomlar destekleyici glial dokudan köken alan nöroepitelyal tümörler olup astrositomlar, oligodendrogliomlar, ependimomlar, kaynağı belirsiz glial tümörler ve mikst gliomlar olarak sınıflandırılır (2). Astrositomlar tüm glial tümörlerin % 80– 85' ini oluşturur (3). WHO sınıflamasına göre astrositomlar 4 dereceye (grad) ayrılır. Glioblastoma multiforme (GBM) grad 4 astrositom olup, en "Malign" astrositik tümördür (2, 4).

GBM'de belirlenen optimal tedavi modalitesi; mümkün olan en geniş cerrahi rezeksiyon sonrasında uygulanan adjuvan radyoterapi ve seçilmiş olgularda kemoterapi eklenmesi şeklindedir (5). Uygulanan tüm tedavilere rağmen GBM'li hastaların çoğunda prognoz kötü olup, hastalık tedaviye rağmen yinelemekte ve ölüme yol açmaktadır. Medyan sağ kalım süresi yaklaşık olarak 18 aydır (6). 2005 yılında, bir randomize faz 3 çalışmada, temozolomidin (TMZ) adjuvan radyoterapiye eklenmesi ve radyoterapi sonrası 6 ay boyunca kullanılması neticesinde, yeni tanı konmuş GBM'li hastalarda, medyan sağ kalım süresinin 12.1 aydan 14.6 aya çıktığı gösterilmiştir (6, 8). Bu tedavi rejimi bugün yeni tanı konmuş GBM'nin tedavisinde kabul gören standart tedavi şekli olsa da özellikle yinelemiş GBM'nin halen tam olarak oturmuş bir tedavi standardı mevcut değildir. Tüm GBM'ler başlangıç tedavisinden sonra tekrarlamakta ve hastaların çoğu yineleme sonrası 1 yıl içerisinde ölmektedir. Yineleme sonrası GBM'li hastalarda medyan progresyonsuz sağ kalımın (PFS) yaklaşık 9-10 hafta civarında olduğu tahmin edilmektedir. Bir yıllık sağ kalım ise yaklaşık %20-25' tir (7, 9, 10).

Hastalık progrese olduğunda veya yinelediğinde, cerrahi tekrarı ya da ikinci seri radyoterapi çok az olguda mümkün olabildiğinden, hastaların çoğunluğuna kemoterapi uygulanmaktadır. Çeşitli klinik çalışmalarda, TMZ tedavisinden ya da radyoterapiden fayda görmeyen yinelemiş GBM’li hastalarda, sitotoksik kemoterapi tedavilerine ek olarak, ya da tek başına anti vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEGF) monoklonal antikor, bevacizumab gibi antianjiyojenik tedavi protokollerinin faydalı oldukları gösterilmiştir (11).

Bu çalışmada kliniğimizde, TMZ ile eşzamanlı radyoterapi sonrası TMZ tedavisi uygulanan, takiplerinde radyolojik olarak yineleme veya progresyon saptanan vakalarda, bevacizumab kemoterapisinin tedavi etkinliği, toksisitesi ve sağ kalıma katkısı değerlendirilmiştir.

2-GENEL BİLGİLER

2.1-MALİGN GLİAL TÜMÖRLER

2.1.1-EMBRİYOLOJİ

Sinir sistemi, embriyonik ektodermin kalınlaşmış terlik biçimli yapısı olan nöral plak'dan gelişir. Notokord ve paraksiyal mezoderm, üzerinde yer alan ektodermin nöral plağa farklılaşmasını indükler. Nöral plaktan nöral kıvrımlar, nöral tüp ve nöral krest oluşur.

Nöral tüp, merkezi sinir sistemi'ni (MSS) oluşturan beyin ve medulla spinalis'e farklılaşır.

Nöral krest, periferik sinir sistemi (PSS) ve otonom sinir sistemi'ne (OSS) dahil kranial, spinal ve otonomik ganglionları oluşturan hücrelerin çoğunu meydana getirir.

Nöral tüp oluşumu (nörulasyon), dördüncü haftanın erken dönemlerinde (22-23'ncü günler), 4-6'ncı somit çiftinin bulunduğu bölgede başlar. Bu evrede nöral plağın ve nöral tüpün kranial 2/3'si ve dördüncü somit çiftinin kaudaline kadar olan kısmı gelecekteki beyni, nöral plağın ve tüpün kaudal 1/3'i ise gelecekteki medulla spinalis'i oluşturur (12).

BEYNİN GELİŞİMİ

Kranial bölgede, nöral katlantıların birleşmesi ve rostral nöroporun kapanmasıyla beynin gelişeceği üç primer beyin vezikülü oluşur:

Ön beyin vezikülü (prozensefalon)

Orta beyin vezikülü (mezensefalon)

Arka beyin vezikülü (rombensefalon)

Beşinci hafta içinde, prozensefalon iki sekonder beyin vezikülüne (telensefalon ve diensefalon) ayrılır. Mezensefalon bölünmez. Rhombensefalon'da iki sekonder veziküle bölünür (metensefalon ve miyelensefalon). Böylece beş ayrı sekonder beyin vezikülü ortaya çıkar.

Dördüncü haftada embriyo beyni hızla büyür ve baş kıvrımı ile ventrale doğru bükülür. Başlangıçta gelişmekte olan beyin, medulla spinalise benzer yapıya sahiptir. Fakat beyin fleksuraları ile beynin farklı düzeylerindeki transvers kesitlerin oluşumlarında ve gri ve beyaz maddenin konumlarında önemli derecede farklılıklar ortaya çıkar (12).

Rhombensefalon (arka beyin)

Pontin fleksura, rhombensefalon'u kaudal (miyelensefalon) ve rostral (metensefalon) bölümlerine ayırır. Miyelensefalon, medulla oblongatayı, metensefalon ise pons ve serebellum'u oluşturur. Rhombensefalon'un boşluğu ise dördüncü ventrikül ve santral kanal haline gelir (12).

Mezensefalon (orta beyin)

En az değişime uğrayan beyin bölgesidir. Nöral kanal daralarak üç ve dördüncü ventrikülleri birbirine bağlayan bir kanal olan aqueduktus serebri'yi oluşturur. Kollikulus superior, kolliculus inferior, nukleus ruber, 3 ve 4. kranial sinire ait çekirdekler, substantia nigra mezensefalondan kaynaklanır (12).

Prozensefalon (ön beyin)

Rostral nöropor'un kapanması gerçekleştiğinde ön beynin iki tarafı üzerinde optik vezikül olarak adlandırılan her iki lateral bölgede bir doku büyümesi görülür. Optik veziküller, nervus optikus'ları ve retinayı oluşturur. Telensefalik veziküller olarak

adlandırılan ikinci bir çift divertikül, hemen en dorsal ve rostral olarak ortaya çıkar. Bunlar serebral hemisferlere ve içlerindeki boşluklar ise lateral ventriküllere dönüşür. Ön beynin primordial serebral hemisferleri de içeren rostral veya ön bölümü telensefalon, kaudal veya arka bölümü diyensefalon'dur. Diyensefalon boşluğu ise üçüncü ventriküle dönüşür (12).

2.1.2-ANATOMİ

Ensefalon

Ensefalon, MSS'nin kavitas kraniiide bulunan kısmıdır. Foramen magnumdan geçerek medulla spinalis ile devam eder.

TABLO 1: Ensefalon'un Ana Bölümleri

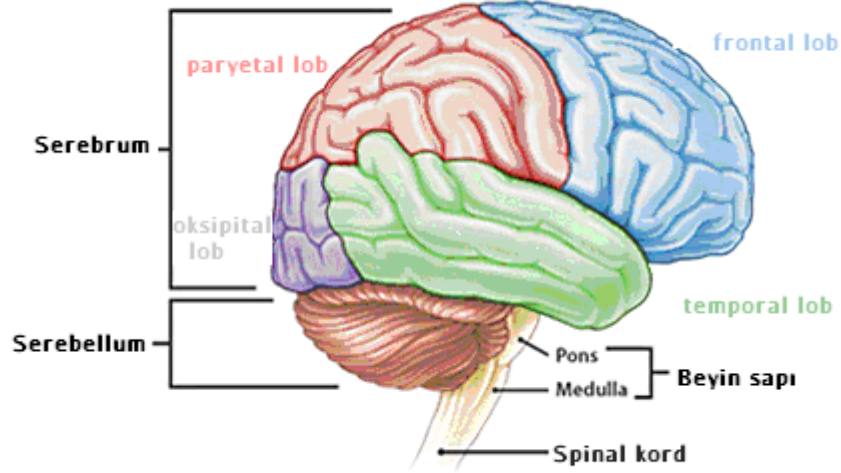
| | |
|---------------|---|
| Prosensefalon | Serebrum Diensefalon |
| Mesensefalon | |
| Rombensefalon | Pons Medulla oblangata Serebellum |

Prosensefalon

Serebrum

Serebrum, beyaz maddeden yapıli korpus kallosum ile birbirine bağlanan iki hemisferium serebriden oluşan ensefalonun en büyük bölümüdür. Her iki hemisfer de os frontaleden os oksipitaleye kadar uzanır ve fossa cranii anterior ve media ile arkada tentorium cerebelli üzerinde yerleşir. İki hemisfer birbirinden, aralarına falks serebrinin girdiği fissura longitudinalis serebri ile ayrılır. Her hemisferin üst tabakası, korteks denilen gri maddeden oluşur. Korteks serebri, sulkus yada yarıklarla ayrılmış giruslardan oluşur. Böylece korteksin yüzeyi oldukça artar. Bazı büyük oluklar her

hemisferin yüzeyini loblara ayırır. Bu loblar altlarında buldukları kemiklerin isimleriyle adlandırılır (Şekil 1). Lobus frontalis, sulkus sentralisin önünde ve sulkus lateralisin üstünde yer alır. Lobus parietalis, sulkus sentralisin arkasında ve sulkus lateralisin üstünde yer alır. Lobus oksipitalis, sulcus parietooksipitalisin altında yer alır. Lobus temporalis, sulkus lateralisin altında yer alır (13).



ŞEKİL 1: Beynin Anatomik Yapısı

Girus presentralis, sulkus sentralisin hemen önünde yer alır ve motor alan olarak bilinir. Bu alandaki büyük motor sinir hücreleri vücudun karşı yarımındaki istemli hareketleri kontrol eder. Sinir liflerinin büyük çoğunluğu medulla oblongatada karşı tarafa geçer ve medulla spinalise doğru aşağıya iner. Motor alanda vücut ters bir şekilde temsil edilir. Üstteki hücreler ayak hareketlerini kontrol ederken el, yüz hareketleri alt kısımdaki hücrelerce kontrol edilir (13).

Girus postsentralis, sulcus sentralisin hemen arkasındadır ve duysal alan olarak bilinir. Bu alandaki küçük sinir hücreleri karşı vücut yarısından gelen basınç, dokunma, ısı ve ağrı duyusunu alır ve yorumlar.

Girus temporalis superior, sulkus lateralisin hemen altında yer alır. Bu girusun ortası sesin işitilmesi ve yorumlanması ile ilgili işitme alanıdır.

Motor konuşma alanı yada broka alanı, sulkus lateralisin hemen üst tarafında bulunur. Konuşma ile ilgili hareketleri kontrol eder. Solak insanlarda sağ hemisferde, sağ elini kullanan insanlarda sol hemisferde baskındır.

Görme alanı, hemisferium serebrinin arka ucunda ve iç yan yüzündeki sulkus kalkarinus bölgesindedir. Görme duyusunun alındığı alandır.

Her iki hemisferium serebralis içinde bulunan boşluklara ventrikulus lateralis denir. Ventrikulus lateralisler foramina interventrikularia aracılığıyla ventrikulus tertiusa bağlanır (13).

Diensefalon

Diensefalon beynin yüzeyinden görülemez. Arkada talamus, önde hipotalamustan oluşur. Talamus, üçüncü ventrikülün iki yanında yer alan gri maddeden oluşan büyük bir küttedir. Korteks serebriye giden afferent duyusal yolun düzenleyici bir istasyonudur.

Hipotalamus, ventrikulus tertiusun tabanını ve dış yan duvarının alt kısmını oluşturur. Ventrikulus tertiusun tabanında arkaya doğru sırayla şu yapılar bulunur; kiazma optikum, tuber sinerium, infundibulum, korpus mamillare ve substantia perforata posterior (13).

Mesensefalon

Mesensefalon, ensefalonun insusura tentoriiden geçen ve prosensefalon ile rombensefalonu birbirine bağlayan dar bölümüdür. Mesensefalon iki yanda birer pedinkulus serebriden oluşur. Bu pedinkulusların herbiri substantia nigra denilen gri maddeden bir bantla önde krus serebri, arkada tegmentum adlı iki bölüme ayrılmıştır. Mesensefalonun dar boşluğuna aqueduktus serebri denir ve ventrikulus tertius ile quartusu birleştirir. Tectum, mesensefalonun aqueduktus serebrinin gerisinde kalan bölümüdür ve dört tane şişkinliği içerir. Bunlar iki kolliculus superior ve iki kollikulus inferiorudur. Bu kolliculuslar, serebellum ve hemisferium serebralislerin arasında, derinde yer alır.

Korpus pineale, kollikulus süperiorlar arasında yer alan küçük bir bezdir. Ventriculus tertiusun arka duvarına bir sapla bağlanmıştır. Korpus pineale yaygın olarak orta yaşta kalsifiye olur, bu yüzden direk radyografilerde görülebilir (13).

Rombensefalon

Pons, serebellumun ön yüzünde, mesensefalonun aşağısında, medulla oblangatanın üstünde yer alır. Esas olarak serebellumun iki yarımını birleştiren sinir liflerinden oluşmuştur. Bunun yanısıra prosensefalon, mesensefalon ve medulla spinalisi bağlayan inen ve çıkan yolları da içerir. Bazı sinir hücreleri ponsta düzenleyici istasyon görevi görür. Diğerleri ise kranial sinirlerin çekirdekleridir.

Medulla oblangata koni şeklindedir ve yukarıdaki ponsu aşağıdaki medulla spinalise bağlar. Medulla oblangatanın önünde bulunan fissura mediana anteriorun iki yanındaki kabartılara piramis denir. Piramisler sinir lif demetlerinden oluşur, bu sinir lifleri korteks serebri'nin girus presentralisindeki büyük sinir hücrelerinden kaynaklanır. Piramisler aşağı doğru inelerek iner ve burada sinir liflerinin çoğu çaprazlaşarak karşı tarafa geçip decussatio pyramidumu oluşturur.

Piramislerin arkasında nukleus olivarislerden oluşan, olivaria adlı kabartılar yer alır. Olivarianın arkasında, serebellumu medulla oblangataya bağlayan pedinkulus serebellaris inferiorlar bulunur. Medulla oblangatanın alt kısmının arka yüzünde iç yanda altındaki nukleus grasilisin oluşturduğu tuberkulum grasilis ve dış yanda altındaki nukleus kuneatusun oluşturduğu tuberkulum kuneatus adlı kabartılar vardır.

Serebellum, posterior fossada tentorium serebellinin altında, ponsun ve medulla oblangatanın arkasında yer alır. Vermis isimli orta kısım ile birbirine birleşmiş iki hemisferden oluşur.

Her hemisferium serebellinin yüzeyel tabakası korteks serebelli denilen gri maddeden oluşur. Serebellumun beyaz maddesi içinde gri maddeden oluşan yapılar vardır, bunların en büyüğüne nukleus dentatus denir.

Serebellum, gövdenin aynı tarafındaki kas hareketlerinin düzenlenmesinde ve kas tonusunun kontrolünde önemli rol oynar.

Rombencefalon'un boşluğu dördüncü ventriküldür, bu ventrikülü önde pons ve medulla oblongata, arkada velum medullare inferius ve superius ile serebellum sınırlar (13).

Beyin Ventrikülleri

Beynin ventriküllerini ventrikulus lateralis, ventrikulus tertius ve ventrikulus quartus oluşturur. Ventrikulus lateralisler foramina interventrikulare aracılığıyla ventrikulus tertiusa açılır. Ventrikulus tertius (üçüncü ventrikül), ventrikulus quartusa (dördüncü ventrikül) aqueductus serebri yoluyla açılır. Aşağıda ise medulla spinalisin kanalis sentralisi ile devam eder. Dördüncü ventrikül, tavanın alt kısmının ortasında bir, dış yanlarda iki delikle spatium subaraknoideuma açılır.

Ventriküller, pleksus koroideuslar tarafından yapılan likor serebrospinalis ile doludur. Likor serebrospinalis, ventrikülleri dolaştıktan sonra ventrikulus quartusun tavanındaki üç delik yoluyla ventrikül sisteminden çıkıp spatium subarachnoideuma geçer (13).

Kranial Sinirler

Beyinde değişik lokalizasyondaki çekirdeklerden çıkarak kafatasında bulunan deliklerden ve yarıklardan geçen 12 çift kranial sinir toraks ve abdomende yer alan yapıları innerve eden onuncu sinir hariç, baş ve boyunda dağılır (13).

1. Nervus Olfactorius
2. Nervus Opticus
3. Nervus Oculomotorius
4. Nervus Trochlearis
5. Nervus Trigemini
6. Nervus Abducens
7. Nervus Facialis
8. Nervus Vestibulocochlearis
9. Nervus Glossopharyngeus
10. Nervus Vagus

11. Nervus Accesorius

12. Nervus Hypoglossus

2.1.3- HİSTOLOJİ

Beyin parankimi, glial hücrelerin (astrozitler, oligodendrositler ve ependimal hücreler) oluşturduğu çerçeve ile kuşatılmış nöronlar, kan damarları ve mikrogliyalardan meydana gelmiştir. Beyinde gerçek anlamda bağ dokusu bulunmaz bu nedenle göreceli olarak yumuşak ve jel kıvamında bir organdır.

Beyin, beyincik ve medulla spinalisden kesit alındığında, ak ve gri maddeler görülür. Bu farklılıktan, miyelinin MSS'deki dağılımının farklı olması sorumludur. Ak maddenin ana bileşeni miyelinli aksonlar ve miyelin yapan oligodendrositlerdir. Ak maddede nöron hücre gövdesi bulunmaz.

Gri maddede nöronal hücre gövdeleri, dentritler ve aksonlarla, glia hücrelerinin başlangıç bölümündeki miyelinsiz kısımlar bulunur. Burası sinapsların yapıldığı bölgedir. Gri madde beyin ve beyinciğin yüzeyinde yoğundur, beyaz madde daha merkezi bölgelerde bulunur (14).

Glia Hücreleri

Sinir dokusunda hücreler arası matriks yoktur, glia hücreleri nöron etkinliği için gereken uygun mikroçevreyi sağlar. Bu noktada farklı kökene, morfolojiye, fizyolojiye ve patolojiye sahip değişik glial hücreler bulunmaktadır, bunlar kökenlerine ve işlevlerine göre sınıflandırılabilir (14).

Astrozitler

Çok sayıdaki uzantıları nedeniyle yıldız şeklinde izlenen hücrelerdir. Astrozitler noronları kapillerlere ve piamatere bağlar. Astrozitler, yapısal işlevlerine ek olarak

nöronların iyonik ve kimyasal ortamını kontrol eder. Geniş uçlu uzantısını epiteldekine benzer bağlantı kompleksleri aracılığıyla endotel hücrelerine tutturmuş olan bir astrosit tipi, MSS ile kan damarları arasında kesintisiz bir bariyer oluşturur (15, 16). Bu bariyer moleküler düzeyde, kan-beyin lipid bariyeri olup, endotel hücrelerini çevreler ve beyin dokusunu kandan izole eder. Kan- beyin bariyerinin geçirgenliği molekül büyüklüğü ile ters orantılı ve direkt lipid çözünürlüğü ile ilgilidir. Gaz ve su bariyerden hızlı bir şekilde geçerken glukoz ve elektrolitler daha yavaş geçerler. Molekül ağırlıkları 60.000 veya daha fazla olan bileşikler dolaşım sistemi içinde kalır. Kan-beyin bariyeri; şiddetli açlık ve karaciğer yetmezliği, santral sinir sistemi enfeksiyonları, sepsis, intrakraniyal kitle ve travmada bozulabilir (17).

Ependimal hücreler

Bu hücreler, MSS'deki boşlukları döşeyen alçak prizmatik silyalı epitel hücreleridir (14).

Oligodentrositler

Nöronların elektrikselsel uyarı dağıtımını sağlayan miyelin kılıfı yaparlar. Bu hücrelerin aksonların etrafına sarılan birkaç küçük uzantısı bulunmaktadır, bu uzantılar miyelin kılıfı oluşturur (14).

Mikroglia Hücreleri

Kısa uzantılara sahip, uzamış, küçük hücrelerdir. Rutin hematoksil-eozin preparatlarında, diğer glia hücrelerinin küre şeklindeki çekirdeklerinin aksine yoğun ve uzun şekilli çekirdekleriyle ayrılırlar. Mikroglialar, sinir dokusunda mononükleer

fagositik sistem kapsamına giren fagositik hücrelerdir ve kemik iliğindeki öncül hücrelerden köken alırlar (14).

Nöronlar

Sinir hücreleri ya da nöronlar, karmaşık yapısal özellik gösteren bağımsız anatomik ve işlevsel birimlerdir. Uyarıları almak, iletmek ve iletirmek, belli hücresel etkileri başlatmak, nörotransmitterleri salgılamaktan sorumludur (14).

2.1.4- PATOLOJİ

Astrositomların sınıflandırılmasında en yaygın kullanılan sistem WHO sınıflandırmasıdır. Bu sisteme göre astrositomlar histopatolojik görünümüne göre dört dereceye (grad) ayrılmaktadır (18). Grad arttıkça atipi, anormal damarlanma ve mitoz özellikleri artar, prognoz kötüleşir.

MSS TÜMÖRLERİ SINIFLANDIRMASI (WHO-2007) (19)

1. Astrositik Tümörler

- Grad1: Piloitik Astrositom
Subependimal Dev Hücreli Astrositom
Pleomorfik Ksantrositom
- Grade2: Diffüz Astrositom
- Grade3: Anaplastik Astrositom
- Grade4: Glioblastoma Multiforme

2. Oligodendroglial Tümörler

3. Mixed Gliomalar

4. Ependimal Tümörler

5. Koroid Plexus tümörleri

6. Nöronal ve Mixt Nöroglial tümörler

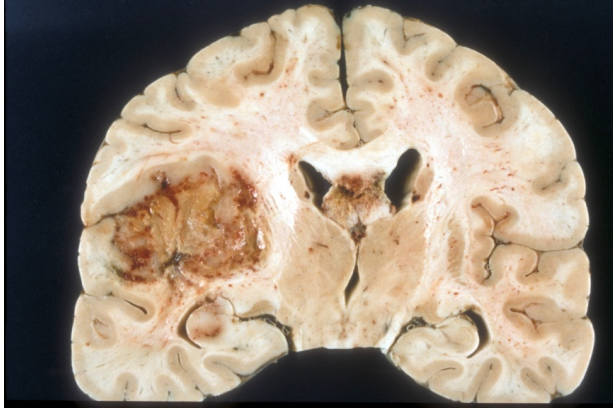
7. Nöroblastik Tümörler

8. Pineal Parankimal tümörler
9. Embriyonel Tümörler
10. Orijini Belirsiz Glial Tümörler

Astrostitom

Astrostitomlar, primer MSS tümörlerinin en sık görülen grubunu oluşturur. Astrostitomlar tüm glial tümörlerin %80-85'idir. Bunlar pilositik astrostitom tarafından örneklendirilen, düzgün sınırlı yavaş büyüyen tipten, GBM gibi yüksek derecede malign, infiltratif tümörlere kadar heterojen bir grubu kapsar. İyi diferansiye astrostitomlar genellikle kötü sınırlı infiltratif lezyonlardır. Parankimi genişleterek normal gri ve beyaz madde sınırlarını bozarlar.

Anaplastik astrostitomalar, histopatolojik olarak iyi diferansiye lezyonlardan, artmış sellülarite, nükleer pleomorfizm, mitotik aktivite ve vasküler endotelial proliferasyon ile ayrılır. GBM radyolojik olarak düzensiz kontrast tutan ve komşu beyin dokusunda önemli ölçüde ödemin eşlik ettiği görüntü arz eder. Makroskobik olarak, hemoroji, nekroz ve kistik değişimden ibaret düzensiz sahalara sahip infiltratif lezyonlardır (ŞEKİL 2).



ŞEKİL 2: Glioblastoma Multiformenin Kesit Görünümü.

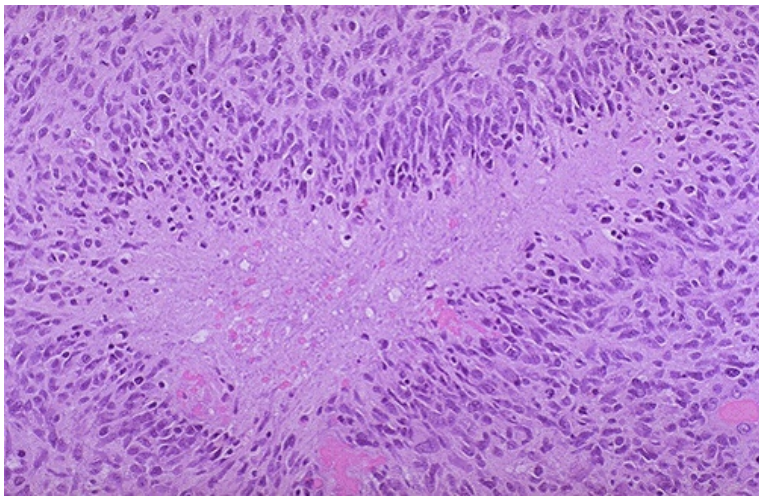
Histopatolojik incelemelerde, hücreden zengin stromada neoplastik hücrelerin belirgin derecede pleomorfizm gösterdiği ve anaplastik indifferansiye özellikler

taşıdıkları izlenir. GBM'de gözlenen vasküler proliferasyon ve multiple nekroz alanları tipik olup diğer astrositomlarda genellikle görülmez (20).

Nekrotik sahalar çevresinde nükleusların dizilmesi, nükleer psödopalizatlaşma olarak tanımlanır. Bir glioblastoma örneğinde ortalama üç psödopalizad nekroz vardır (21).

Pseudopalizad hücreler sıklıkla daha az proliferatiftir ve hipoksik durumlarından dolayı daha yüksek apoptozis oranlarına sahiptir. Palizadların yarısından çoğunda santral vasküler lümen vardır. Vasküler proliferasyonlar tümör boyunca görülebilir fakat hücre sayısının fazla olduğu periferik alanda birikmeye eğilimlidir. Bu bölge radyolojik çalışmalarda kontrast tutan halka görünümündedir (22). GBM'de, damar yoğunluğu artmıştır ve damarlarda hiperplazi gözlenir (23).

İnfiltratif büyüme küçük undifferansiye hücrelerin, beyaz maddedeki aksonal yapılarda veya beyin yüzeyi ve damarlar boyunca çoğalması ile karakterizedir. Bunlar "scherer'in sekonder yapıları" olarak adlandırılır (24). Omurilikte tümör hücreleri subaraknoid boşluğa kadar yayılabilir (25). Tümör hücrelerinin myelinize yapılara olan affinitesi nedeniyle en sık forniks, korpus kallosum, ön komissür ve optik radiation gibi yapılar aracılığıyla yayılım olur (26). Korpus kallosuma yayılım gösteren simetrik tümörlere "kelebek Glioma" denilmektedir. GBM'de tümör sınırları genellikle diffüzdür, ama nadir vakalarda sınırları belirgin olup karsinom metastazını taklit edebilir. Multisentrisite ise olguların %5'inden daha azında görülür (27).



ŞEKİL 3: GBM'de pseudopalizatlaşmaya bir örnek

Oligodendrogliom

Oligodendrogliomlar genellikle serebral hemisferlerde meydana gelirler. İnfiltratif astrositomalardan daha düzgün sınırlıdır. Kalsifikasyon sıklıkla görülür. Mikroskopik olarak, klasik oligodendroglioma yuvarlak, uniform nükleuslu, sıklıkla şeffaf perinükleer haloja sahip infiltratif hücrelerin varlığı ile tanınır. Tümöral hücreler nöronlar çevresinde kümeler oluşturmaya eğilimlidir ve bu bulgu satellitozis (uydulaşma) olarak değerlendirilir.

Ependimom

Ventrikül duvarından ya da intraspinal lezyonlarda santral kanal artıklarından gelişen ependimomalar genellikle iyi sınırlıdır. Tipik olarak intrakranial lezyonlar, solid kitleler halinde ventrikül boşlukları içine çıkıntı yapar ve bu yapılar bazen belirgin olarak papiller şekildedir. Tümörlerin çoğu iyi diferansiye olmasına rağmen anaplastik değişimlere rastlanabilir.

2.1.5- ETYOLOJİ

Beyin tümörlerinin etyolojisi konusunda çeşitli teoriler ileri sürülmüşse de bu konuda kesin bir sonuca ulaşılabilmemiş değildir. Travma, hormonal faktörler, çevre ve genetik faktörler suçlanmaktadır (19, 28). Kansorejen madde içeren, özellikle Petro-kimya sanayi artıkları ile temas edenler ile manyetik alan içerisinde çalışanlar ve özellikle radyasyona maruz kalmış kişilerde beyin tümörü görülme sıklığının arttığı hakkında yayınlar vardır.

MSS tümörlerinin, nörofibromatozis (tip 1 ve 2), tüberoskleroz, Li-Fraumeni sendromu, von Hippel-Lindau hastalığı, familial polipozis ve nevoid bazal hücreli karsinom sendromu gibi herediter hastalıklarla birlikte görülmesi ve moleküler ve sitogenetik açıdan yapılan çalışmalarda elde edilen genetik bozukluklar, beyin tümörlerinin etiyolojisinde genetik faktörlerin rolünü ortaya koymuştur.

GBM ve AA genellikle herhangi bir ailevi yatkınlık ya da tanımlanabilir bir çevresel etken olmaksızın sporadik olarak ortaya çıkarlar. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda ortaya atılan hipotezlere göre düşük grad astrositomlardan GBM'e ilerleyiş kromozom 10 ve 17'de yerleşim gösteren supresör genlerin kademeli kayıplarından ileri gelmektedir (26, 27). Bu kayıplar tümör büyümesini ve heterojenitesini artıran dominant onkojenlerin aktivasyonuna yol açmaktadır. Kromozom 10 ve 17'de kayıplar gliomalı hastalarda 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 p53 mutasyonları gözlenmektedir.

2.1.6- EPİDEMİYOLOJİ

Primer beyin tümörlerinin dağılımı büyük oranda yaşla ilişkilidir. GBM ve AA insidensi 14 yaş altında 100.000'de 0,4 iken, 45 yaş üzerinde 100,000'de 4,5'a çıkmaktadır (29). Aynı şekilde astrositomaların yaş ile yerleşim alanları da değişkenlik göstermektedir. 25 yaş altında görülen astrositomaların 2/3'ü infratentoryel iken 25 yaş üzerinde %90 supratentoryel yerleşim gösterirler.

GBM ve AA'nın tüm primer beyin tümörleri içindeki oranı farklı yayınlarda %20'den %50'e kadar değişmektedir (29, 30). Sadece erişkin yaş grubu ele alınınca primer beyin tümörlerinin yarıdan fazlasını GBM oluşturur. ABD'de GBM için ortalama yaş 60 dolayında iken, AA veya diğer astrositomalarda ortalama yaş 50 dolayındadır (31).

GBM primer olarak gelişebildiği daha düşük gradlı glial tümörlerden de gelişebilmektedir. Bu iki tip GBM sırasıyla, primer ve sekonder GBM olarak anılmaktadır. Primer GBM daha yaşlı insanlarda ve daha kısa zamanda gelişen bir klinik tablo ile karşımıza çıkarken, sekonder GBM, daha genç hastalarda ve genellikle aylar veya yıllar süren klinik tablolar ile kliniklere başvururlar.

Yıllar içinde GBM görülme sıklığı artmıştır. Özellikle gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda ABD ve Kanada'da yetmişli yıllardan seksenli yılların ortalarına kadar tespit edilen GBM olguları yaklaşık iki kat kadar artış göstermiştir.

Bunun nedeni ise teknolojik gelişmeler ile tespit edilme oranının artması olarak ortaya konmuştur (32, 33). AA ve GBM erkeklerde kadınlara göre, beyaz ırkta siyah ırka göre bir miktar daha siktir.

2.1.7- KLİNİK

Beyin tümörlü hastalarda görülen semptomlar genellikle kafa içi basınç artışına bağlı oluşur. Tümöre bağlı olarak BOS akışı engellendiğinde kafa içi basınç artar. Semptomlar, 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 basıya neden olabilecek kritik hacme ulaşması sonucu, intrakranyal basıncın artışı ile ilişkili olarak da ortaya çıkabilir. Sıklıkla bölgesel olma özelliği taşır ve genellikle tümörün yerleşimi hakkında bilgi verir. BOS dolaşımı pozisyonla ilgili olarak değişiklik gösterdiğinden, başağrısı karakteristik olarak sabah saatlerinde daha şiddetlidir. Öksürmek veya intrakranial basıncı arttıracak vücut hareketlerinde bulunmak ağrıyı şiddetlendirir. Bulantı-kusma sıklıkla orta hat ve posterior fossa tümörleri ile ilişkilidir.

Mental değişiklikler primer veya metastatik frontal ve temporal lob tümörlü hastalarda çok sık görülen ortak bir bulgudur (34, 35). İntrakranyal tümörler kitle etkisi veya metabolik bozukluklara yol açmak suretiyle, fonksiyonel yıkıma neden olabilir. Nörolojik bozukluklar, beynin tutulduğu alana bağımlı olarak ortaya çıkar. Baskın hemisferde gelişen bir tümör, afazi ve karşı tarafta hemiparezi; serebellar yerleşimli bir tümör ataksi ve koordinasyon bozukluğu gibi bulgularla ortaya çıkabilir (36).

Tümör yerleşimine bağlı olarak, fokal ve lobar bulgular da görülebilir. Örneğin pariyatel lob tümörlerinde; afazi, agnozi, kortikal apreksi, hemipleji veya parezi, temporal lob tümörlerinde; yakın hafıza kaybı, auralı nöbetler ve hallusinasyonlar, frontal lob tümörlerinde; anosmi, kişilik değişiklikleri, olfaktor hallusinasyonlar, oksipital lob tümörlerinde; görme alanı bozuklukları ve aleksi görülebilir (28, 35).

Epileptik nöbetler sinir dokudaki irritasyonu gösterir. En sık grand mal ve fokal tip nöbetler görülür (28, 34).

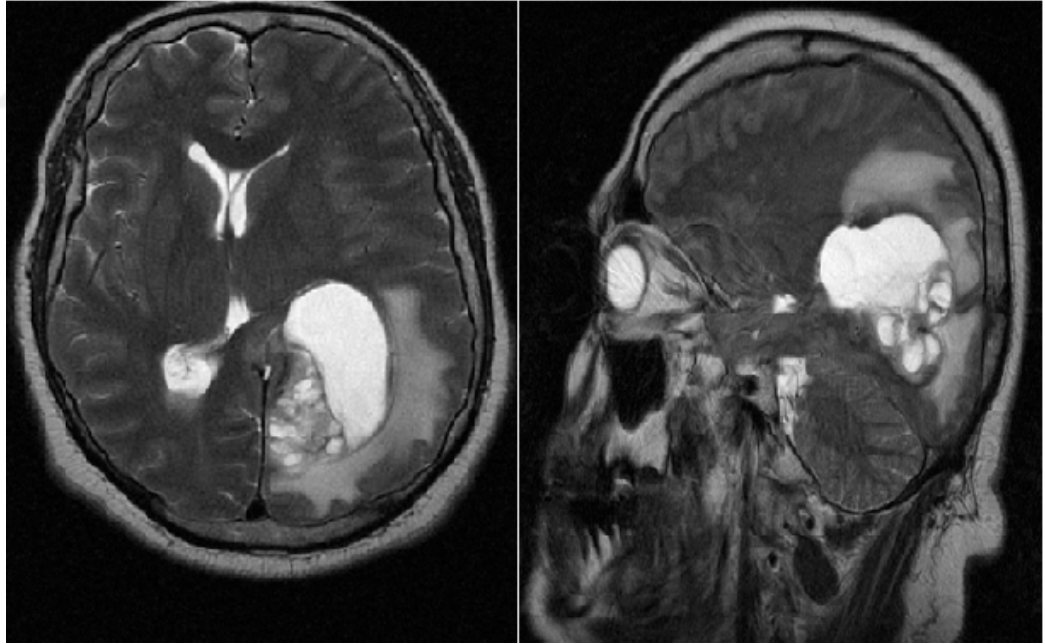
2.1.8- TANI YÖNTEMLERİ

Beyin tümörlü hastaların ilk muayenesi, ayrıntılı bir hikaye almayı ve fizik muayeneyi kapsamalıdır. Aile hikayesi önemlidir. Beyin tümörleri ile ilişkili olan herediter hastalıklar, kimyasal maddelere maruz kalınmış olması, enfeksiyon hikayesi etyolojinin belirlenmesinde yardımcı olabilir (19, 28).

Nörolojik muayenede davranış biçimi, duygusal yapı, entellektüel düşünce gibi mental durumun saptanması, yürüme, denge gibi koordinasyon durumunun tespiti, ağrı, dokunma, vibrasyon gibi duyuşsal algılamaların anlaşılması, kas gücü, kas tonusu, pasif hareketlere karşı kasların direnci gibi motor yanıtı ve kranyal sinirlerin sağlıklı çalışıp çalışmadığının belirlenmesi amaçlanır. Yapılması gereken bir diğer rutin test ise, artan intrakranyal basıncın önemli bir göstergesi olan, papil ödem varlığını göstermek için yapılan göz dibi muayenesidir (19, 28). Görme alanı muayenesi ise optik sinir, optik kiazma, optik traktusu etkileyen veya oksipital lobda lokalize tümörlerde yararlı olur (37).

Günümüzde bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) standart görüntüleme yöntemleridir. Glial tümörlerde BT, tanı koyma, lokal tedavileri planlarken tümör boyutunu ölçme, tedavi altındaki hastalarda tümöre bağlı değişen parametrelerin değerlendirilmesi ile, tedavinin etkinliğini belirleme ve tedavi sonrası takiplerde ve tedaviye yanıtı ölçmede yaygın olarak kullanılan temel yöntemdir. GBM genellikle BT'de "hipodens" lezyonlar olarak görülür. Kontrast madde enjeksiyonunu takiben BT'de kontrast tutan bölgeler, tümör dokusunu yansıtır. Kontrast madde tutulumu, tümörün tanımlanması için gereklidir. Tümör boyutunu tanımlamada pek çok klinisyen, BT'de kontrast madde tutulumunu kullanmaktadır. BT'de kontrast tutulumu, neovaskülarite varlığı ile ilişkilidir. BT'de tümöral doku içinde yer alan düşük dansiteli alanlar, kanlanmanın zayıf olduğu alanları belirler. Bu bölgeler aynı zamanda nekrozu da temsil eder. BT'de görülen tümör çevresindeki düşük dansiteli alanlar ise, tümöre bağlı gelişen ödem gösterir.

BT, tanı ve cerrahi rezeksiyon sonrası tedavilere temel oluşturacak rezidüel tümörün boyutunu belirlemek amacıyla da kullanılmaktadır (38). MRG yüksek rezolüsyonu, kemik artefaktının olmaması, her düzlemde görüntü verebilmesi nedeniyle beyin tümörlerinin tespiti, lokalize edilmesi ve ödem, hidrosefali veya hemorajinin değerlendirilmesinde beyin tomografisine göre daha üstündür. Aynı zamanda, MRG ile radyoterapi planlanmasının tümörün etrafındaki invazyon alanını da kapsamı açısından daha uygun tedavi volümü sağladığı saptanmıştır (39). MRG'de glioblastomalar heterojen kitleler şeklinde görünür. Bu heterojen görünüm nekroz ve/veya kist oluşumuna bağlıdır. T1A görüntülerde genellikle santral yerleşimli hipointens alan mevcuttur. Bu hipointens alanı çevreleyen kalın, düzensiz duvar ve solid nodüller parankime göre izointens veya hafif hipointens sinyal paternine sahiptir. T2A incelemelerde değişik sinyalli heterojen hiperintens görünüm vardır. Tümörü çevreleyen çevresel ödem alanı T2A görüntülemeye belirgindir. İntravenöz gadolinyum sonrası yapılan incelemelerde opaklaşma her zaman saptanır. Bu boyanma genellikle tümörün kalın düzensiz duvarında halkasal olmaktadır.



ŞEKİL 4: GBM'li bir olgunun MRG görüntüleri

Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) glial tümör metabolizması çalışmalarında yeni bir görüntüleme tekniğidir. "MRS" vasıtasıyla Fosfor 31 (P31) ve Hidrojen (H) ölçümleri yapılarak, enerji metabolizmasının haritası çıkarılabilir, hücre zarının lipid

metabolizması ve diğer hücre unsurları tanımlanabilir. Yapılan çalışmalarda, fosfolipid hücre zarı içeriğinde bulunan kolin seviyesinin, kronik radyasyon nekrozunda azaldığı bulunmuştur ve kolin seviyesinin tespiti ile, tedaviye cevabın değerlendirilebileceği, nekroz ile yineleme ayrımının yapılabileceği söylenmektedir (36).

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

Pozitron emisyon tomografi (PET), malign büyüme nedeniyle gelişen nekroza bağlı olarak, metabolizması hızlanan alanların farklılaşması sonucunda ortaya çıkan, doku değişkenliğini saptamaya yardımcı olan bir tanı yöntemidir (28, 37). Single photon emisyon tomography (SPECT) ve PET, tümör metabolizmasını anlamak ve radyasyon nekrozundan, neoplaziyi ayırt etmekte kullanılmaktadır (36).

2.1.9- TEDAVİ

GBM'de belirlenen optimal tedavi modalitesi, mümkün olan en geniş cerrahi rezeksiyon sonrasında uygulanan adjuvan radyoterapi ve seçilmiş olgularda kemoterapi eklenmesi şeklindedir.

Cerrahi

Beyin tümörlü hastalarda cerrahi girişim, ana tedavi yöntemlerindedir. Cerrahi, sadece tümör yükünü azaltmakla kalmayıp, doğru doku tanısı ile tedavinin yönlendirilmesine de yardımcı olmaktadır. Cerrahi ile intrakranial basınç düşmekte

ve nörolojik performans durumunda da düzelme sağlanmaktadır. Uygulanacak rezeksiyonun kapsamı tümör özelliklerine ve lokalizasyonuna göre çeşitlilik gösterir. Amaç, tümörü maksimum çıkarmak, normal işlevlere en az zararı vermek ve hastanın yaşam kalitesini bozmamak olmalıdır.

GBM, çevre beyin dokusunda yaygın infiltrasyona neden olduğundan, çoğunlukla subtotal rezeksiyon mümkün olmaktadır. Ancak bu yöntemin tek başına kullanılması, geçici internal dekompresyonu sağlamakta, fakat kür sağlayamamaktadır. Tümörün cerrahi rezeksiyona elverişli olmayan bir bölgede yerleşmesi durumunda operasyon, histopatolojik tanı için biopsi almak veya şant, eksternal dekompresyon gibi palyatif tedaviler amacıyla yapılmaktadır.

Biyopsi; kraniyotomi için medikal veya anestezi riski taşıyan, lezyonun lokalizasyonu nedeniyle total rezeksiyonunun mümkün olmadığı vakalarda, büyük yüzeysel lezyonlarda, histopatolojik tanı amacıyla veya daha önce tanı konmuş, ancak görüntüleme yöntemleri ile tesbit edilemeyen tümör progresyonunu, histolojik olarak tanımlamak amacı ile kullanılır.

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

Tekrarlayan hastalık durumunda cerrahi, nörolojik durumu bozulmamış seçilmiş vakalarda hem yaşam kalitesini hem de süresini arttırabilir ve adjuvan tedavilerin etkinliğini arttırmaya yardımcı olabilir.

Radyoterapi

Konformal Radyoterapi

GBM'de tümör mümkün olan en geniş sınırlarda çıkartılsa da çoğu zaman geride kalabilen neoplastik hücreler yeniden çoğalır. Bu kalıntı hücrelerin çoğalmasını

engellemek ya da kısmi rezeksiyonda geride kalan tümörü ortadan kaldırabilmek amacı ile tedaviye radyoterapi eklenmesi gerekir. Herhangi bir sebeple opere olamayan hastalarda ise primer tedavi yöntemi olarak radyoterapi uygulanabilir.

Beyin tümörlerinde radyoterapinin kullanılması 1920'lere dayanmaktadır (40). 1970'lerde ve 80'lerin başında yapılan bazı çalışmalar neticesinde radyoterapinin sağ kalımı arttırdığına yönelik veriler elde edilebilmiştir (41). Bunlar arasında Brain Tumor Study Group'un (BTSG) yürüttüğü faz 3 çalışmalar da yer almaktadır (42, 43). (Tablo 2)

TABLO 2: Malign Glioma Tedavisinde Kemoterapi, Radyoterapi, Kemoradyoterapi Tedavilerini Karşılaştıran Faz 3 Çalışmalar.

| Çalışma | Hasta Sayısı | Tedavi Şekli | Medyan | Sağ kalım | | |
|------------------------|--------------|----------------------------------|--------|-----------|------|----------|
| | | | | 18 ay | 24ay | 5 yıl |
| BTSG 69-01 (32) | 31 | İzlem | 3.2 | 0 | 0 | 0 |
| | 51 | Carmustine | 4.3 | 4 | 0 | 0 |
| | 68 | Radyoterapi | 8.3 | 4 | 1 | Veri Yok |
| | 72 | Radyoterapi + Carmustine | 7.9 | 19 | 5 | Veri Yok |
| BTSG 72-01 (33) | 81 | Semustine | 4.8 | 10 | 8 | Veri Yok |
| | 94 | Radyoterapi | 8.3 | 15 | 10 | Veri Yok |
| | 92 | Radyoterapi + Carmustine | 11.8 | 27 | 15 | Veri Yok |
| | 91 | Radyoterapi + Semustine | 9.7 | 23 | 12 | Veri Yok |
| EORTC/NCIC (29, 34) | 286 | Radyoterapi | 12.1 | 21 | 11 | 2 |
| | 287 | Radyoterapi + Temozolamide | 14.6 | 39 | 27 | 10 |

BTSG, Brain Tumor Study Group

EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer

NCI-C, NCI Canada

Geçmişte radyoterapi uygulamalarında, tüm beyin hacmini kapsayan karşılıklı lateral alanlar kullanılmıştır. Fakat yapılan klinik ve otopsi çalışmaları sonucunda

yinelemelerin %80'inden fazlasının gross tümörün 2 cm uzağından geçen alan içinde geliştiği gösterilmiştir (45- 48). Aynı zamanda tüm beyin ışınlanması sonrası sağ kalım gösteren hastalarda radyoterapiye bağlı gelişen morbidite, kısmi beyin ışınlanması yapılanlara kıyasla daha fazladır. Ramsey ve arkadaşlarının (49) tüm beyin ışınlanması ve kısmi beyin ışınlamasını karşılaştıran randomize çalışmasında kısmi beyin ışınlanması yapılan hastaların hastaliksız ve genel sağ kalımlarının daha uzun olduğu bulunmuştur. Günümüzde tüm beyin RT'si Gliomatozis serebri gibi yaygın intrakranial tutulumlar dışında önerilmemektedir (50).

RT uygulanacak hastalar cerrahi sonrası, kraniotomi telleri alındıktan sonra simüle edilirler (genellikle cerrahiden 10-14 gün sonra). Simulasyon sırasında immobilizasyonu sağlamak amacıyla, hastaya özel kranial maskeler kullanılır. İdeal şartlarda çekilen planlama BT'sinin kesit kalınlığı ile preoperatif MRG'nin kesit kalınlıklarının aynı olması arzu edilir. Planlama BT'si üzerinde hedef volümler oluşturulurken hastanın preoperatif MRG'leri kullanılır.

Preoperatif MRG'de;

T1 sekanslar Gross Tümör Hacmini (GTV) tanımlamada,

T2 veya Flair sekanslar ise mikroskobik infiltrasyon hacmini kapsayan klinik hedef hacimi (CTV) tanımlamada kullanılır.

Planlanan hedef hacim (PTV) oluşturmak için, hem organ hareketi hem de setup hatası hesaba katılır. Tedavi sırasında beyindeki organ hareketi 1 mm'nin altında kabul edilir. PTV oluşturulduktan sonra tümörün infiltre edemeyeceği dokular PTV'den çıkarılabilir. Güncel bir çalışmada Bokstein ve arkadaşları temporal kemik gibi anatomik bariyerlerin tümör yayılımını sınırlayabildiklerini bildirmişlerdir (51).

Uygulanacak radyoterapi rejimi ile ilgili kullanılan iki ana kılavuz RTOG ve EORTC'dir. RTOG yaklaşımı bifazik bir teknik olup, başlangıç PTV (PTV 1) ışınlamasını takip eden ikinci bir PTV (PTV 2) ışınlamasını içerir.

PTV1; T2 ya da FLAIR görüntülerden belirlenen CTV' yi içerir ve 2Gy/46Gy ile tedavi edilir.

PTV2; T1 görüntülerden belirlenen GTV'yi içerir ve 14 Gy ile tedavi edilir.

EORTC ise tüm tedavi süresince tek tedavi hacminin kullanılmasını önermektedir. Tablo. 3'te bazı kılavuzların kısmi beyin ışınlamasında önerdikleri hedef hacimleri gösterilmektedir.

TABLO 3: Klinik Çalışmalarda Kullanılan Radyoterapi Volümleri

| Referans Çalışmalar | RT Doz | RT Volümleri |
|----------------------------|---------------|---------------------|
| RTOG | 46 Gy | T2 + 2 cm |
| | 14 Gy | T1 + 2,5 cm |
| EORTC | 60 Gy | T1 + 2-3 cm |
| NCCTG | 50 Gy | T2 + 2 cm |
| | 10 Gy | T1 + 2 cm |

EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer; Gy, Gray; NCCTG, North Central Cancer Treatment Group; RT, Radyoterapi;

RTOG, Radiation Therapy Oncology Group;

Tablo. 4'te, QUANTEC (normal doku etkilerinin klinikte niceliksel incelemesi) kılavuzu kullanılarak risk altındaki çeşitli dokuların tolerans düzeylerini özetlenmiştir. Emami ve ark. (53) beynin üçte birinin 60 Gy'lik ışınlama sonucu 5 yıl içerisinde %5'lik bir kronik hasara uğrayacağını öngörmüşlerdir. Lawrence ve ark. (52) ise bu öngörünün oldukça konservatif olduğunu, tersine bu etkinin 72 Gy ile gelişeceğini ileri sürmüşlerdir.

TABLO 4: Malign Gliom Planlamasında, Risk Altındaki Organlar ve Tolerans Dozları

| Organ | Doz Limit |
|-------------------------|------------------|
| Beyin Parankimi (42) | 72 Gy |
| Optik sinir/kiazma (44) | 60 Gy |
| Beyin Sapı (45) | 54 Gy |

Kranial radyoterapi uygulanan hastalarda kemoterapi almamış olsalar bile sitopeni gelişebilir (46). Bu yan etkinin muhtemel mekanizması dolaşımdaki kanın ışınlanması (kavernöz sinüs içerisinde) ve kraniumdaki kemik iliğinin etkilenmesi olarak açıklanır (47).

Sonuç olarak amaç, tanımlanan hacme en uygun dozun verilmesidir. Nispeten daha düşük enerjili ışın demetleri (örn. 6 MV) ile daha homojen doz dağılımı sağlanabilmektedir. Önerilen doz 1.8 Gy- 2 Gy/gün'den toplam 59.4Gy- 60Gy'dir.

Stereotaktik Radyoterapi

Hasta sayısının yetersiz ve çalışma dizaynının iyi olmadığı iki faz 3 çalışmada stereotaktik radyoterapi alan hastalar incelenmiştir. Loeffler ve ark. (58) başlangıçta 59.4 Gy fraksiyone radyoterapi görmüş, sonrasında ise medyan dozu 12 Gy olan radyocerrahi uygulanan 37 hasta ile ilgili elde ettikleri verileri paylaşmıştır. Ortalama 19 aylık bir takip sonrasında, %76'lık bir hayatta kalma oranı bildirilmiştir. Sarkaria ve ark. (59), yüksek gradeli gliomalı 115 hastanın radyoterapi sonuçlarını yayınlamıştır. Hastaların medyan sağ kalım süresi 94 hafta olarak bildirmiştir. Bu sonuçlar, radyocerrahinin yararı mı, yoksa yanlı hasta seçiminin sonucu mu sorusunu akla getirmektedir.

RTOG 93-05'te, yeni tanı almış GBM'li hastalarda, konformal radyoterapi ve carmustin tedavisi radyocerrahi ile karşılaştırılmıştır. Genel sağ kalım ya da yaşam kalitesi açısından herhangi bir fark saptanmamıştır (60). Radyocerrahinin özellikle fokal yinelemelerde halen yeri olabilir.

Brakiterapi

Brakiterapi, radyoaktif materyallerin tümör alanına yerleştirilmesini tarif etmektedir. Brakiterapi de tıpkı radyocerrahi gibi fokal doz arttırımı için olanak sunmaktadır. Bu tür durumlarda beyine hem kalıcı hem de geçici radyoaktif implantlar yerleştirilir.

Gutin ve ark. (61), brakiterapi ile ilgili bir faz 2 çalışmasında yaşam süresi açısından potansiyel bir fayda olabileceğine dair bulgular elde etmiştir, ancak daha sonra gerçekleştirilen randomize çalışmalarda bu bulgulara destek niteliğinde verilere ulaşamamıştır (62, 63).

Kemoterapi

Nitrozoüreler

Nitrozoüreler, malign beyin tümörlerinin tedavisinde kullanılan temel kemoterapötik ajanlardır. Bununla birlikte yalnızca küçük bir antitümör etki göstermektedirler (64, 65). Birleşik Devletler’de sık sık reçete edilmekle birlikte, tek ajan karmustin (BCNU) ya da lomustin, veya prokarbazin, lomustin ve vinkristinden oluşan kombinasyon rejimi ile uygulanan adjuvan kemoterapinin yararı gösterilememiştir. Yayınlanmış çalışmalardan derlenen bir meta-analizde, adjuvan kemoterapinin, esas olarak AA için olası yararına işaret edilmiştir (66). Bununla birlikte İngiliz Tıbbi Araştırma Konseyi tarafından yürütülen geniş bir randomize araştırmada, prokarbazin, lomustin ve vinkristinden oluşan adjuvan kombinasyon rejimi, yalnızca 10 aylık bir medyan sağ kalımla, AA ya da GBM hastalarına katkısı gösterilememiştir (67). Klinik araştırmalarda kemoterapötik etkinlik görülmemesi, kısmen, bu ajanların kan-beyin bariyerini yeterince geçememelerine bağlı olabilir. Kan-beyin bariyeri beyin tümörlerinin kemoterapisinde önemli bir sorun oluşturur. Kemoterapi ajanlarının diffüzyonu yavaş bir süreç olduğundan, kan- beyin bariyeri bozulmuş olsa bile, kemoterapide kullanılan ilaçların çoğu yine de merkezi sinir sisteminde yeterli doku konsantrasyonlarına ulaşamaz.

Daha sonra yapılan invitro klinik öncesi çalışmalarda, glioma hücrelerinde çeşitli sitotoksik ajanlar ile sağlanan radyasyon etkisi artışı, bu ajanların radyoterapi ile eş zamanlı kullanımı için gerekçe oluşturmuştur (68,69). Böyle bir etki mekanizmasının doğal sonucu olarak yeni tedavi modaliteleri ve kemoterapötik ajanların geliştirilmesi çabasına girilmiştir.

Temozolomid

Temozolomid, 1980'lerde rasyonel ilaç tasarımı yoluyla geliştirilmiştir ve dakarbazin ile yapısal benzerlik gösterir; her iki ilaç da aynı aktif metaboliti paylaşırlar. Oral yoldan hızla absorbe edilir ve kan-beyin bariyerini geçer. Bu durum esas olarak ajanın asitler karşısında stabil olması ve lipofilik özelliğine bağlıdır (70). Maksimum plazma konsantrasyonu uygulamadan sonraki yaklaşık 60 dakika içinde ortaya çıkar ve ilaç böbrek yoluyla atılır. İnsanlarda serebro spinal sıvı içerisine penetrasyon ile ilgili çok az bilgi olmakla birlikte, MSS ile plazma arasındaki dengeye, muhtemelen ilacın alımından 4 saat sonra ulaşılmaktadır (71, 72). İlaç bir DNA alkilleyici ajan olarak aktivite gösterir, guanin üzerindeki N7 atomlarına, guanin üzerindeki O6 atomlarına ve adenin üzerindeki O3 atomlarına tercihli olarak bağlanır ve buraları metilize eder. Bu durum, metillenmiş guanin bazının, karşısındaki sitozin yerine timin ile birleşmesiyle sonuçlanır ve genellikle DNA yanlış eşleşim onarım mekanizmaları tarafından onarılamaz.

Temozolomid'in RT ile birleştirilme gerekçesi, aditif ya da olası bir sinerjik etkiye işaret eden klinik öncesi verilere dayalıdır. Temozolomid, eşzamanlı radyasyon uygulamasıyla birlikte, düşük düzeyde AGT ekspresyonu görülen U373MG glioblastoma hücre dizisine karşı aditif sitotoksisite göstermiştir. Öte yandan bu etki, yüksek düzeylerde AGT eksprese eden bir kolorektal hücre dizisinde gösterilememiştir (74). Van Rijn ve ark. (75), iki glioma hücre dizisinde, uzun süreli temozolomid teması ile bunu izleyen tek doz ve fraksiyone radyasyon uygulamasını araştırmışlar, U251 hücre dizisinde sitotoksisitede hiçbir artış gösterememiş, ama D384 hücre dizisinde uzun süreli temozolomid teması ve fraksiyone radyasyon uygulaması ile sitotoksisitenin arttığını göstermişlerdir. Temozolomid'in, glioma hücrelerinde G₂-M evresinde duraklamayı (arrest) indüklediği ve bu şekilde hücre siklusunu radyosensitif bir evrede senkronize ettiği gösterilmiştir (74).

Temozolomid direnci, kısmen, O⁶-alkilguanin DNA alkiltransferaz (AGT) aracılığıyla oluşur. Metilguanin-DNA metiltransferaz olarak da bilinen bu onarım enziminin, invitro temozolomid sitotoksisitesinin majör bir belirleyicisi olduğu bulunmuştur, sürekli bir temozolomid teması, bu enzimin tükenmesine yol açar (76).

Bu yüzden, temozolomid için, aralıksız bir uygulama programı araştırılmıştır ve 6-7 hafta süreyle gün başına 75 mg/m²'lik bir doz güvenilir görünmektedir (73).

Bevacizumab

Genel Bilgiler

Tüm kanserler arasında, GBM damarlanması en fazla olanlardan biridir (77) ve birçok prelinik çalışma GBM'i anjiyenezis için bir tümör modeli olarak kullanmaktadır (78). Anjiyenezisi düzenleyen en etkili faktör vasküler endotelial büyüme faktör (VEGF) ailesidir. Bu ailede VEGF ligandları olan VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, platelet kaynaklı büyüme faktörü ve plasental büyüme faktörü yer almaktadır. Bu ligandlar VEGF reseptörü (VEGFR) olan VEGFR-1 ve VEGFR-2'ye bağlanmaktadır. Bunlar arasında en önemli ligand VEGF-A'dır ve bu ligand VEGFR-2'ye bağlanarak endotelial hücre proliferasyonunu, vasküler permeabiliteyi ve migrasyonu düzenlemektedir. Hipoksik şartlarda, VEGF-A çoğunlukla HIF-1 α tarafından indüklenmektedir. HIF-1 α ise, yine hipoksik bir ortamda von Hippel Lindau proteininden ayrışmakta ve VEGF'nün de dahil olduğu bazı pro-anjiyjenik faktörlerin öncül bölgelerine bağlanmaktadır (79).

Vaskülarizasyon 3 farklı şekilde gelişebilmektedir;

1. Arteriogenez: mevcut bir kan damarının kollaterallerin kullanılması
2. Vaskülogenez: progenitör hücrelerin migrasyonu ve diferansiasyonu ile yeni damarların oluşturulması
3. Angiogenез: mevcut damarlar aracılığıyla yeni damarların oluşturulması.

GBM'de anjiyjenik kaskad tetiklendiği zaman, farklı birçok hücre türü, tümör endotelial hücreleri haline dönüşebilir. Bunlar arasında, kemik iliğinden mobilize olmuş dolaşımdaki progenitör hücreler, diğer hematopoetik hücreler ve hatta glioma hücrelerinin kendileri de yer almaktadır (80- 84).

Tümör vaskülarizasyonunun ne düzeyde mevcut damarlar üzerinden ya da yeni oluşturulan damarlar üzerinden sağlandığı bilinmemektedir. Ancak tümör proliferasyonunda anjiyenezisin kilit rol oynadığı artık yaygın olarak kabul

görmektedir. Neoanjiojenez sonucu oluşan damarlar, kıvrımlı, sızıntıya hassas ve dilate görünümde olup, birbirleri arasında anormal bağlantılara sahiptir. Bazal membranları da anormal olup tüm bu durumlar tümör içerisinde düzensiz, etkisiz ancak artmış bir kan akımının gelişimine yol açmaktadır. Bu damarları saran endotelial hücreler birbirine gevşek bir şekilde bağlanmış perisitler ve anormal bir şekilde kalınlaşmış bazal membran içerebilmektedir.

Kanser anjiojenezinin tümör hücreleri tarafından salınan bazı sitokinlere bağımlı olduğunun ortaya çıkmasından sonra, bu sitokin döngülerine etki ederek damar oluşumunun bozulması ve tümör büyümesinin sınırlanmasını amaçlayan ajanların geliştirilmesi gündeme gelmiştir. VEGF'nün bu süreçteki en önemli aktörlerden biri olduğunun ortaya konmasından sonra, birçok araştırmacı VEGF'nü bloke etmeye yönelik tedavi stratejileri geliştirmiştir (86). Bu araştırmaların sonunda, onaylanmış tek anti-angiogenik ajan olan bevacizumab geliştirilmiştir.

Bevacizumab, insan vasküler endotelial büyüme faktörüne (VEGF) spesifik olarak bağlanan ve biyolojik aktivitesini nötralize eden bir rekombinant hümanize monoklonal antikordur (87). Bevacizumab, %93'ü insan proteini, % 7'si murin olan bir monoklonal İmmünglobulin G (İgG) antikordur ve VEGF'nün tüm aktif izoformlarını inhibe eder. Bevacizumab hamsterin ovaryum hücresinden rekombinant biyoteknoloji aracılığıyla üretilmiştir ve yaklaşık 140.000 dalton molekül ağırlığına sahiptir (88). Bevacizumab, VEGF'nin endotel hücreleri üzerindeki reseptörlerine (Flt-1,KDR) bağlanmasını inhibe eder. VEGF'nün biyolojik aktivitesini nötralize ederek tümörlerin damarlanmalarını ve dolayısıyla büyümelerini yavaşlatır. İn vitro çalışmalar VEGF-1 (Flt-1) aktivasyonunun hücre proliferasyonu ve permeabilitesi ile ilişkisi olduğunu göstermektedir ve VEGF-2 (KDR) aktivasyonu hücre göçünü ve doku faktörü üretimini indüklemektedir (89-91).

Farmakokinetik Özellikler

Bevacizumabın farmakokinetiği, çeşitli tipte solid tümörleri bulunan hastalarda karakterize edilmiştir. Bevacizumabın farmakokinetik parametreleri en detaylı

şekilde FDA tarafından rapor edilmiştir (92). Farklı özellikte solid tümörlere sahip 491 vakalık 8 klinik çalışma (2 faz I, 4 faz II ve 2 faz III) yayınlanmıştır. Çalışmalarda ya bevacizumab tek başına (1-20 mg/kg IV haftada bir, iki haftada bir veya üç haftada bir) ya da değişik kemoterapi ajanları ile kombine edilerek uygulanmıştır.

Bevacizumab'ın farmakokinetiği diğer antikorlarda gözleendiği gibi, iki bölümlü bir model ile açıklanabilmektedir

Bevacizumab'ın metabolizması ve eliminasyonu IgG'ye benzer şekilde endotelial hücreler dahil olmak üzere vücudun her yerinde, öncelikli olarak proteolitik katabolizma yoluyla gerçekleşir (93). IgG'nin FcRn reseptörüne bağlanarak hücrel metabolizmadan korunur ve uzun terminal yarı ömre sahip olur. Tahmini eliminasyon yarı ömrü ($t_{1/2}$) yaklaşık olarak 20 gündür. Populasyonun farmakokinetik analizinde, yaşa göre bevacizumab'ın farmakokinetiğinde anlamlı farklılık görülmemiştir, bevacizumab klirensi ile hasta yaşı arasında korelasyon yoktur.

Antineoplastik ajanların bevacizumab farmakokinetiği üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada, birlikte uygulanan kemoterapinin bevacizumab farmakokinetiğini değiştirmediği gösterilmiştir. Tek başına Bevacizumab ile tedavi edilen vakaların klirensi, interferon alfa- 2a veya diğer kemoterapötikler (IFL, 5FU/LV, karboplatin/paklitaksel, kapesitabin, doksorubisin veya sisplatin/gemcitabin) ile kombine uygulanan vakalarla karşılaştırıldığında istatistiksel ve klinik olarak anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Hastalar

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkoloji kliniği'nde nüks GBM tanılı hastalarda bevacizumab kullanımının sağ kalıma etkisini araştıran bir çalışma yürütülmüştür. Protokole uygun olarak Aralık 2009- Mayıs 2012 tarihleri arasında tedaviye alınan 12 hastanın sonuçları Nisan 2012 tarihinde değerlendirmeye alınmıştır.

Çalışmaya aşağıda belirtilen özelliklere sahip hastalar dahil edilmiştir;

1. Patolojik olarak Glioblastoma Multiforme tanısı olan,
2. Standart kemoradyoterapi sonrası radyolojik olarak progresyonu gösterilen,
3. 18-70 yaş arasında olan,
4. Hematolojik, renal ve hepatik fonksiyonları yeterli olan (hemogloblin $>10\text{g/dl}$, mutlak nötrofil sayısı $>1500/\text{mm}^3$, platelet sayısı $>100,000/\text{mm}^3$, serum kreatinin düzeyi $<$ normalin 1,5 katı, total serum bilirubin $<$ normalin 1,5 katı ve karaciğer fonksiyon değerleri $<$ normalin 3 katı),
5. Bilinen başka bir malignitesi olmayan olgular.

Tedavi öncesinde tüm hastalara yapılan incelemeler şunlardır:

1. Anamnez
2. Histopatolojik değerlendirme
3. Operasyona ait ayrıntılı bilgi
4. Fizik ve nörolojik muayene
5. Nörolojik Fonksiyon Durumu (NFC), Eastern Cooperative Oncology Performans (ECOG) değerlendirmesi (Tablo 5)
6. Tam kan sayımı
7. Rutin kan biyokimyası
8. Radyolojik inceleme (akciğer grafisi, operasyon öncesi ve sonrası döneme ait kontrastlı beyin bilgisayarlı tomografisi ve/veya manyetik rezonans görüntüleme

TABLO 5: ECOG- PS ve NFC değerlendirmesi

| |
|--|
| <p>EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP PERFORMANS STATUSU (ECOG-PS)</p> <p>ECOG 1: Normal.</p> <p>ECOG 2: Semptom var, ama ayakta.</p> <p>ECOG 3: Zamanının yarısından azını yatakta geçiriyor.</p> <p>ECOG 4: Zamanının yarısından fazlasını yatakta geçiriyor.</p> <p>ECOG 5: Yatağa bağımlı.</p> <p>NÖROLOJİK FONKSİYON DURUMU (NFC)</p> <p>1. Normal veya hafif nörolojik bulgular var.</p> <p>2. Nörolojik bulgular orta şiddette, evde kendine bakabilir, bazen yardım gerekebilir.</p> <p>3. Önemli nörolojik bulgular var, hastane ve tıbbi bakıma muhtaç.</p> <p>4. Çok ciddi nörolojik ve fizik bozukluklar var, hastanede yoğun bakım altında (koma dahil)</p> |
|--|

3.2- Radyoterapi Uygulaması

Çalışmaya dahil edilen vakaların hepsine daha önce Kocaeli Üniversitesi Radyasyon Onkoloji kliniğinde, radyoterapi (RT) uygulanmıştı. GBM tanısıyla başvuran hastalar MRG (preop., postop), ameliyat notu ve patoloji raporlarına göre değerlendirildi. Kraniotomi telleri alındıktan sonra vakaların 3-boyutlu konformal radyoterapi (3-BRT) planlamada kullanılmak üzere Siemens Somatom Emotion Duo BT cihazında görüntüleri elde edildi. Görüntüleme sırasında termoplastik maske ile immobilizasyon sağlandı. 2 mm' lik kesit aralıkları ile kranyum apeksinden ikinci servikal vertebra sınırına kadar görüntüleme yapıldı. BT kesitleri CMS Focal-sim konturlama iş istasyonuna aktararak bütün anatomik yapılar ve hedef hacimler kontürlendi. ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements)50'ye göre tanımlanan hedef hacimler oluşturulurken, preoperatif MRG'ler kullanıldı. Kontrastlı T1 sekanslardan yararlanılarak GTV (Gross Tumor Volume), T2 sekanslardan yararlanılarak CTV (Clinical Target Volume) oluşturuldu.

CTV'ye 2 cm emniyet sınırı eklenerek oluşturulan PTV1 (Planning Target Volume)'e verilecek doz 46 Gy, GTV'ye 2,5 cm emniyet sınırı eklenerek oluşturulan PTV2'ye verilecek doz 14 Gy olarak belirlendi. Beyin, beyin sapı, hipofiz, optik kiazma, optik sinirler, temporal lob, lens; risk altındaki organlar (organ at risk-OARs) olarak kontürlendi. Planlanmış Risk Hacimleri (Planning Risk Volumes-PRVs), OARs hacmine uniform olarak 3 mm pay verilerek oluşturuldu. Kesitler bu haliyle CMS tedavi planlama sistemine aktarıldı.

Planlama sisteminde 3-BRT planlaması yapıldı. PTV'nin %95'i dozun %100'ünü alacak şekilde normalizasyon yapıldı. PTV'nin minimum ve maksimum dozlarının % 95 - % 107 arasında olması sağlandı. Tanımlanan PRVs için 2010 yılına kadar Emami ve ark. (53), 2010 sonrası için QUANTEC (120) çalışmasının belirlediği doz sınırları uygulandı.

3.3- Kemoterapi Uygulaması

Temozolomid; 75mg/m²/gün dozuyla radyoterapinin ilk gününden son gününe dek uygulanmıştır. RT sonrası iki haftalık bir aradan sonra, hastalara idame tedavisi olarak 6 kür temozolomid 150mg/m²/gün, 5 gün boyunca, 28 günde bir uygulanmıştır. 6 kür temozolomid sonrası takibe alınan hastalar, radyolojik progresyon gösterdiğinde, 28 günlük sikluslar halinde 14 günde bir 10 mg/kg bevacizumab tedavisine geçilmiştir. Bevacizumab öncesi tüm hastalara bazal kranial MRG yapılmıştır. Hastalar 3 ayda bir çekilen kranial MRG ile takip edilmiş, tedavi radyolojik progresyona kadar sürdürülmüştür.

3.4- İstatistiksel Analiz

Genel sağ kalım ve hastaliksız sağ kalım Kaplan-Meier yöntemiyle hesaplandı. İstatistiksel analiz SPSS statistics 17.0 yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi (SPSS Inc, 2008, Chicago, USA) Genel sağkalım için izlem süresi, standart tedaviden sonra progresyonun görüldüğü radyolojik görüntüleme zamanından son kontrol tarihi yada ölüme kadar geçen süre olarak belirlendi. Progresyonsuz sağ kalım için izlem süresi

standart tedaviden sonra progresyonun görüldüğü radyolojik görüntüleme zamanından, Bevacizumab sonrası progresyonun görüldüğü radyolojik görüntüleme zamanına veya son kontrol tarihi ya da ölüme kadar geçen süre olarak belirlendi.

4.BULGULAR

12 hasta (5 kadın, 7 erkek) retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri Tablo. 6’ da gösterilmiştir.

TABLO 6: Demografik Özellikler

| Özellikler | Hasta sayısı (n= 12) |
|---------------------|-----------------------------|
| Cinsiyet | |
| Erkek | 7 |
| Kadın | 5 |
| Yaş | |
| < 50 | 3 |
| > 50 | 9 |
| Cerrahi Tipi | |
| Total | 10 |
| Subtotal | 2 |
| Biopsi | 0 |

Olguların % 58’i erkek, % 42’si kadındır. En genç hasta 28, en yaşlı hasta 70 yaşındadır. Ortalama yaş 54.1, medyan yaş 53 olarak bulunmuştur. % 16.6’lık hasta grubuna subtotal eksizyon, % 83.4’lük hasta grubuna total eksizyon uygulanmıştır. Hastaların başlangıç semptomları çok farklılık göstermekle birlikte, baş ağrısı ve güç kaybı en sık semptom olmuştur.

TABLO 7: Semptomlar

| Semptomlar | Hasta sayısı (n=12) |
|--------------------------|----------------------------|
| Baş ağrısı | 5 |
| Epilepsi | 3 |
| Unutkanlık | 2 |
| Konuşma bozukluğu | 1 |
| Denge bozukluğu | 2 |
| Güç kaybı | 5 |

Tümör lokalizasyonuna göre incelendiğinde hastaların 8 (%66)'inde tümör sağ hemisferde, 3 (%25)'ünde sol hemisferde, 1 (%8)'inde ise her iki hemisferde bulunmaktaydı. Lezyonlar 8 (%66) hastada tek lob, 4 (%33) hastada birden fazla lob yerleşmekteydi.

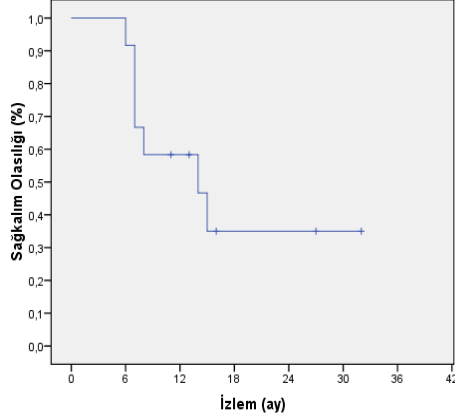
TABLO. 8: Tümör Yerleşimi

| Tümör Yerleşimi | Hasta sayısı (n= 12) |
|------------------------|-----------------------------|
| Frontal | 2 |
| Temporal | 2 |
| Parietal | 4 |
| Oksipital | 0 |
| Fronto-parietal | 1 |
| Temporo-parietal | 2 |
| Oksipito-parietal | 1 |

Hastaların tamamına cerrahi sonrası 60 Gy radyoterapi uygulanmıştır. Cerrahiden radyoterapiye kadar geçen süre 13 - 62 gün arasındadır (medyan, 29.5 gün). Tüm hastalara 75mg/m²/gün dozunda temozolomid radyoterapi ile eşzamanlı uygulanmış, RT sonrası, dokuz hasta 6 kür, bir hasta 5 kür, bir hasta 4 kür, bir hasta da 3 kür temozolomid alabilmiştir. Tanıdan progresyona kadar geçen süre 4 ile 19 ay arasındaydı (median, 9.5 ay).

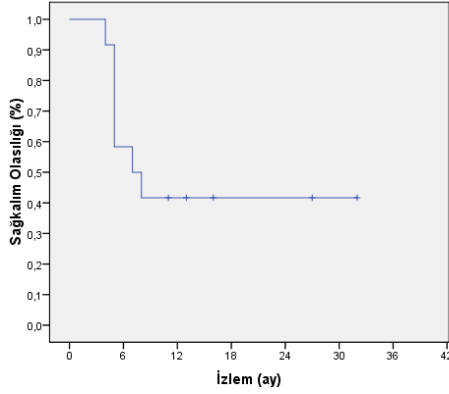
Yineleme ile başvuran vakalara 3 ile 23 siklus arasında bevacizumab uygulanmıştır (median, 5 siklus). İki siklus Bevacizumab tedavisi sonrası 1 hastada tam yanıt, 5 hastada parsiyel yanıt, 2 hastada stabil hastalık, 4 hastada progresyon saptanmıştır.

Hastaların standart tedavi sonrası gözlenen progresyondan başlamak üzere izlem süreleri 6 ile 32 ay arasındaydı (median, 12 ay). İstatistiksel analiz yapıldığı tarih itibarıyla (Nisan 2012) hastaların 5'i hayattaydı. Genel sağ kalım oranları altıncı ay için %92 (\pm %8) ve 12'nci ay için % 58 (\pm %14) olarak hesaplandı.



ŞEKİL 5: Genel Sağ Kalım

Progresyonsuz sağ kalım oranları ise altıncı ay için %58 (\pm %14) ve onikinci ay için % 42 (\pm %14) olarak hesaplandı.



ŞEKİL 6: Progresyonsuz Sağ Kalım

Hastalarda görülen majör toksisite, 3 hastada görülen grade 2 hipertansiyon, 3 hastada görülen grade 2 trombositopeni ve 1 hastada görülen grade 1 anemidir.

5.TARTIŞMA

GBM, glioma alt tipleri arasında en yaygın görüleni ve en ölümcül olanıdır. Tedavi modalitelerindeki gelişmelere rağmen, GBM'li hastaların çoğunda hastalık tekrarlamakta ve ölüme yol açmaktadır. Stupp ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptığı randomize faz 3 çalışmada Temozolamide'in radyoterapiye eklenmesi ve radyoterapi sonrası 6 kür kullanımının, medyan sağ kalım süresini 12.1 aydan 14.6 aya çıkardığı gösterilmiştir. Bu tedavi rejimi günümüzde GBM'in primer tedavisinde kabul gören standart tedavi şemasıdır. Bu tedaviye rağmen lokal kontrol oranları kötüdür. Medyan progresyonsuz sağ kalım, 6.9 ay olarak bildirilmiştir (94, 95)

Yineleyen GBM hastalarında tekrarlayan cerrahi girişimler, semptomların azaltılması veya ortadan kaldırılması açısından fayda sağlayabilir ancak cerrahi girişim öncesinde tedavi amacının iyi tanımlanması, uygulanacak girişimin prognoz ve hastanın hayat kalitesi üzerindeki etkisinin iyi hesaplanması gerekmektedir. Sınırlı sayıda hastayla yapılmış çalışmalarda, yineleme sonrası yapılan cerrahinin seçilmiş hastalarda yarar sağlayabileceği bildirilmiş olmakla birlikte, yanlış hasta seçimlerinin sonuçları etkilediği ile ilgili yorumlar yapılmaktadır. Genel yaklaşım performansı iyi olan ve tümör yerleşimi uygun olan hastalarda kurtarma tedavisi olarak cerrahi seçilebileceği yönündedir.

Ammirati ve arkadaşlarının GBM ve AA tanılı, yineleme sonrası tekrarlayan cerrahi uygulanan 55 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, % 1.6 mortalite ve % 16 morbidite oranı ile 36 haftalık ortalama sağ kalım bildirmişlerdir (96). Bu çalışmada hastaların cerrahi öncesi karnofsky performans skoru (KPS) ve yapılan cerrahi rezeksiyonun genişliği, sağ kalım açısından bağımsız prognostik faktörler olarak tanımlanmıştır.

Bununla birlikte Guyotat ve arkadaşları tekrarlayan cerrahi uygulanmış, seçilmiş hasta grubu ile yaptıkları çalışmada sadece 3 aylık bir sağ kalım iyileşmesi gösterebilmişlerdir (97). Medyan sağ kalım cerrahi uygulananlarda 5 ay, uygulanmayanlarda 2 ay'dır.

Hong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 8 GBM hastasına yineleme sonrası mikrocerrahi rezeksiyonlar uygulanmış ve sağ kalımda uzama sağlanmıştır. Fakat hasta sayısının azlığı ve hastaların yineleme öncesi performanslarının iyi olması

nedeniyle seçilmiş hastalarda yineleme sonrası mikrocerrahi önerilebileceği sonucuna varılmıştır (98).

Yineleyen tümörü olan hastalara ikinci seri RT, seçilmiş hasta grubuna nadiren önerilmekle birlikte standart yaklaşım değildir. İkinci seri RT seçeneği tümör boyutu, yerleşim yeri, primer tedavide uygulanan RT dozu ve RT üzerinden geçen süre gibi birçok faktöre bağlıdır. Stereotaktik RT ile normal dokuların daha fazla korunması sağlanabilir. Yapılan çalışmalarda stereotaktik RT sonrası ortalama sağ kalım 8 - 16 ay arasında değişmektedir (99- 103). Ancak radyasyon nekrozu, ödem, hidrosefali ve var olan semptomların kötüleşmesi gibi yan etkiler görülebilmektedir. Bununla birlikte bazı çalışmalarda hipofraksiyone stereotaktik RT uygulamasının benzer sağ kalım sonucu verdiği bildirilmiştir (104-106).

RT' deki teknolojik gelişmelerle birlikte yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) ile kritik dokuları koruyarak konformal RT dozları sağlanabilmektedir (107, 108). YART ile yan etkiler azaltılabilmesine rağmen stereotaktik RT ile karşılaştırıldığında daha masraflı bir tedavi şeklidir ve sonuçları iyileştirdiği gösterilememiştir (109-111). İkinci seri RT uygulanan ve uzun süreli sağ kalım gözlenen hastalarda nörokognitif disfonksiyon ile birlikte lökoensefalopati veya radyasyon nekrozu görüldüğü bildirilmiştir (112-114).

Çalışmamızdaki hastaların hepsi primer RT dozu olarak 60 Gy ile tedavi edildi. Kritik organ dozları literatürde tanımlanan sınırlarda tutulduğundan ve primer RT sonrası geçen süre bir yılın altında olduğundan hastaların hiçbirine ikinci seri RT uygulanmamıştır.

Yeni tanı almış GBM hastalarında cerrahi sonrası KT ile tümör progresyonu ve sağ kalım arasında anlamlı ilişki kurulmuş fakat yineleyen GBM hastalarında KT kullanımı yeterince aydınlatılamamıştır, kümülatif toksisite riskinin de fazla olması nedeniyle kemoterapi, tedavi seçenekleri arasında geri planda kalmıştır.

Bu konuda temozolomid'in tek başına veya kombine olarak farklı doz şemalarında kullanılması araştırılmıştır.

Yung ve arkadaşlarının, Temozolomid'i birinci seri tedavideki standart doz ve şema (150-200 mg/m²/gün/ 5gün /28 günde bir) ile yineleyen hastalıkta kullandıkları çalışmalarında 6 aylık progresyonsuz sağ kalımı % 21 olarak bildirmişlerdir (115).

Brands ve arkadaşlarının düşük doz uzatılmış ($75\text{mg}/\text{m}^2/\text{gün}/21\text{gün}/28$ günde bir) TMZ kullandıkları çalışmalarında 6 aylık progresyonsuz sağ kalım % 30 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmalarda yineleyen hastalıkta, 6 aylık progresyonsuz sağ kalım prokarbazin kullanımı ile % 8, karmustin kullanımı ile % 18 olarak bildirilmiştir. Bu düşük oranlarla birlikte miyelosupresyon, hepatotoksisite, pulmoner toksisite gibi hayatı tehdit eden ciddi yan etkiler görülmüştür (116).

Çeşitli klinik çalışmalarda, TMZ tedavisinden ya da radyoterapiden fayda görmeyen yinelemiş GBM'li hastalarda, sitotoksik kemoterapi tedavilerine kombine olarak, ya da tek başına, antivasküler endotelial büyüme faktörü (anti- VEGF) uygulamalarının faydalı oldukları gösterilmiştir.

Kreisl ve arkadaşları, standart fraksiyon şeması ile uygulanan RT ve temozolamid kemoterapisi sonrası yineleme gelişen 31 hastaya 2006 - 2009 yılları arasında bevacizumab tedavisi, 28 günlük döngüler halinde her 14 günde bir 10 mg/kg dozunda uygulamış. Hastalara tedavi öncesi perfüzyon MRG yapıp, ilk bevacizumab dozundan sonraki 4 gün içinde ve her 4 haftada bir tekrarlanan kranial MRG'lerle takip edilmiş. Çalışmanın asıl sonlanım noktası olarak 6 aylık progresyonsuz sağ kalım değerlendirilmiştir. Hastalar Bevacizumab öncesi ortalama 2 farklı kemoterapi rejimiyle tedavi edilmişler. Çalışmada medyan sağ kalım süresi 12 ay olarak hesaplanmış, medyan progresyonsuz sağ kalım 3 ay, 6 aylık progresyonsuz sağ kalım oranı % 21 olarak bulunmuş. Tedaviye yanıt oranı kalitatif değerlendirmede, % 67 ve kantitatif değerlendirmede, % 43 olarak bildirilmiş. Progresyonsuz sağ kalım oranı, çalışmada bahsedilen historik kontrol grubundan istatistiksel olarak farklı olmamakla birlikte tedaviye yanıt oranlarının daha iyi olduğu gösterilmiş. Bu çalışmanın sonucunda, yinelemiş Anaplastik glioma tedavisinde tek ajan Bevacizumab'ın yanıt oranları açısından başarılı bulunmakla birlikte, tedavinin sağ kalıma katkısının sınırlı olduğu yorumu yapılmıştır (117).

Chamberlain ve Johnston, GBM tanısıyla definitif RT ve eşzamanlı TMZ sonrası adjuvan TMZ ile tedavi edilen, nöroradyografik olarak yineleme saptanan 50 hastada Bevacizumab'ı tek ajan olarak kullanmışlardır. Çalışmada 2005-2008 arasında tedavi edilen hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların, yineleme saptanmasından sonra en fazla bir kemoterapi rejimiyle tedavi edilmesine izin verilmiş. Çalışmanın asıl sonlanım noktası olarak 6 aylık progresyonsuz sağ kalım

belirlenmiştir. RT sınırlı tedavi alanlarıyla, fraksiyon dozu 1,8-2 Gy olacak şekilde 60 Gy medyan doz kullanılarak uygulanmış. Bevacizumab her iki haftada bir 10mg/kg intravenöz olarak uygulanmış, ilk bir veya iki kemoterapi döngüsünden sonra ve sonrasında her 8 haftada bir hastalar kranial MRG ile değerlendirilmiş. Hastalara Bevacizumab ilk cerrahi girişimden 5 - 18 ay sonra başlanmış (medyan, 10 ay), ortalama iki siklus bevacizumab uygulanmış. 29 hastada (%58), Bevacizumab sonrası progresif hastalık nedeniyle tedaviye devam edilmemiş. Nöroradyografik yanıt oranı %42 olarak bildirilmiş, medyan progresyonsuz sağ kalım süresi 8,5 ay ve 6 aylık progresyonsuz sağ kalım oranı %42 olarak hesaplanmış. Bu çalışmanın sonucunda erişkinlerde yineleyen GBM tedavisinde Bevacizumab etkinliğinin böbrek ve over kanserine benzer şekilde olduğuna ilişkin kanıtlar ortaya konulmuştur (118) .

Raizer ve arkadaşları, RT ve TMZ sonrası yineleme gelişen yüksek gradeli glial tümör tanılı 61 hastada, 3 haftada bir 15 mg/kg dozunda uygulanan Bevacizumab tedavisine ilişkin sonuçlarını bildirmişlerdir. Tedaviye yanıt ilk Bevacizumab uygulamasından 6 hafta sonra yapılan MRG'nin başlangıç MRG ile kalitatif ve kantitatif olarak karşılaştırılması ile değerlendirilmiş.

Çalışmanın asıl sonlanım noktası 6 aylık progresyonsuz sağ kalım süresi olarak belirlenmiş. Hastalara yineleme sonrası uygulanan ortalama KT rejimi sayısı, 2 olarak bildirilmiş. Bevacizumab uygulama öncesi 10 hastaya ikinci kez cerrahi girişim ve 13 hastaya ikinci kez radyoterapi uygulanmış. Hastalara uygulanan ortalama bevacizumab döngü sayısı 4 olmuştur. Hastaların % 45'i beş veya daha fazla bevacizumab almış, ortalama izlem süresi 7 ay, 6 aylık progresyonsuz sağ kalım oranı % 31.

genel sağ kalım oranı % 57, ortalama progresyona kadar geçen süre 3.3 ay olarak değerlendirilmiştir.

Tedavi yanıtı 15 hastada (%25) progresif hastalık, 15 hastada (%25) kısmi yanıt ve 31 hastada (%50) stabil hastalık olarak değerlendirilmiş. Çalışmanın sonucunda Bevacizuab'ın tek ajan olarak kullanılması durumunda, üç haftalık döngülerin oluşturduğu anti GBM etkilerin, iki haftalık kullanım ile benzer olduğu öne sürülmüştür (119).

Bu çalışmada, genel sağ kalım oranları altıncı ay için % 92 (\pm %8) ve onikinci ay için % 58 (\pm %14) olarak hesaplandı. Hastalısız sağ kalım oranları ise altıncı ay için %58 (\pm %14) ve onikinci ay için % 42 (\pm %14) olarak hesaplandı. Sağ kalım ile ilgili sonuçlar diğer çalışmalara göre daha iyiydi. Toksikite olarak diğer çalışmalara benzer veriler elde edildi.

Sonuç olarak standart tedavi sonrası nüks gelişen ve kurtarma tedavisi uygulanacak olan hastalarda tek başına kullanılan bevacizumabın hem progresyonsuz sağ kalım hem de genel sağ kalım oranlarıyla değerlendirildiğinde belirgin katkısının olduğu, tedavi toksisitesinin de oldukça düşük olması nedeniyle güvenli ve etkin bir seçenek olarak hastalara önerilmesinin uygun olacağı düşünülmektedir.

6.ÖZET

Giriş

Glioblastome Multiforme, beyin tümörleri arasında en sık görülendir. Primer tedavi mümkün olabilen en geniş cerrahi ardından uygulanan adjuvan kemoradyoterapiyi içerir. Bu tedavilere rağmen GBM'li hastaların çoğunda prognoz kötüdür. Hastalık kısa zamanda tekrar edip, ölüme yol açmaktadır.

Glioblastomalar, anjiyojenezin baskın mediatörü olan vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) artmış ekspresyonu ile karakterize, ileri derecede damarlanma gösteren kanserlerdir.

Bevacizumab, rekombinant monoklonal bir antikör olup, selektif olarak yüksek affinite ile VEGF'ye bağlanır. Bevacizumab'ın diğer kanser türlerinde pozitif sonuçlar vermesi ve yinelemiş GBM tedavisinde alternatif tedavilere ihtiyaç duyulması nedeniyle ilgi çekmiştir.

Bu çalışmada Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkoloji kliniğinde yineleme GBM tanısıyla Bevacizumab tedavisi uygulanan hastalar, tedavi etkinliği ve sağ kalım açısından değerlendirildi.

Metod

Patolojik olarak GBM tanısı almış, standart tedavi sonrası progresyon saptanmış hastalar, 28 günlük sikluslar halinde 14 günde bir 10 mg/kg bevacizumab ile tedavi edildi. Tedavi yanıtı 3 ayda bir çekilen kranial MRG ile değerlendirildi. Tedavi radyolojik progresyona kadar sürdürüldü. Bevacizumab kullanımının 6 aylık ve 12 aylık genel ve progresyonsuz sağ kalım üzerine etkisi değerlendirildi.

Bulgular

Standart tedavi sonrası gözlenen progresyondan başlamak üzere izlem süreleri 6 ile 32 ay arasındaydı (median, 12 ay). Tanıdan progresyona kadar geçen süre 4 ile 19 ay arasındaydı (median, 9.5 ay). Genel sağ kalım oranları altıncı ay için %92 (\pm %8) ve

12'nci ay için % 58 (\pm %14) olarak hesaplandı. Progresyonsuz sağ kalım oranları ise altıncı ay için %58 (\pm %14) ve onikinci ay için % 42 (\pm %14) olarak hesaplandı.

Sonuçlar

Standart tedavi sonrası yineleme gelişen ve kurtarma tedavisi uygulanacak olan hastalarda tek başına kullanılan bevacizumabın hem progresyonsuz sağ kalım hem de genel sağ kalım oranlarıyla değerlendirildiğinde belirgin katkısının olduğu, tedavi toksisitesinin de oldukça düşük olması nedeniyle güvenli ve etkin bir seçenek olarak hastalara önerilmesinin uygun olacağı düşünülmektedir.

7. ABSTRACT

Introduction

Glioblastoma multiforme is the most frequent type of brain tumors. Primary treatment includes extensive possible surgery followed by adjuvant chemoradiotherapy. Despite these treatments, most patients with GBM have a poor prognosis. The disease will soon relapse and leads to death.

Glioblastomas are characterized by increased expression of the predominant mediator of angiogenesis called vascular endothelial growth factor (VEGF) and showing advanced vascularity.

Bevacizumab, recombinant monoclonal antibody is selectively connected to VEGF with high affinity. Bevacizumab yielded positive results in other cancer types and has attracted attention because of the need for alternative therapies in the treatment of relapsing GBM.

In this study treatment efficacy and survival rates were evaluated in patients with the diagnosis of recurrence GBM and undergoing bevacizumab treatment at Kocaeli University Faculty of Medicine, Radiation Oncology clinic.

Method

Patients with pathologic diagnosis of GBM and detected progression after standard therapy were treated every 14 days with 10 mg / kg bevacizumab in 28-day cycles. Treatment response was assessed every 3 months with cranial MRI. Treatment was continued until radiological progression. The effect on overall and progression-free survival of bevacizumab for 6 months and 12 months was evaluated.

Results

Follow-up was ranging from 6 to 32 months (median, 12 months) following standard treatment to progression. The period from diagnosis to progression was ranging from 4 to 19 months (median, 9.5 months). Overall survival was 92% ($\pm 8\%$) at 6 months and 58% ($\pm 14\%$) at 12 months. Progression free survival was 58% ($\pm 14\%$) at 6 months and 42% ($\pm 14\%$) at 12 months.

Conclusion

Single use of bevacizumab in patients with recurrence after standard therapy and undergoing salvage therapy is thought to have a significant benefit in both overall and progression-free survival rates and as extremely low toxicity of treatment it is to be an alternative safe and effective option in patients.

8. KAYNAKLAR

1. Levin VA, Leibel SA, Gutin PH: Neoplasms of the central nervous system. In: DeVita VT Jr, Hellmar S, Rosenberg SA, eds: Cancer: Principles and Practice of Oncology. 6th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp 2100-60.
2. Kleihues P, Cavenee WK, eds: Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2000.
3. Weil RJ Glioblastoma Multiforme—Treating a Deadly Tumor with Both Strands of RNA. PLoS Med 2006; 3 : e31.
4. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW: The new WHO classification of brain tumors. Brain Pathol 1993; 3 : 255-68.
5. Karlsson UL, Leibel SA, Wallner K, Davis LW, Brady LW. Brain. In : Principles and Practice of radiation oncology. Perez C.A, Brady L.W. J.B Lippincot Company, Philadelphia 2004, Ch 28:791-838.
6. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Eng J Med. 2005;352: 987–96.
7. Wong ET, Hess KR, Gleason MJ, et al. Outcomes and prognostic factors in recurrent glioma patients enrolled onto phase II clinical trials. J Clin Oncol. 1999;17:2572–8.
8. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. Lancet Oncol. 2009;10 (5):459–66.
9. Ballman KV, Buckner JC, Brown PD, et al. The relationship between sixmonth progression-free survival and 12-month overall survival end points for phase II trials in patients with glioblastoma multiforme. Neuro Oncol. 2007;9:29–38.
10. Lamborn KR, Yung WK, Chang SM, et al. Progression-free survival: an important end point in evaluating therapy for recurrent high-grade gliomas. Neuro Oncol. 2008;10:162–70.
11. National Comprehensive Cancer Network. NCCN practice guidelines in oncology: Central nervous system cancers. v.1.2008. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network, 2009. Available from URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/cns.pdf [accessed May 21, 2009].
12. Dağçık H, Yıldırım M. Santral sinir sistemi embriyolojisi. İn Dağçık H, ed. İnsan embriyolojisi, İstanbul, Nobel yayınevi, 2009: 380- 417
13. Yıldırım M. Santral sinir sistemi anatomisi. İn Yıldırım M, ed. Klinik Anatomi [5nd ed.], İstanbul, Nobel yayınevi, 2004
14. Aytekin Y. Sinir dokusu ve sinir sistemi. İn Aytekin Y, ed. İnsan embriyolojisi, İstanbul, Nobel yayınevi, 2006: 161- 191
15. Pollay M: Blood barrer in: Youmans JR, Neurological Surgery. WB Saunders Company; 652-660, 1990.

16. Sweeney BP, Grayling M: Opioids, transporters and the blood-brain barrier. *Eur J Anaesthesiol.* 22: 489-91, 2005.
17. Haluska M, Anthony ML. Osmotic blood-brain barrier modification for the treatment of malignant brain tumors. *Clin J Oncol Nurs* 8: 263-7, 2004.
18. Kleihues P, Cavenee WK, eds: *Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System.* Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2000.
19. Kleihues P, Cavenee WK. *WHO Classification of Tumors, Pathology and Genetics of tumors of the Nervous System.* International Agency for Research on Cancer (IARC). Lyon, 2000.
20. Maity A, Pruitt AA, Judy KD, Phillips PC: Cancer of the central nervous system. In: Abelloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG, eds: *Clinical Oncology.* 3rd ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Churchill Livingstone, 2004, 1347-1431.
21. Brat D.J., Castellano-Sanchez A.A.; Hunter S.B.; Pecot M.; Cohen C.; Hammond E.H.; Devi S.N.; Kaur B & Van Meir E.G. (2004). Pseudopalisades in glioblastoma are hypoxic, express extracellular matrix proteases, and are formed by an actively migrating cell population. *Cancer Res.* Vol.64, No.3, pp 920-927.
22. Louis DN.; Ohgaki H.; Wiestler OD. & Cavenee WK. *WHO Classification of Tumours of The Central Nervous system* IARC Press Lyon 2007
23. Brat D.J. & Van Meir E.G. (2001). Glomeruloid microvascular proliferation orchestrated by VPF/VEGF: a new world of angiogenesis research. *Am J Pathol.* Vol.158, No.3, pp 789-796.
24. Scherer HJ. (1983). Structural development in gliomas. *Am J Cancer* 1938; 34: 333–351.
25. Burger P.C. & Scheithauer B.W. (2007). *Tumors of the Central Nervous System.; AFIP Atlas of Tumor Pathology Series 4,* ARP Press, ISBN 978-953-7619-34-3, Washington, USA
26. Burger P.C.; Dubois P.J; Schold S.C.; Smith K.R.; Odom G.L.; Crafts D.C. & Giangaspero F. (1983). Computerized tomographic and pathologic studies of the untreated, quiescent, and recurrent glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* Vol. 58 pp159-169.
27. Hochberg FH, Pruitt A: Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma. *Neurology* 1980; 30:907.
28. Karlsson UL, Leibel SA, Wallner K, Davis LW, Brady LW, Brain in: *Principles and Practise of Radiation Oncology.* Perez CA, Brady LW ,J.B Lippincot Company Philadelphia:1992, ch23: 513-563
29. Cohen A, Modan B. Some epidemiologic aspects of neoplastic diseases in Israeli immigrant population. 3. Brain tumors. *Cancer.* 1968 Dec;22(6):1323-8.
30. 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.
31. Mahaley MS Jr, Mettlin C, Natarajan N, Laws ER Jr, Peace BB. National survey of patterns of care for brain-tumor patients. *J Neurosurg.* 1989 Dec;71(6):826-36.
32. Lacroix M, Abi-Said D, Fournay DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, Lang FF, McCutcheon IE, Hassenbusch SJ, Holland E, Hess K, Michael C, Miller D, Sawaya RJ. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *Neurosurg.* 2001 Aug;95(2):190-8.
33. Greig NH, Ries LG, Yancik R, Rapoport SI. Increasing annual incidence of primary malignant brain tumors in the elderly. *J Natl Cancer Inst.* 1990 Oct 17;82(20):1621-4

34. Maity A, Pruitt AA, Judy KD, Phillips PC: Cancer of the central nervous system. In: Abelloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG, eds: *Clinical Oncology*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Churchill Livingstone, 2004 ; 1347-1431.
35. Weingart J, Brem H. Brain Tumors and Cancers of the Central Nervous System. Neiderhuber JE. *Current Therapy*. Fhirst ED., Decker: Mosby- Year Book Inc, 1993: 538-546.
36. Weingart J, Brem H. Brain Tumors and Cancers of the Central Nervous System. Neiderhuber JE. *Current Therapy*. Fhirst ED., Decker: Mosby- Year Book Inc, 1993: 538-546.
37. Brat DJ, Scheithauer BW, Medina-Flores R, Rosenblum MK, Burger PC. Infiltrative astrocytomas with granular cell features (granular cell astrocytomas). A study of histopathologic features, grading, and outcome. *Am J Surg Pathol*. 2002 ;26:750-757.
38. J. Janicek, MD., Liangge Hsu, MD. Case report from RadPath Collection BrighamRAD Teaching File. Author (s): Milos Department of Radiology, Brigham and Women's Hospital Harvard Medical School . March 7, 1996.
39. Stupp R, Mason WP, van der Bent M J et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 987-996.
40. Bailey P: The results of roentgen therapy on brain tumors. *Am J Roentgenol Radium Ther* 1925; 13:48-53.
41. Shapiro WR, Young DF: Treatment of malignant glioma. A controlled study of chemotherapy and irradiation. *Arch Neurol* 1976; 33:494-450
42. Walker MD, Alexander Jr E, Hunt WE, et al: Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg* 1978; 49:333-343.
43. Walker MD, Green SB, Byar DP, et al: Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med* 1980; 303:1323-1329.
44. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al: MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352:997-1003.
45. Hochberg FH, Pruitt A: Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma. *Neurology* 1980; 30:907.
46. Hess CF, Schaff JC, Kortmann RD, et al. Malignant glioma: patterns of failure following individually tailored limited volume irradiation. *Radiother Oncol* 1994; 30:146-149.
47. Wallner KE. Radiation therapy treatment planning for malignant astrocytomas. *Semin Radiat Oncol* 1991; 1:17-22.
48. Garden AS, Maor MH, Yung WKA, et al. Outcome and patterns of failure following limited volume irradiation for malignant astrocytomas. *Radiother Oncol* 1991; 20:99-110.
49. Ramsey RG, Brand WN. Radiotherapy of glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 1973; 39: 197-202.
50. DeAngelis LM, Delattre JY, Posner JB: Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology* 1989; 39:789-796.
51. Bokstein F, Kovner F, Blumenthal DT, et al: A common sense approach to radiotherapy planning of glioblastoma multiforme situated in the temporal lobe. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72:900-904.

52. Lawrence YR, Li XA, el Naqa I, et al: Radiation dose-volume effects in the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76:S20-S27.
53. Emami B, Lyman J, Brown A, et al: Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:109-122.
54. Mayo C, Martel MK, Marks LB, et al: Radiation dose-volume effects of optic nerves and chiasm. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76:S28-S35.
55. Mayo C, Yorke E, Merchant TE: Radiation associated brainstem injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76:S36-S41.
56. Hughes MA, Parisi M, Grossman S, et al: Primary brain tumors treated with steroids and radiotherapy. Low CD4 counts and risk of infection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62:1423-1426.
57. Merchant TE, Conklin HM, Wu S, et al: Late effects of conformal radiation therapy for pediatric patients with low-grade glioma. Prospective evaluation of cognitive, endocrine, and hearing deficits. *J Clin Oncol* 2009; 27:3691-3697.
58. Loeffler JS, Alexander 3rd E, Shea WM, et al: Radiosurgery as part of the initial management of patients with malignant gliomas. *J Clin Oncol* 1992; 10:1379-1385.
59. Sarkaria JN, Mehta MP, Loeffler JS, et al: Radiosurgery in the initial management of malignant gliomas. Survival comparison with the RTOG recursive partitioning analysis. Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32:931-941.
60. Souhami L, Seiferheld W, Brachman D, et al: Randomized comparison of stereotactic radiosurgery followed by conventional radiotherapy with carmustine to conventional radiotherapy with carmustine for patients with glioblastoma multiforme. Report of Radiation Therapy Oncology Group 93-05 protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60:853-860.
61. Gutin PH, Prados MD, Phillips TL, et al: External irradiation followed by an interstitial high activity iodine-125 implant "boost" in the initial treatment of malignant gliomas. NCOG study 6G-82-2. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:601-606.
62. Florell RC, Macdonald DR, Irish WD, et al: Selection bias, survival, and brachytherapy for glioma. *J Neurosurg* 1992; 76:179-183.
63. Selker RG, Shapiro WR, Burger P, et al: The Brain Tumor Cooperative Group NIH Trial 87-01. A randomized comparison of surgery, external radiotherapy, and carmustine versus surgery, interstitial radiotherapy boost, external radiation therapy, and carmustine. *Neurosurgery* 2002; 51:343-355. discussion *Neurosurgery* 51:355-357, 2002
64. Galanis E, Buckner J: Chemotherapy for high-grade gliomas. *Br J Cancer* 82: 1371-1380, 2000
65. DeAngelis LM: Brain tumors. *N Engl J Med* 344: 114-123, 2001
66. Fine HA, Dear KB, Loeffler JS, et al: Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer* 71: 2585-2597, 1993
67. Randomized trial of procarbazine, lomustine, and vincristine in the adjuvant treatment of high-grade astrocytoma: A Medical Research Council trial. *J Clin Oncol* 19: 509-518, 2001
68. Yung WK, Prados MD, Yaya-Tur R, et al: Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. *J Clin Oncol* 17: 2762-2771, 1999

69. Yung WK, Albright RE, Olson J, et al: A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer* 83: 588-593, 2000
70. Newlands ES, Blackledge GRP, Slack JA, et al. Phase I trial of temozolomide (CCRG 81045: M&B 39831: NSC 362856). *Br J Cancer* 1992; 65: 287-91.
71. Stupp R, Ostermann S, Leyvray S, et al. Cerebrospinal fluid levels of temozolomide as a surrogate marker for brain penetration. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20:59a (abstr).
72. Ostermann S, Csajka C, Buclin T, et al. Plasma and cerebrospinal fluid population pharmacokinetics of temozolomide in malignant glioma patients. *Clin Cancer Res* 2004; 10:3728-36.
73. Brock CS, Newlands ES, Wedge SR, et al: Phase I trial of temozolomide using an extended continuous oral schedule. *Cancer Res* 58: 4363-4367, 1998
74. Wedge SR, Porteous JK, Glaser MG, et al: In vitro evaluation of temozolomide combined with x-irradiation. *Anticancer Drugs* 8: 92-97, 1997
75. Van Rijn J, Heimans JJ, van den Berg J, et al: Survival of human glioma cells treated with various combination of temozolomide and x-rays. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47: 779-784, 2000
76. Friedman HS, McLendon RE, Kerby T, et al: DNA mismatch repair and O⁶alkylguanine-DNA alkyltransferase analysis and response to Temodal in newly diagnosed malignant glioma. *J Clin Oncol* 16: 3851-3857, 1998
77. Brem S, Cotran R, Folkman J. Tumor angiogenesis: a quantitative method for histologic grading. *J Natl Cancer Inst.* 1972;48:347-56.
78. Jain RK, di Tomaso E, Duda DG, Loeffler JS, Sorensen AG, Batchelor TT. Angiogenesis in brain tumors. *Nat Rev Neurosci.* 2007;8:610-22.
79. Rahman R, Smith S, Rahman C, Grundy R. Antiangiogenic therapy and mechanisms of tumor resistance in malignant glioma. *J Oncology.* 2010
80. Wang R, Chadalavada K, Wilshire J et al. Glioblastoma stem-like cells give rise to tumour endothelium. *Nature.* 2010;468:829-833
81. Soda Y, Marumoto T, Friedmann-Morvinski D et al. Transdifferentiation of glioblastoma cells into vascular endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108:4274-4280
82. Ricci-Vitiani L, Pallini R, Biffoni M et al. Tumour vascularization via endothelial differentiation of glioblastoma stem-like cells. *Nature.* 2010;468:824-828
83. Semenza GL. Vasculogenesis, angiogenesis, and arteriogenesis: mechanisms of blood vessel formation and remodeling. *J Cell Biochem.* 2007;102:840-847
84. Kioi M, Vogel H, Schultz G et al. Inhibition of vasculogenesis, but not angiogenesis, prevents the recurrence of glioblastoma after irradiation in mice. *J Clinical Investigation.* 2010;120:694-705
85. Jain RK. Normalization of tumor vasculature: An emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science.* 2005;307:58-62
86. Plate KH, Breier G, Weich HA, Risau W. Vascular endothelial growth factor is a potential tumour angiogenesis factor in human gliomas in vivo. *Nature.* 1992;359:845-847
87. Gerber HP, Ferrara N. Pharmacology and pharmacodynamics of bevacizumab as monotherapy or in combination with cytotoxic therapy in preclinical studies. *Cancer Res.* 2005; 65:671-680. Gerber HP, Ferrara N. Pharmacology and

- pharmacodynamics of bevacizumab as monotherapy or in combination cytotoxic therapy in preclinical studies. *Cancer Res.* 2005;
88. Avastin (bevacizumab) [package insert]. South San Francisco, Calif."Genentech; 2004.
 89. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol.* 2005;23:1011-1027.
 90. Rosen IS. Clinical experience with angiogenesis signaling inhibitors: Focus on vascular endothelial growth factor (VEGF) blockers. *Cancer Control.* 2002;9 (Suppl2): 36-44.
 91. Wang Y, Fei D, Vanderlaan M, Song A. Biological activity of bevacizumab, a humanized anti-VEGF antibody in *in vitro*. *Angiogenesis.* 2004;7:335-345.
 92. Lin YS, Nguyen C, Mendoza JL, et al. Preclinical pharmacokinetics, interspecies scaling, and tissue distribution of a humanized monoclonal antibody against vascular endothelial growth factor. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999;288:371-378.
 93. Approval package for: Application number STN-125085/0. Clinical pharmacology/toxicology review. Available at: http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2004/STN-125085_Avastin_BioPharmr.pdf. Accessed August 15, 2006.
 94. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Eng J Med.* 2005;352: 87–96.
 95. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(5):459–66.
 96. Ammirati M, Galicich JH, Arbit E, Liao Y. *Neurosurgery.* 1987 Nov;21(5):607-14.
 97. Guyotat J, Signorelli F, Frappaz D, Madarassy G, Ricci AC, Bret P. *Oncol Rep.* 2000 Jul-Aug;7(4):899-904.
 98. Hong B, Wiese B, Bremer M, Heissler HE, Heidenreich F, Krauss JK, Nakamura M. *Am J Clin Oncol.* 2012 Apr 6.
 99. Combs SE, Widmer V, Thilmann C, Hof H, Debus J, Schulz-Ertner D. Stereotactic radiosurgery (srs): treatment option for recurrent glioblastoma multiforme (gbm). *Cancer* 2005;104:2168–73.
 100. Cho KH, Hall WA, Gerbi BJ, Higgins PD, McGuire WA, Clark HB. Single dose versus fractionated stereotactic radiotherapy for recurrent high-grade gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:1133–41.
 101. Hall WA, Djalilian HR, Sperduto PW, et al. Stereotactic radiosurgery for recurrent malignant gliomas. *J Clin Oncol* 1995;13:1642–8.
 102. Kondziolka D, Flickinger JC, Bissonette DJ, Bozik M, Lunsford LD. Survival benefit of stereotactic radiosurgery for patients with malignant glial neoplasms. *Neurosurgery* 1997;41:776–85.
 103. Shrieve DC, Alexander E 3rd, Wen PY, et al. Comparison of stereotactic radiosurgery and brachytherapy in the treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *Neurosurgery* 1995;36:275–82.
 104. Hudes RS, Corn BW, Werner-Wasik M, et al. A phase I dose escalation study of hypofractionated stereotactic radiotherapy as salvage therapy for persistent or recurrent malignant glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:293–8.

105. Shepherd SF, Laing RW, Cosgrove VP, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy in the management of recurrent glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:393–8.
106. Vordermark D, Kölbl O, Ruprecht K, Vince GH, Bratengeier K, Flentje M. Hypofractionated stereotactic re-irradiation: treatment option in recurrent malignant glioma. *BMC Cancer* 2005;5:55.
107. Hermanto U, Frija EK, Lii MJ, Chang EL, Mahajan A, Woo SY. Intensity-modulated radiotherapy (imrt) and conventional three-dimensional conformal radiotherapy for high-grade gliomas: does imrt increase the integral dose to normal brain? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:1135–44.
108. MacDonald SM, Ahmad S, Kachris S, et al. Intensity modulated radiation therapy versus three-dimensional conformal radiation therapy for the treatment of high grade glioma: a dosimetric comparison. *J Appl Clin Med Phys* 2007;8:47–60.
109. Fuller CD, Choi M, Forthuber B, et al. Standard fractionation intensity modulated radiation therapy (imrt) of primary and recurrent glioblastoma multiforme. *Radiat Oncol* 2007;2:26.
110. Narayana A, Yamada J, Berry S, et al. Intensity-modulated radiotherapy in high-grade gliomas: clinical and dosimetric results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:892–7.
111. Arslan M, Karadeniz AN, Aksu G, et al. Postoperative hypofractionated radiotherapy in glioblastoma multiforme. *J BUON* 2006;11:39–42.
112. Corn BW, Yousem DM, Scott CB, et al. White matter changes are correlated significantly with radiation dose. Observations from a randomized dose-escalation trial for malignant glioma (Radiation Therapy Oncology Group 83-02). *Cancer*. 1994; 74: 2828–2835.
113. Crossen JR, Garwood D, Glatstein E, et al. Neurobehavioral sequelae of cranial irradiation in adults: a review of radiation-induced encephalopathy. *J Clin Oncol*. 1994;12:627–642.
114. Kumar AJ, Leeds NE, Fuller GN, et al. Malignant gliomas: MR imaging spectrum of radiation therapy- and chemotherapy-induced necrosis of the brain after treatment. *Radiology*. 2000; 217:377–384.
115. Yung WK, Albright RE, Olson J, Fredericks R, Fink K, Prados MD, Brada M, Spence A, Hohl RJ, Shapiro W, Glantz M, Greenberg H, Selker RG, Vick NA, Rampling R, Friedman H, Phillips P, Bruner J, Yue N, Osoba D, Zaknoen S, Levin VA. *Br J Cancer*. 2000 Sep;83(5):588-93.
116. Brandes AA, Tosoni A, Cavallo G, Bertorelle R, Gioia V, Franceschi E, Biscuola M, Blatt V, Crinò L, Ermani M; GICNO. *Br J Cancer*. 2006 Nov 6;95(9):1155-60. Epub 2006 Oct 3.
117. Kreisl TN, Kim L, Moore K, et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2009;27:740–5.
118. Chamberlain MC, Johnston S. Salvage therapy with single agent bevacizumab for recurrent glioblastoma. *J Neurooncol*. 2009c. July 11. [Epub ahead of print], doi: 10.1007/s11060-009-9957-6.
119. Raizer JJ, Grimm S, Rice L, et al. A phase II trial of single-agent bevacizumab given every 3 weeks for recurrent malignant gliomas [abstract]. *J Clin Oncol*. 2009;27(Suppl 15):98s. Abstract 2044.

120. Lawrence B. Marks, M.D., Randall K. Ten Haken, Ph.D., Mary K. Martel, Ph.D.
International Journal of Radiation Oncology Biology Physics., vol. 76, No. 3,
Supplement

