

Glioblastoma Multiforme'li Olgularda Postoperatif Radyoterapi ile Eş Zamanlı Temozolomide Adjuvan Temozolomid İlavesinin Tedavi Sonuçlarına Katkısı

Celalettin EROĞLU¹, Serdar SOYUER¹, Oğuz G. YILDIZ¹, Metin ÖZKAN², Ahmet MENKÜ³, Okan ORHAN¹, Bünyamin KAPLAN¹

¹ Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

² Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı

³ Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, KAYSERİ

ÖZET

Glioblastome multiformeli olgularda temozolomid ile eşzamanlı radyoterapi sonrası temozolomide devam eden ve etmeyen olgularımızın sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi.

Yirmidokuz hasta (15'i birinci kolda, 14'ü ikinci kolda) retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm olgulara temozolomid (75 mg/m²/gün x 7 gün/hafta, 6 hafta süresince) ile eş zamanlı eksternal radyoterapi (Toplam 60 Gy 2 Gy x 5 gün/hafta, 6 hafta süresince) uygulandı. Birinci kola ek tedavi uygulanmazken, ikinci kola adjuvan temozolomid (200 mg/m²/gün x 5 gün/28 günde, toplam 6 siklus) ilave edildi.

Birinci koldaki 15 olguda ortalama genel sağkalım 19.4 ay ve medyan progresyonsuz sağkalım 7 ay bulundu. İkinci koldaki 14 olguda ortalama genel sağkalım 20.9 ay ve medyan progresyonsuz sağkalım 6 ay bulundu. Her iki kol genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla p=0.37 ve p=0.06). Sonuç olarak çalışmamızda her iki koldaki genel sağkalım ve hastaliksiz sağkalım arasında fark bulunmamıştır. Ancak eşzamanlı temozolomid ile radyoterapi'nin tedavideki katkısını tam olarak belirlemek için geniş serili prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Glioblastome Multiforme, Temozolomide, Eşzamanlı radyoterapi

ABSTRACT

The Effect of Temozolomide as Consolidation Chemotherapy on Treatment Results of Glioblastoma Multiforme Patients Treated with Concomitant Radiotherapy and Temozolomide

This retrospective study was performed to determine the efficacy of adjuvant temozolomide after radiotherapy with concomitant temozolomide in patients with newly diagnosed glioblastome multiforme.

Twenty-nine patients (15 in arm I and 14 in arm II) were included in this retrospective trial. Temozolomide (75 mg/m²/d x 7 d/wk for 6 weeks) was administered concomitantly with fractionated radiotherapy (60 Gy total dose: 2 Gy x 5 d/wk for 6 weeks) followed by adjuvant temozolomide monotherapy (200 mg/m²/d x 5 days, every 28 days for six cycles) or no adjuvant chemotherapy.

Overall survival and median disease free survival were 19.4 and 7 months respectively in arm I. Overall survival and median disease free survival were 20.9 and 6 months respectively in arm II. There was no statistical significance ($p=0.37$ ve $p=0.06$ respectively).

We could not determine any benefit of adjuvant temozolomide following concurrent temozolomide with radiotherapy in this limited number retrospective cohort. Further studies are needed in order to clarify this issue.

Key Words: Glioblastoma multiforme, Temozolomide, Concomittant radiotherapy

GİRİŞ

Primer beyin tümörleri, malign hastalıkların yaklaşık %2'sini oluşturur (1,2). Glioblastoma multiforme (GBM) erişkinde en sık görülen ve en agresif primer malign beyin tümörüdür (3). GBM'li olgularda standart tedavi; cerrahi + radyoterapi (RT) ± kemoterapi (KT)'dir (4). KT'nin primer hastalığın adjuvan tedavisinde veya nüksten sonra kullanımı sınırlı bir role sahiptir (1,2). Medyan sağkalım genellikle tanıdan itibaren bir yıldan az olmakla birlikte, en iyi prognostik faktörlere sahip olsalar bile, olguların çoğu iki yıl içerisinde ölmektedir (2-5). Sağkalım süresini uzatmak için farklı multimodaliter tedavi yaklaşımları geliştirilmiştir. Yüksek doz RT, adjuvan KT, radyoterapide alternatif fraksiyasyon rejimleri, ağır partikül tedavisi, RT ile radyoduyarlayıcı kullanımı, intertisyel brakiterapi, radyocerrahi, sterotaktik fraksiyone RT, yoğunluk ayarlı RT (IMRT) bu tedavi şekillerinden bazılarıdır (6-9).

Malign gliomalarda RT ile kombine edildiğinde faydalı olabilecek diğer tedavi stratejilerini geliştirmek için prelinik ve klinik çalışmalar devam etmektedir. Bu amaç için; kloroetilnitrosürelere, paklitaksel, sisplatin ve alfa diflorometil ornitin poliamin inhibitöründen oluşan değişik kemoterapötik ajanlar kullanılmakla birlikte bu kombine tedavilerden henüz hiçbiri tek başına RT uygulamasına kıyasla belirgin bir üstünlük sağlamadığı belirtilmektedir (4). Ancak yakınlarda randomize geniş serili bir çalışmada RT ile temozolomid (TMZ) kombinasyonunun tek başına RT'e göre daha üstün olduğu gösterilmiştir (6). Bu çalışmanın ardından hızlı bir şekilde RT ile TMZ kombinasyonu GBM'li hastalarda standart tedavi haline gelmeye başlamıştır (4).

TMZ yeni, oral olarak kullanılan, malign gliomalarda etkisi gösterilmiş ikinci generasyon alkilleyici

bir ajandır (10,11). TMZ oral alınım sonrası hızla emilir ve biyoyararlanımı %100'e yakındır (12). İlacın plazma konsantrasyonunun %40'ı serebrospinal-sıvıya geçerek santral sinir sisteminde etkili konsantrasyonlara ulaşır (13).

Bir DNA onarım enzimi olan; O6-alkilguanin DNA alkiltransferaz (AGAT) olarak da bilinen O6-metilguanin DNA metiltransferaz (MGMT)'in tümörün tedavi direnci ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (14-16). Çünkü bu enzim, alkilleyici ajanların hedeflerinden biri olan guanin'in O6 pozisyonundan alkil gruplarını uzaklaştırarak alkilleyici ilaçların etkisini azaltabilmektedir (13-18). TMZ, DNA'nın en kritik bölgesi olan guanin'in O6 pozisyonunun metilasyonuna sebep olur (19,20). TMZ sürekli bir şekilde uygulanırsa bu enzimin azalmasına yol açar (17). RT ile TMZ'in kombine edilmesinin rasyonelini; in vitro ve in vivo sinerji (21-23), TMZ doz yoğunluğunda iki kata varan artış (24) ve AGAT'yi daha etkili bir şekilde tüketme potansiyeli (25) oluşturur. TMZ'in glioma hücrelerinde hücre siklusunda radyosensitiv bir faz olan G2-M'de arreste neden olduğu gösterilmiştir (26).

Yakın zamanda European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ve National Cancer Institute of Canada (NCIC) tarafından yapılan randomize bir çalışmada, RT ile TMZ'in kombine kullanımının GBM'li hastalarda sağkalımı uzattığı gösterilmiştir (2). Ancak bu sağkalım avantajının, TMZ'in RT ile eşzamanlı kullanımına mı yoksa eşzamanlı tedavi sonrası adjuvan tedavi olarak uygulamasına mı bağlı olduğu açık değildir.

Bu çalışmamızda yeni tanıli GBM'li hastalarda cerrahi sonrası RT ile eşzamanlı TMZ sonrası adjuvan TMZ'e devam edilip edilmemesinin sonuçları retrospektif olarak sağkalım, progresyonsuz sağkalım ve toksisite açısından değerlendirildi.

Tablo 1. Hastaların genel özellikleri

GRUP		RT-TMZ	RT-TMZ + TMZ
HASTA SAYISI		15	14
YAŞ		56 (30-70)	51 (26-62)
CİNSİYET	ERKEK	6 (%40)	9 (%64)
	KADIN	9 (%60)	5 (%36)
ECOG	0	10 (%67)	10 (%71)
	1	4 (%27)	3 (%22)
	2	1 (%6)	1 (%7)
YERLEŞİM YERİ	Sol hemisfer	7 (%47)	7 (%50)
	Sağ hemisfer	8 (%53)	7 (%50)
	Frontal lob	4 (%27)	5 (%36)
	Temporal lob	3 (%20)	4 (%29)
	Parietal lob	7 (%47)	2 (%14)
	Oksipital lob	–	3 (%21)
	Serebellar	1 (%6)	–
MEDYAN TAKİP SÜRESİ (ay)		15 (2-41)	10 (7-28)
CERRAHİ	Total eksizyon	9 (%60)	5 (%36)
	Subtotal eksizyon	6 (%40)	9 (%64)
TÜMÖR BOYUTU (cm)	4 (1-6)	3,5 (2-7)	

RT-TMZ: RT ile eşzamanlı TMZ, RT-TMZ + TMZ: RT ile eşzamanlı TMZ sonrası adjuvan TMZ

HASTALAR VE YÖNTEM

Hasta Özellikleri: Eylül 2003 ile Aralık 2006 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim dalına refere edilen, histopatolojik olarak yeni tanıli toplam 29 GBM olgusu çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya alınma kriterleri; 18-70 yaş arası WHO sınıflamasına göre “grade”lendirilerek GBM tanısı histopatolojik olarak doğrulanmış olması, daha önce kranial radyoterapi, kemoterapi ve immunoterapi almamış yeni hasta olması, uzak metastaz bulunmaması,

ECOG performans statüsü ≤ 2 olması, altta yatan ciddi bir hastalığın olmaması (HIV, kronik hepatit B veya C), yeterli hematolojik, renal ve hepatik fonksiyonları (mutlak nötrofil sayısı $\geq 1500/\text{mm}^3$, $\text{Hb} \geq 10\text{g/dL}$, trombosit $\geq 100.000/\text{mm}^3$, total serum bilirubin normal üst sınırın ≤ 1.5 katı, serum kreatinin normal üst sınırın ≤ 1.5 katı, BUN normal üst sınırın ≤ 1.5 katı, serum transaminaz düzeyleri (AST, ALT) normalin üst sınırının 2,5 katından daha düşük, alkalin fosfataz düzeyleri normalin üst sınırının 2,5 katından daha düşük) olması olarak belirlenmiştir.

Tablo 2. Hastalarda görülen toksisite verileri

GRUP	RT-TMZ		RT-TMZ + TMZ			
TEDAVİ	RT-TMZ		RT-TMZ		TMZ	
TOKSİSİTE	Grade I-II	Grade III-IV	Grade I-II	Grade III-IV	Grade I-II	Grade III-IV
Bulantı-Kusma	6 (%40)	-	5 (%36)	-	10 (%71)	-
Nötropeni	-	-	-	-	-	1 (%7)
Lökopeni	-	-	-	-	-	1 (%7)
Trombositopeni	-	-	-	-	2 (%14)	1 (%7)
Yorgunluk	3 (%20)	-	2 (%14)	-	-	-
Cilt Reaksiyonu	1 (%7)	-	-	-	2 (%14)	1 (%7)
Hepatotoksisite	-	-	2 (%14)	-	-	-

RT-TMZ: RT ile eşzamanlı TMZ; RT-TMZ + TMZ: RT ile eşzamanlı TMZ sonrası adjuvan TMZ

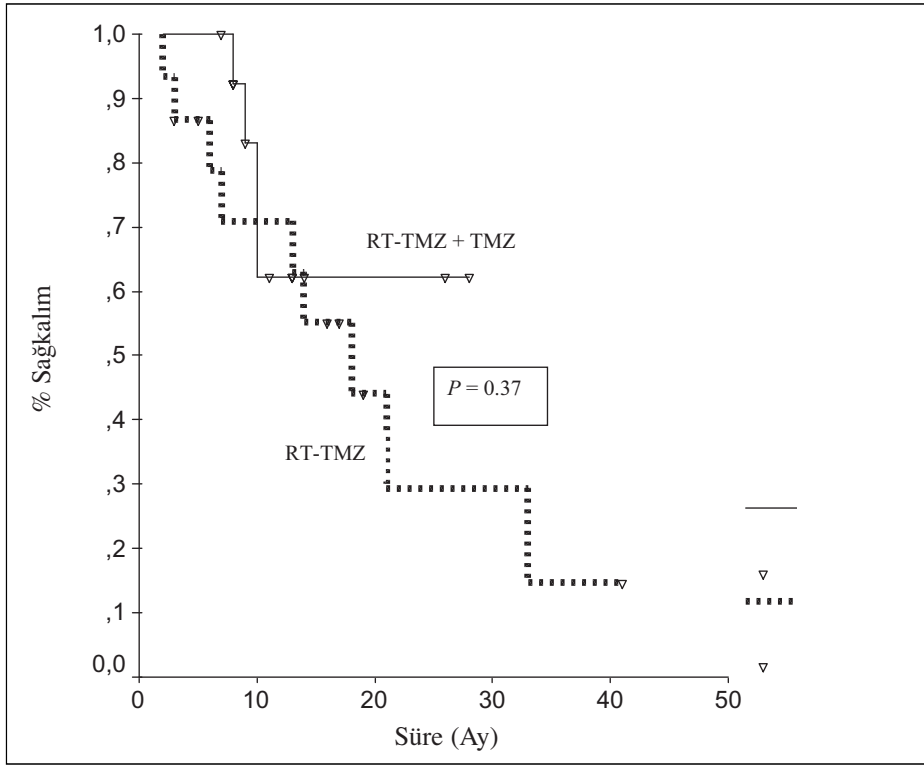
Radyoterapi-kemoterapi Uygulaması: Olgulara cerrahi rezeksiyon sonrası 3-5 hafta içinde TMZ ile eşzamanlı kemoradyoterapiye başlanılmıştır. Tüm olgulara preoperatif yapılan kranial magnetik rezonans görüntülemesinde (MRG) kontrast tutan primer tümör bölgesi + varsa çevre ödemi + 2 cm ile belirlenen alana 46 Gy ve sonrasında primer tümör + 1 cm'ye boost tedavisi (2 Gy/gün/fr, 5 gün/hafta) ile birlikte, total 60 Gy olacak şekilde Co60 veya lineer akseleratör cihazlarıyla eksternal radyoterapi uygulanmıştır. Tüm olgularda tedavi sırasında baş sabitleme maskesi kullanılmıştır. Olgular TMZ uygulamasına göre iki kola ayrıldı. Birinci kolda TMZ (75 mg/m²/gün x 7 gün/hafta) radyoterapiden 1 saat önce eş zamanlı olarak uygulanmıştır. İkinci kola ise aynı dozlarda eş zamanlı kemoradyoterapiden 4 hafta sonra adjuvan TMZ (200 mg/m²/gün x 5 gün/28 gün'de x toplam 6 siklus) verilmiştir. Hastaların takibi; üç ayda bir yapılan anamnez, nörolojik muayene, kranial MRG, tam kan sayımı ve total biyokimya tetkikleri ile yapılmıştır. Nörolojik progresyon durumunda radyolojik görüntüleme (kranial MRG ve gerektiğinde kranial spektrometri) sonucuna göre tedaviye cerrahi, ikinci seri RT veya KT ile devam edilmiştir.

Toksisite değerlendirmesi: National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC Versiyon 2.0, 1999)'a göre derecelendirilmiştir. Hafif yan etki grade I, orta yan etki grade II, ciddi yan etki grade III ve hayati tehlike oluşturan yan etkiler grade IV olarak kabul edilmiştir.

İstatistiksel Yöntemler: Sağkalım analizleri; SPSS 13,0 (Chicago, USA) paket programı kullanılarak, Kaplan-Meier istatistik metoduna göre yapılmış ve sağkalım eğrilerinin karşılaştırılmasında log-rank testi kullanılmıştır. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Olgu karakteristikleri Tablo 1'de gösterildi. Radyoterapi ile eşzamanlı TMZ uygulanan birinci koldaki 15 olguda; erkek/kadın oranı 6/9, medyan yaş 56 (30-70) idi. Dokuz (%60) olguya total eksizyon ve 6 (%40) olguya subtotal eksizyon yapıldı. Primer tümör büyüklüğü medyan 4 cm (1-6 cm) ve primer tümör yerleşkesi; sağ hemisfer 8 (%53), sol hemisfer (47), frontal lob 4 (%27), temporal lob 3 (%20), parietal lob 7 (%47) ve serebellar bölge 1 (%6) idi. Bu kolda medyan takip süresi 15 ay (2-41 ay), orta-



RT-TMZ: RT ile eşzamanlı TMZ, RT-TMZ + TMZ: RT ile eşzamanlı TMZ sonrası adjuvan TMZ

Şekil 1. RT-TMZ ve RT-TMZ + TMZ gruplarının genel sağkalım eğrileri

lama genel sağkalım 19.4 ay±3.8 (%95 GA 11.8-27.0); 1 ve 2 yıllık genel sağkalım oranları ise sırası ile %70.9 ve %29.4 saptanmıştır (Şekil 1). Ortalama ve medyan progresyonsuz sağkalım 11 ay±2.9 (%95 GA 5.7-17.2) ve 7 ay ± 5.5 (%95 GA 0.0-17.8); 1 ve 2 yıllık progresyonsuz sağkalım oranları ise sırası ile %50 ve %10 bulunmuştur (Şekil 2).

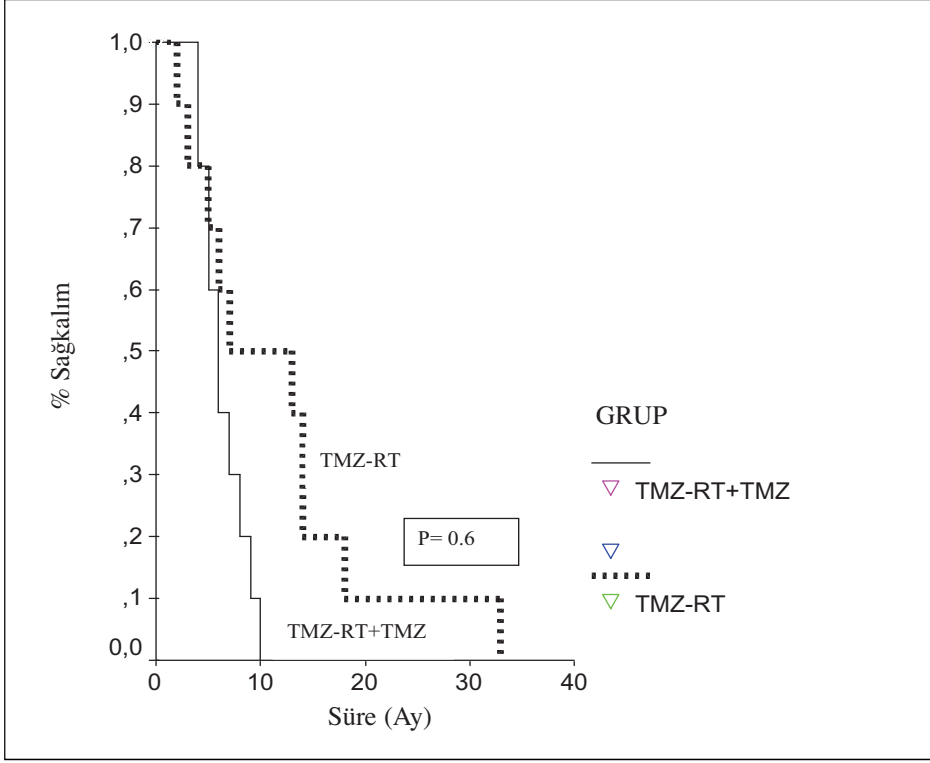
RT ile eşzamanlı TMZ'e ilave olarak adjuvan TMZ uygulanan ikinci koldaki 14 olguda; erkek/kadın oranı 9/4, medyan yaş 51 (26-62) idi. 5 (%36) olguya total eksizyon ve 9 (%64) olguya ve subtotal eksizyon yapıldı. Primer tümör büyüklüğü medyan 3.5 cm (1-6 cm) ve primer tümör yerleşkesi; sağ hemisfer 7 (%50) sol hemisfer 7 (%50), frontal lob 5 (%36), temporal lob 4 (%29), parietal lob 2 (%14) ve oksipital lob 3 (%21) idi. Bu kolda medyan takip süresi 10 ay (7-28 ay), ortalama genel sağkalım 20.9 ay ± 2.8 (%95 GA 15.4-26.4); 1 yıllık genel sağkalım oranı %62.3 saptanmıştır. Ortalama ve medyan progresyonsuz sağkalım sırasıyla 6.4 ay ± 0.6 (%95 GA 5.1-7.6) ve 6 ay ± 0.7 (%95 GA 4.4-7.5); 6 aylık progresyonsuz sağkalım oranı %60 bulunmuştur.

Ortalama genel sağkalım idame TMZ uygulanan kolda daha yüksek olmasına rağmen, her iki kolda genel sağkalım (Şekil 1) ve progresyonsuz sağkalım (Şekil 2) açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (sırasıyla p=0.37 ve p=0.06).

Olgularda görülen toksisiteler Tablo 2'de toplu olarak verilmiştir. Grad III-IV toksisite eşzamanlı kemoradyoterapi uygulaması sırasında görülmemiştir. İdame TMZ uygulaması sırasında grad III-IV toksisite olarak birer olguda nötropeni, lökopeni, trombositopeni ve cilt reaksiyonu görülmüştür.

TARTIŞMA

Malign glioma insan neoplazileri içinde en agresif olan tümörler arasında yer alır (2). Bu tümör standart tedavilere (cerrahi, RT, KT gibi) yüksek oranda dirençlidir (3). Tedavi modalitelerindeki gelişmelere rağmen tedavi sonuçlarında önemli bir değişiklik olmamıştır. Yüksek gradlı glial tümörler normal beyin dokuları içine yaygın infiltrasyon gösterdiğinden dolayı primer tümörün tam rezeksiyonu mümkün olamamaktadır. Bu nedenle cerrahi sonra-



RT-TMZ: RT ile eşzamanlı TMZ; RT-TMZ + TMZ: RT ile eşzamanlı TMZ sonrası adjuvan TMZ

Şekil 2. TMZ-RT ve TMZ-RT+TMZ gruplarının progresyonsuz sağkalım eğrileri

sı tümör yatağına RT uygulaması standarttır. Radyolojik görüntüleme, nörocerrahi ve RT tekniklerindeki gelişmelere rağmen GBM'li hastaların prognozu hala kötüdür (27). Bu nedenle etkili kemoterapötik ajanların araştırılması büyük ilgi görmektedir.

RT ile oral ya da intravasküler PCV (prokarbazin, CCNU, vinkristin) kombinasyon kemoterapisi genel sağkalımda küçük bir iyileşme sağlayabilmiştir (28,29). Ancak düşük doz PCV uygulamasında bile ciddi noropatileri de içeren yan etkilerin oranı yüksektir. Radyoduyarlayıcı etkisi bazı çalışmalarla gösterilen TMZ'nin toksisitesi diğer kemoterapötik ajanlarla kıyaslandığında oldukça hafiftir ve ağırlıklı olarak trombositopeni ve nötropeniyi içermektedir (2).

Yakın zamanda European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ve National Cancer Institute of Canada (NCIC) tarafından yapılan randomize bir faz III çalışmada RT ile TMZ'in kombine kullanımının GBM'li hastalarda sağkalımı uzattığı gösterilmiştir (2). Bu çalışmada 573 olgu sadece RT ve RT ile eşzamanlı TMZ ve

sonrasında adjuvan TMZ uygulaması şeklinde iki kola randomize edilmiştir. RT 2 Gy/gün x 30 fraksiyon, total 60Gy olacak şekilde hafta sonu hariç 6-7 hafta içinde uygulanmıştır. TMZ'in eşzamanlı uygulanması 75 mg/m²/gün dozunda RT'nin ilk gününden son gününe kadar hafta sonu dahil toplam 49 gün aralıksız olarak, RT bitiminden 4 haftadan sonraki adjuvan uygulanması ise (150-200 mg/m²/gün) her 4 haftada bir 5 gün süre ile 6 kür uygulanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda; sadece RT alan olgularda medyan sağkalım 12 ay iken TMZ'le kombine edilen kolda ise 15 ay olarak saptanmıştır. 2 yıllık sağkalım oranı RT grubunda sadece %10 iken TMZ'le kombine edilen kolda bu oran %26 bulunmuştur. Medyan progresyonsuz sağkalım sadece RT kolunda 5 ay iken TMZ'le kombine edilen kolda ise 6,9 ay bulunmuştur. 1 ve 2 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı sadece RT alan hastalarda %9 ve %2 iken TMZ'le kombine edilen kolda ise %27 ve %11 bulunmuştur (p<0,0001). Bu faz III çalışma ile yeni tanı GBM hastalarında RT ile TMZ'in kombine edilmesi ile sağkalımda belirgin iyileşme olduğu gösterilmiştir (2).

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

Athanassiou ve ark'nın (5) bir faz II çalışmasında, 110 hastaya bir kola sadece 60 Gy RT diğer kola ise RT ile eşzamanlı 75 mg/m²/gün dozunda TMZ, daha sonra 150 mg/m²/gün 1-5 ve 15-19 günler arası olmak üzere, 28 günde bir 6 kür adjuvan TMZ uygulanmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarında medyan progresyonsuz sağkalım 5.2 aya karşın 10.8 ay; 1 yıllık progresyonsuz sağkalım %7.7'ye karşın %36.6 ve medyan sağkalım 7.7 aya karşın 13.4 ay, 1 yıllık sağkalım %15.7'ye karşın %56.3 bulunmuştur. Toksikite çoğunlukla hematolojik olmuş, 1 hastanın sepsisle sonuçlanan grade IV miyelotoksikite nedeni ile öldüğü bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda ortalama sağkalım süresi birinci kolda 19.4 ay ikinci kolda 20.9 ay ile Stupp (2), Athanassiou ve ark'nın (5) çalışma sonuçlarına göre daha yüksektir. Bu yükseklik çalışmamızdaki hasta sayısının az olmasına, takip süresinin düşük olmasına, hasta özelliklerinin farklı olmasına (tüm hastalarımıza cerrahi rezeksiyon uygulanması) bağlı olabileceği gibi, RT ile eşzamanlı TMZ kullanımına da bağlı olabilir. Lacroix ve ark'nın (30) çalışmasında tümörün %98'den daha fazlasının çıkartılmasının sağkalım için prognostik bir faktör olduğu gösterildiğinden, çalışmamızda özellikle birinci kola alınan hastalarda total rezeksiyon oranı %60 iken ikinci kolda %36 olmasının sonuçların karşılaştırılmasında birinci kol lehine yarar sağlama ihtimali üzerinde durulmuştur. Bizim çalışmamızdaki medyan progresyonsuz sağkalım süresinde birinci kolda 7.5 ay ikinci kolda 6 ay ile Stupp ve ark'nın çalışmasına göre belirgin bir fark görülmezken; Athanassiou ve ark'nın çalışmasının sonuçlarına göre düşük kalmıştır. Athanassiou ve ark'nın bu çalışmadaki genel sağkalımın Stupp ve ark'nın faz II ça-

lışmalarındaki 15.8 aylık medyan sağkalım süresinden düşük olmasını, hasta prognostik özelliklerinin (yaş, cerrahi rezeksiyon tipi, performans durumları) genel olarak daha kötü olmasına bağlamıştır. Athanassiou ve ark'nın bu çalışmasında adjuvan TMZ dozunun ve şemasının farklı olması genel sağkalımı diğer faz II-III çalışmalardakine göre artırmazken, medyan progresyonsuz sağkalım süresi 10.8 ay gibi oldukça yüksek bir değere sahiptir ve bu farklılığın sebebinin hastaların değişik özelliklere sahip olmasına veya EORTC çalışmasında radyolojik progresyonun daha fazla doğru değerlendirilmesine bağlı olabileceği ileri sürülmüştür.

Stephanie ve ark'nın (31) faz I/II tek kollu bir çalışmasında 53 hastaya total 60 Gy RT ile eşzamanlı 50 mg/m²/gün dozunda her RT günü TMZ uygulandıktan sonra adjuvan TMZ'e devam edilmemiştir. Bu çalışma bizim çalışmamızın birinci kolu ile TMZ'in dozu (75 mg/m²/gün yerine 50 mg/m²/gün) ve uygulanma günü (haftanın 7 günü yerine 5 gün) hariç benzerlik göstermektedir. Stephanie ve ark'nın çalışma sonuçlarına göre medyan genel ve progresyonsuz sağkalım süresi 19 ay ve 8 ay, 1 ve 2 yıllık genel sağkalım oranları %72 ve %26 bulunurken, 1 ve 2 yıllık progresyonsuz sağkalım oranları %32 ile %20 bulunmuştur. Stephanie ve ark'nın bu çalışmasında sadece eşzamanlı TMZ-RT uygulaması yapılmış olup, sonuçlarının bizim çalışmamızdaki sadece eşzamanlı TMZ-RT uygulanan kol ile karşılaştırılması anlamlı olacaktır. Çünkü literatürde bu şekilde tedavi uygulanmış başka bir yayına rastlanılmamıştır. Çalışmamızın birinci kolundaki genel sağkalım süresi ile Stephanie ve ark'nın çalışmadaki genel sağkalım süresi birbirine yakındır ancak medyan progresyonsuz sağkalım süresi bizim çalışmamızda daha düşüktür. Bir ve 2 yıllık genel sağkalım ve gerekse progresyonsuz sağkalım oranları benzerlik göstermektedir.

Vitaliana ve ark'nın (32) randomize olmayan, retrospektif çalışmasında birinci koldaki 21 hastaya cerrahi sonrası RT (2 Gy/gün, total 60Gy) sonrasında TMZ (200 mg/m²/gün, 5 gün/28 gün, medyan 5 kür), ikinci kola alınan 43 hastaya ise cerrahi sonrası aynı dozlarda RT ile eşzamanlı TMZ (75 mg/m²/gün) sonrası adjuvan TMZ (200 mg/m²/gün, 5 gün/28 gün, medyan 5 kür) uygulanmıştır. Bu çalışmada her iki grubun medyan sağkalım ve progresyonsuz sağkalım süreleri arasında fark bulunma-

miş olup, RT ile TMZ'in kombine tedavisinde; RT'ye eşzamanlı TMZ ilavesinin fayda sağlamadığı ileri sürülmüştür. Bu çalışmanın aksine bizim çalışmamızda ise sadece RT ile eşzamanlı TMZ'in uygulanmasının adjuvan TMZ'in ilave edilmesi kadar fayda sağladığı gözlenmiştir. Bizim ve Vitaliana'nın çalışmalarının retrospektif ve az sayılı hasta grubundan oluşan çalışmalar olduğundan, bu konu hala tartışmalı olup, ancak ilk çalışmalar olması bakımından dikkate değer olduğu kanaatindeyiz.

Ayrıca tümör dokusundaki MGMT geninin inaktivasyonu malign gliomada iyi prognozla ilişkili bulunmuştur. Stupp ve ark'larının çalışmasında MGMT promotörünün metilasyonunun olmasına göre ortalama sağkalım sadece RT alan kolda 15 ay ve 2 yıllık sağkalım oranı %22 olmasına karşın TMZ'le kombine edilen kolda ise sırası ile 22 ay ve %46 bulunmuştur (14). Metilasyon olmayan kolda ise bu değerler sadece RT alan kolda 12 ay ve %2'nin altında iken TMZ'le kombine edilen kolda ise 13 ay ve %14 saptanmıştır. Bizim çalışmamızda MGMT geninin metilasyonu olup olmadığına bakılmadığı için gruplar arasındaki sağkalımı ne oranda etkilediği bilinmemektedir (14). Bu durumun, çalışmamızdaki grupların karşılaştırılmasında sonuçları etkileyebileceği mümkündür.

Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalarda olduğu gibi adjuvan tedavinin uygulandığı grupta toksisite daha fazla olmakla beraber kabul edilebilir düzeylerde idi. En sık yan etki olarak görülen bulantı ve kusma hafif derecede idi. Çalışmamızdaki eşzamanlı RT-TMZ sonrası adjuvan TMZ uygulanan grupta birer olguda grade III-IV lökopeni, nötrope ni ve trombositopeni gibi ciddi miyelotoksisite gözlenirken, sadece eşzamanlı RT-TMZ grubunda bu toksisiteler saptanmamıştır.

Sonuç olarak; çalışmamızda TMZ'in RT ile eşzamanlı kullanımı sonrası ilave adjuvan TMZ uygulanmasının, yeni tanıli opere GBM'li olgularda genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından ilave bir fayda sağlamadığı görüldü. RT ile TMZ'in kombine edilmesinden elde edilen klinik yararın eşzamanlı uygulamaya mı yoksa eşzamanlı sonrası adjuvan tedaviye devam edilmesine mi ait olduğu hala tartışmalıdır. Daha kuvvetli bir kanıt düzeyinde sonuca varmak için, çalışmamızdaki tedavi kollarını da içeren, prospektif, geniş serili, randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Mason WP, Cairncross JG. Drug Insight: temozolomide as a treatment for malignant glioma-impact of a recent trial. *Nat Clin Pract Neurol* 1: 88-95, 2005.
2. Stupp R, Mason WP, Van Den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 10; 352: 987-996, 2005.
3. Zhang M, Chakravarti A. Novel radiation-enhancing agents in malignant gliomas. *Semin Radiat Oncol* 2006 16(1): 29-37, 2006.
4. Ozawa T, Faddegon AB, Hu JL, et al. Response of intracerebral human glioblastoma xenografts to multifraction radiation exposures. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66: 263-270, 2006.
5. Athanassiou H, Synodinou M, Maragoudakis E, et al. Randomized phase II study of temozolomide and radiotherapy compared with radiotherapy alone in newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 23: 2372-2377, 2005.
6. Buatti JM, Marcus RB, Mendenhall WM, et al. Accelerated hyperfractionated radiotherapy for malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 34: 785-792, 1996.
7. Fultun DS, Urtasun RC, Shin KH, et al. Misonidasole combined with hyperfractionation in the management of malignant glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 10: 1709-1712, 1984.
8. Keim H, Potthoff PC, Schmidt K, et al. Survival and quality of life after continuous accelerated radiotherapy of glioblastomas. *Radiother Oncol* 9: 21-26, 1987.
9. Groves MD, Maor MH, Meyers C, et al. A phase II trial of high-dose bromodeoxyuridine with accelerated fractionation radiotherapy followed by procarbazine, lomustine, and vincristine for glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45: 127-135, 1999.
10. Newlands ES, O'Reilly SM, Glaser MG, et al. The Charing Cross Hospital experience with temozolomide in patients with gliomas. *Eur J Cancer* 32A: 2236-2241, 1996.
11. O'Reilly SM, Newlands ES, Glaser MG, et al. Temozolomide: A new oral cytotoxic chemotherapeutic agent with promising activity against primary brain tumours. *Eur J Cancer* 29A: 940-942, 1993.
12. Reid JM, Stevens DC, Rubin J, et al. Pharmacokinetics of 3-methyl-(triazene-1-yl) imidazole-4-carboximide following administration of temozolomide to patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res* 3: 2393-2398, 1997.
13. Marzolini C, Decosterd LA, Shen F, et al. Pharmacokinetics of temozolomide in association

- with fotemustine in malignant melanoma and malignant glioma patients: Comparison of oral, intravenous, and hepatic intra-arterial administration. *Cancer Chemother Pharmacol* 42: 433-440, 1998.
14. Stupp R, Hegi ME, Van Den Bent MJ, et al. Changing paradigms--an update on the multidisciplinary management of malignant glioma. *Oncologist* 11: 165-180, 2006.
 15. Gerson SL. MGMT: its role in cancer aetiology and cancer therapeutics. *Nat Rev Cancer* 4: 296-307, 2004.
 16. Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E, et al. Inactivation of the DNA repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *N Engl J Med* 343: 1350-1354, 2000.
 17. Friedman HS, McLendon RE, Kerby T, et al. DNA mismatch repair and O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase analysis and response to Temodal in newly diagnosed malignant glioma. *J Clin Oncol* 16: 3851-3857, 1998.
 18. Jaeckle KA, Eyre HJ, Townsend JJ, et al. Correlation of tumor O6 methylguanine-DNA methyltransferase levels with survival of malignant astrocytoma patients treated with bis-chloroethylnitrosourea: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 16: 3310-3315, 1998.
 19. Reardon DA, Rich JN, Friedman HS, et al. Recent Advances in the Treatment of Malignant Astrocytoma *J Clin Oncol* 24: 1253-1265, 2006.
 20. Denny BJ, Wheelhouse RT, Stevens MF, et al. NMR and molecular modeling investigation of the mechanism of activation of the antitumor drug temozolomide and its interaction with DNA. *Biochemistry* 33: 9045-9051, 1994.
 21. Wedge SR, Porteous JK, Glaser MG, et al. In vitro evaluation of temozolomide combined with X-irradiation. *Anticancer Drugs* 8: 92-97, 1997.
 22. 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.
 23. Wick W, Wick A, Schulz JB, et al. Prevention of irradiation-induced glioma cell invasion by temozolomide involves caspase 3 activity and cleavage of focal adhesion kinase. *Cancer Res* 62: 1915-1919, 2002.
 24. 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.
 25. Tolcher AW, Gerson SL, Denis L, et al. Marked inactivation of O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase activity with protracted temozolomide schedules. *Br J Cancer* 88: 1004-1011, 2003.
 26. Hirose Y, Berger MS, Pieper RO. p53 effects both the duration of G2/M arrest and the fate of temozolomide-treated human glioblastoma cells. *Cancer Res* 61: 1957-1963, 2001.
 27. Gilbert MR. New treatments for malignant gliomas: careful evaluation and cautious optimism required. *Ann Intern Med* 144: 371-373, 2006.
 28. Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Radiother Oncol* 64: 259-273, 2002.
 29. Nelson DF, Diener-West M, Horton J, et al. Combined modality approach to treatment of malignant gliomas - re-evaluation of RTOG 7401/ECOG 1374 with long-term follow-up: a joint study of the Radiation Therapy Oncology Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. *Natl Cancer Inst Monogr* 279-284, 1988.
 30. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 95: 190-198, 2001.
 31. Combs SE, Gutwein S, Schulz-Ertner D, et al. Temozolomide Combined with Irradiation as Postoperative Treatment of Primary Glioblastoma Multiforme Phase I/II Study. *Strahlenther Onkol* 181: 372-377, 2005.
 32. Vitaliana DS, Giorgio M, Mattia OF, et al. Radiotherapy and sequential temozolomide compared with radiotherapy with concomitant and sequential temozolomide in the treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme *Anti-Cancer Drugs* 17: 969-975, 2006.

Yazışma Adresi

Dr. Celalettin EROĞLU
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
M. K. Dedeman Onkoloji Hastanesi
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı
38039
KAYSERİ

Tel: (0.352) 437 25 83
Faks: (0.352) 437 86 59
e-mail: ceroglu@erciyes.edu.tr