

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI**

**REKÜRREN GLİAL TÜMÖRLERDE FRAKSİYONE  
STEREOTAKTİK RADYOTERAPİ/RADYOCERRAHİ İLE  
İKİNCİ SERİ İŞINLAMA SONUÇLARIMIZ**

**Dr. Gülnihan Eren**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA  
2014**

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI**

**REKÜRREN GLİAL TÜMÖRLERDE FRAKSİYONE  
STEREOTAKTİK RADYOTERAPİ/RADYOCERRAHİ İLE  
İKİNCİ SERİ İŞİNLAMA SONUÇLARIMIZ**

**Dr. Gülnihan Eren**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**Danışman Öğretim Üyesi  
Prof. Dr. Faruk Zorlu**

**ANKARA  
2014**

## TEŞEKKÜR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda eğitimime başladığım günden itibaren uzmanlık eğitimim ve tezimin her aşamasında büyük emek ve desteği olan engin bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım saygıdeğer tez hocam Sayın Prof. Dr. Faruk Zorlu'ya sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Gökhan Özyiğit, Sayın Prof. Dr. Fadıl Akyol, Sayın Prof. Dr. Murat Gürkaynak, Sayın Prof. Dr. Ferah Yıldız, Sayın Prof. Dr. Mustafa Cengiz, Sayın Yrd. Doç. Dr. Gözde Yazıcı, Sayın Yrd. Doç. Dr. Melis Gültekin ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Pervin Hürmüz'e eğitimim boyunca verdikleri eğitim ve destek için şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmama yaptıkları katkılardan dolayı fizik mühendisi Demet Yıldız, Dr. Berk Hazır ve görevli Dilaver Kayışlı'ya teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin istatistiklerini yapmamda büyük yardımları olan Prevantif Onkoloji Anabilim Dalı'ndan Dr. Deniz Yüce'ye teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm stajyer, intörn ve asistan doktor arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin her aşamasında hep yanımda olup yardımlarını esirgemeyen nişanlım Y. Müh. Salih Can Aksoy'a teşekkür etmekten mutluluk duyarım.

Hak ve emekleri asla ödenmeyecek annem Zühra Eren, kardeşim Y. Müh. Güniz Eren, her zaman yanımda olup maddi manevi desteğini esirgemeyen babam Bekir Eren'e teşekkür etmekten mutluluk ve kıvanç duyarım.

## ÖZET

**Gülrihan Eren, Rekürren Gliyal Tümörlerde Fraksiyone Stereotaktik Radyoterapi/Radyocerrahi ile İkinci Seri Işınlama Sonuçlarımız, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Uzmanlık Tezi, Ankara, 2014.** Gliyal tümörler en sık tanı konulan primer beyin tümörleridir ve definitif primer tedaviye rağmen nüks kaçınılmazdır. Nükslerin çoğunun primer bölgede radyoterapi alanı içinde olması 2.seri ışınlamayı zorlaştırmaktadır. Bu prospektif çalışmada 31 rekürren gliyal tümör hastasının görüntüleme kılavuzluğunda stereotaktik radyoterapi/radyocerrahi (SRC/fSRC) yöntemi ile tedavi sonuçlarını değerlendirdik. İlk radyoterapi ve 2. seri ışınlama arasında geçen süre ortanca 26 aydır (4-232 ay). İlk radyoterapi sonrası 27 (%87) hastada nüks primer radyoterapi bölgesinde gelişmiştir. İkinci seri ışınlamada CyberKnife® ile (Accuray Incorporated, Sunnyvale, CA, USA) ortanca 5 fraksiyonda (1-5 fraksiyon) ortanca 30 Gy (18-40 Gy) uygulanmıştır. Ortanca tümör hacmi 13 ml'dir (6-100 ml). İkinci seri ışınlama sonrası genel sağkalım tüm grupta 15 aydır (6-33 ay). İkinci seri ışınlama sonrası genel sağkalım glioblastom hastalarında 11 ay, grad 3 tümürlü hastalarda 30 aydır (p:0.04). Çok değişkenli analizler sonunda tümör hacmi ( $\geq 15$  ml'e karşılık  $< 15$  ml) 2.seri ışınlama sonrası sağkalım sonuçlarını istatistiksel olarak anlamlı etkileyen tek parametredir (p:0.015). Ortanca takip süresi 12 aydır (6-37 ay). Son kontroldeki radyolojik bulgulara göre 3 hastada regresyon, 6 hastada stabil hastalık, 17 hastada progresif hastalık, 4 hastada grad 4 radyonekroz saptanmıştır. Bir hastada radyonekroz ve progresyon ayrımı net yapılamamıştır. fSRC sonrası 12. ayda genel durumda ani bozulma sonrası kaybedilen bu hastanın kliniği de göz önüne alınarak lezyon radyonekrozla uyumlu bulunmuştur. Progresyon görülen hastalardan 8 hastada alan içi progresyon, 3 hastada alan içi ve dışı progresyon, 3 hastada alan içi progresyon ve olası radyonekroz, 2 hastada leptomeningeal metastaz, 1 hastada beyin parankimal dokusunda gliomatozis serebri benzeri yaygın hastalık gelişmiştir. Grad 4 radyonekroz gelişen hastaların hepsinde tümör hacmi 25 ml'den fazladır. Büyük ışınlama hacimleri radyonekroz riskini

arttırırken tümör kontrol olasılığını düşürmektedir. Stereotaktik radyoterapi/radyocerrahi fokal küçük hacimli tümörlü rekürren glial tümör tanılı seçili hasta grubunda etkin ve güvenilir tedavi yöntemi olabilir.

**Anahtar Sözcükler:** Rekürren Malign Gliom, 2.seri ışınlama, Stereotaktik Radyoterapi, Fraksiyone Stereotaktik Radyocerrahi, Stereotaktik Radyocerrahi, Robotik Radyocerrahi, Cyberknife.

Bu çalışma için Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır.

## ABSTRACT

**Gülnihah Eren, Treatment Outcomes of Recurrent Glial Tumor Patients Reirradiated with Fractionated Stereotactic Radiotherapy and Radiosurgery, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Radiation Oncology, Ankara, 2014.** Glial tumors are the most frequently diagnosed primary brain tumors and recurrence is inevitable despite definitive primary treatment. Recurrence mostly occurs in the primary high dose radiotherapy area which makes reirradiation a challenge. In this prospective study we evaluated treatment outcomes of 31 recurrent glial tumor patients who were reirradiated with an image-guided stereotactic radiotherapy/radiosurgery (SRC/fSRC) technique between December of 2012 and December of 2013. The median time between primary radiotherapy and reirradiation was 26 months (4-232 months). After the first radiation treatment 27 (87%) patients relapsed in the primary radiotherapy region. A median total dose of 30 Gy (18-40 Gy) was delivered in median fractions of 5 (1-5 fraction) with CyberKnife® (Accuray Incorporated, Sunnyvale, CA, USA). Median tumor volume was 13 cc (6-100 cc). The median overall survival after reirradiation was 15 months (6-33 months). Median survival after reirradiation was 11 months for patients with glioblastoma, 30 months for patients with grade 3 tumors (p:0.04). At the end of multi-variate analysis only tumor volume ( $\geq 15$  ml vs  $< 15$  ml) was significant in influencing survival after reirradiation (p:0.015). Median follow up was 12 months (6-37 months). According to the radiologic findings at last examination 3 patients had regression, 6 patients had stable disease; 17 patients had progressive disease and 4 patients had grade 4 radionecrosis. The distinction between radionecrosis and progression was not clear in 1 patient who died 12 months after fSRC treatment following sudden deterioration in his general condition. This patient was considered to develop radionecrosis based on radiologic and clinical findings. Among patients who developed progression; 8 had in-field, 3 had in/out field, 3 had in-field progression and potential radionecrosis, 2 had leptomeningeal metastasis and 1 developed gliomatosis cerebri like

disease. All the patients who developed grade 4 radionecrosis had tumor volumes greater than 25 cc. Large irradiation volumes increase radionecrosis risk and decrease tumor control probability. Stereotactic radiotherapy/radiosurgery is a safe and may be an effective treatment option for selected recurrent high-grade glioma patients with focal small tumor volumes.

**Keywords:** Recurrent Malign Glioma, Reirradiation, Stereotactic Radiotherapy, Fractionated Stereotactic Radiosurgery, Stereotactic Radiosurgery, Robotic Radiosurgery, Cyberknife.

This study was approved by the Hacettepe University Ethics Committee of Clinic Trials.

## İÇİNDEKİLER

|   |      |
|---|------|
| TEŞEKKÜR.....   | iii  |
| ÖZET .....  | iv   |
| ABSTRACT .....  | vi   |
| İÇİNDEKİLER .....   | viii |
| SİMGELER VE KISALTMALAR .....   | x    |
| ŞEKİLLER.....   | xii  |
| TABLolar .....  | xiv  |
| 1. GİRİŞ.....   | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER.....  | 5    |
| 2.1. Glial Tümör Gelişiminde Etkili Risk Faktörleri .....             | 5    |
| 2.2. Klinik.....  | 6    |
| 2.3. Görüntüleme Yöntemleri.....                                      | 7    |
| 2.4. Glial Tümörlerin Patolojik Sınıflandırmasındaki Gelişmeler ..... | 8    |
| 2.4.1. Moleküler Belirteçler .....                                    | 9    |
| 2.5. Prognostik Faktörler .....                                       | 12   |
| 2.6. Glioblastom .....  | 13   |
| 2.6.1. Tedavi.....  | 14   |
| 2.7. Anaplastik Gliomlar.....   | 18   |
| 2.7.1. Tedavi.....  | 19   |
| 2.8. Rekürren Hastalık.....   | 21   |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM .....  | 28   |
| 3.1. Hastaların Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....                | 28   |
| 3.2. Çalışmanın Sonlanım Noktaları.....                               | 28   |
| 3.3. İstatistiksel Yöntem.....  | 29   |
| 3.4. Stereotaktik Radyocerrahi .....                                  | 30   |
| 4. BULGULAR.....  | 32   |
| 4.1 Tek Değişkenli Analiz Sonuçları .....                             | 37   |
| 4.2. Çok Değişkenli Analiz Sonuçları.....                             | 46   |
| 4.3. Yan Etkiler .....  | 47   |
| 4.3.1. Akut Yan Etkiler .....   | 47   |



|   |    |
|---|----|
| 4.3.2. Geç Yan Etkiler.....                                       | 48 |
| 4.4. Relaps Paterni.....  | 48 |
| 5. TARTIŞMA.....  | 51 |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....   | 64 |
| KAYNAKLAR .....   | 66 |
| EKLER .....   | 78 |
| EK 1. Glial Tümör Sınıflandırması (WHO 2007).....                 | 78 |
| EK 2. Karnofsky Performans Skorlaması .....                       | 79 |
| EK 3. Etik Kurul Onayı .....                                      | 80 |
| EK 4. RTOG/EORTC Santral Sinir Sistemi Toksikite Skorlaması ..... | 81 |
| EK 5. Hasta Takip Notlarının zeti .....                          | 82 |

## SİMGELER VE KISALTMALAR

|                |  |
|----------------|--|
| 3BKRT          | 3 Boyutlu Konformal Radyoterapi                            |
| AA             | Anaplastik Astrositom                                      |
| APC            | Adenomatöz Polipozis Koli                                  |
| BCNU           | Tuberoskleroz  |
| BT             | Bilgisayarlı Tomografi                                     |
| BTSG           | Brain Tumor Study Group                                    |
| BVZ            | Bevasizumab  |
| CCNU           | Lomustin   |
| CI             | Konformalite İndeksi                                       |
| DFMO           | Difluoromethylornitine                                     |
| EGFR           | Epidermal Growth Factor Reseptor                           |
| EORTC          | European Organization for Research and Treatment of Cancer |
| ERK            | Extra-cellular Signal Related Kinase                       |
| FDA            | Food and Drog Administration                               |
| FLAIR          | Fluid Attenuated Inversion Recovery                        |
| fSRC           | Fraksiyone Stereotaktik Radyocerrahi                       |
| GBM            | Glioblastom  |
| GS             | Genel Sağkalım   |
| GTV            | Gross Tumor Volume   |
| Gy             | Gray   |
| H <sub>2</sub> | Hidrojen   |
| HI             | Homojenite İndeksi   |
| I              | İyot   |
| IDH            | İzositrat Dehidrogenaz                                     |
| Ir             | İridyum  |
| KPS            | Karnofsky Performans Skoru                                 |
| MAPK           | Mitogen Activated Protein Kinase                           |
| MGMT           | Metil Guanin O-Metil Transferaz                            |
| MRG            | Manyetik Rezonans Görüntüleme                              |
| NADP           | Nikotin Adenin Dinukleotid Fosfat                          |
| NF             | Nörofibromatozis   |
| PCV            | Prokarbazin, lomustin, vinkristin                          |
| PET            | Pozitron Emisyon Tomografi                                 |
| PTEN           | Phosphatase and Tensin Homolog on Chromosome Ten           |
| PTV            | Planning Tumor Volume                                      |
| RANO           | Responce Assessment in Neuro-oncology                      |
| RB             | Retinoblastom  |
| RPA            | Recursive Partitioning Analysis                            |
| RR             | Rölatif Risk   |
| RT             | Radyoterapi  |
| RTOG           | Radiation Therapy Oncology Group                           |
| SPECT          | Single-Photon Emission Computed Tomography                 |
| SRC            | Stereotaktik Radyocerrahi                                  |
| SRT            | Stereotaktik Radyoterapi                                   |
| TMZ            | Temozolamid  |

|      |                             |
|------|-----------------------------|
| TSC  | Tuberoskleroz               |
| VHL  | Von Hippel Lindau           |
| WHO  | World Health Organisation   |
| YART | Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi |

## ŞEKİLLER

|   |    |
|---|----|
| <b>Şekil 4.1.</b> İlk fSRC planlama görüntüsü .....   | 35 |
| <b>Şekil 4.2.</b> İkinci fSRC planlama görüntüsü (16 ay sonra) .....  | 35 |
| <b>Şekil 4.3.</b> GTV1 (Sol temporooksipital kitle) planlama görüntüsü .....                                  | 36 |
| <b>Şekil 4.4.</b> GTV 2 (Sol oksipital lob posteriodaki kitle) planlama görüntüsü .                           | 36 |
| <b>Şekil 4.5.</b> GTV 3 (Sol paryetal lob anteriordaki kitle) planlama görüntüsü ...                          | 37 |
| <b>Şekil 4.6.</b> Hastaların genel sağkalım oranları .....  | 37 |
| <b>Şekil 4.7.</b> Cinsiyete göre genel sağkalım oranları.....   | 38 |
| <b>Şekil 4.8.</b> Yaşa göre genel sağkalım oranları .....   | 38 |
| <b>Şekil 4.9.</b> Histopatolojik tümör gradına göre genel sağkalım oranları.....                              | 39 |
| <b>Şekil 4.10.</b> SRC/fSRC sonrası genel sağkalım oranları.....  | 40 |
| <b>Şekil 4.11.</b> SRC/fSRC sonrası progresyonsuz sağkalım oranları .....                                     | 40 |
| <b>Şekil 4.12.</b> Histopatolojik tümör gradına SRC/fSRC sonrası genel sağkalım oranları.....                 | 41 |
| <b>Şekil 4.13.</b> KPS değerine göre SRC/fSRC sonrası genel sağkalım oranları                                 | 42 |
| <b>Şekil 4.14.</b> Histopatolojik tanıya göre SRC/fSRC sonrası progresyonsuz sağkalım oranları .....          | 42 |
| <b>Şekil 4.15.</b> Tümör hacmine göre SRC/fSRC sonrası genel sağkalım oranları .....                          | 43 |
| <b>Şekil 4.16.</b> Tümör hacmine göre SRC/fSRC sonrası progresyonsuz sağkalım oranları.....                   | 43 |
| <b>Şekil 4.17.</b> SRC/fSRC sonrası genel sağkalım oranları (İlk radyoterapi-SRC/fSRC geçen süre).....        | 44 |
| <b>Şekil 4.18.</b> SRC/fSRC sonrası genel sağkalım oranları (SRC/fSRC ile eşzamanlı kemoterapi hikayesi)..... | 45 |
| <b>Şekil 4.19.</b> fSRC MRG ve planlama görüntüleri .....   | 49 |
| <b>Şekil 4.20.</b> fSRC sonrası 3. ay (a,c,e) ve 6.ay (b,d,f) MRG Görüntüleri.....                            | 50 |
| <b>Şekil 5.1.</b> MRG ve planlama görüntüleri .....   | 57 |
| <b>Şekil 5.2.</b> Reirradiasyon sonrası 3. ay MRG görüntüleri.....  | 58 |
| <b>Şekil 5.3.</b> Reirradiasyon sonrası 6. ay MRG görüntüleri.....  | 59 |
| <b>Şekil 5.4.</b> GTV 1 MRG ve planlama görüntüleri.....  | 60 |

**Şekil 5.5.** GTV 2 MRG ve planlama görüntüleri..... 60

**TABLULAR**

|   |    |
|---|----|
| <b>Tablo 2.1.</b> Glial tümör gelişimiyle birliktelik gösteren kalıtsal hastalıklar.... | 5  |
| <b>Tablo 2.2.</b> Anatomik lokalizasyona göre hastalarda görülen semptomlar.....        | 7  |
| <b>Tablo 2.3.</b> Mac Donald yanıt kriterleri.....                                      | 22 |
| <b>Tablo 2.4.</b> RANO yanıt kriterleri.....  | 24 |
| <b>Tablo 2.5.</b> SRC ile tedavi edilen rekürren glial tümör tanılı hasta serileri .... | 26 |
| <b>Tablo 3.1.</b> SRC/fSRC tedavi özellikleri .....                                     | 30 |
| <b>Tablo 4.1.</b> Hasta Özellikleri .....   | 32 |
| <b>Tablo 4.2.</b> Tümör Özellikleri.....  | 33 |
| <b>Tablo 4.3.</b> Tedavi Özellikleri .....  | 34 |
| <b>Tablo 4.4.</b> Tanı sonrası sağkalım için çok değişkenli analiz sonuçları.....       | 46 |
| <b>Tablo 4.5.</b> SRC/fSRC sonrası sağkalım için çok değişkenli analiz sonuçları.....   | 47 |
| <b>Tablo 4.6.</b> Relaps Paterni.....   | 49 |
| <b>Tablo 5.1.</b> SRC/fSRC ile tedavi edilen rekürren glial tümör hasta serileri....    | 55 |

## 1. GİRİŞ

Amerika Birleşik Devletleri'nde primer beyin tümörleri tüm kanserlerin %1.3'ünü; primer beyin tümörlerine bağlı ölümler kansere bağlı ölümlerin %2'sini oluşturmaktadır [1]. Türkiye'de primer beyin tümörleri tüm kanserlerin erkeklerde %2.3'ünü, kadınlarda %1.5'ini oluşturmaktadır [2]. Primer malign beyin tümörlerinin insidansı yılda 6.4/100,000'dir. Bu oran erkeklerde (7.6/100,000) kadınlardan (5.4/100,000) daha fazladır. Tüm dünyada primer malign beyin tümörlerinin insidansı erkeklerde 3.6/100,000, kadınlarda 2.5/100,000'dir. Gelişmiş ülkelerdeki insidans (erkeklerde 5.9/100,000; kadınlarda 4.1/100,000) az gelişmiş ülkelerdekinden (erkeklerde 2.8/100,000; kadınlarda 2.0/100,000) fazladır [3].

Beyin tümörlerinin %51'ini gliomlar oluşturmaktadır. Gliyal tümör insidansı artmaktadır. Bu insidans artışı yaşlı hastalarda daha belirgindir. İnsidanstaki artış görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler, ömrün uzaması ve sağlık hizmetlerine daha kolay erişim ile açıklanmaktadır [4]. Malign gliomlar genellikle 60-65 yaş civarında görülmektedir. Malign gliomlar erkeklerde kadınlara göre %40 daha fazla görülmektedir. Menarşa doğru belirginleşmeye başlayan bu fark menapoza doğru iyice açılır, daha sonra azalır [5].

Malign gliomların tedavisinde altın standart mümkün olan en geniş cerrahi rezeksiyonu takiben uygulanacak radyoterapidir. Radyoterapi ile eşzamanlı temozolamid ve sonrasında temozolamidin adjuvan kullanımı da glioblastomda altın standart olarak yerini almıştır. Cerrahinin güvenli uygulanmasının mümkün olmadığı durumlarda radyoterapi etkin bir tedavi yöntemidir. Stereotaktik radyocerrahi ile tümör dokusuna mümkün olan en fazla doz verilirken tümör çevresindeki normal dokulara az doz uygulanabilmektedir.

Kavramlar tam oturmamakla birlikte klinikte kullanılan terminoloji şöyledir:

**Stereotaksi:** Gerekli referans noktalar ile üç boyutlu koordinat eksenini kullanarak lezyonu uzaysal planda üç boyutlu olarak tanımlama işlemi.

**Stereotaktik radyocerrahi (SRC):** Tek fraksiyonda tedavi edici dozun uygulandığı stereotaktik olarak yönlendirilen çok yüksek konformal radyoterapi yöntemi. Beş fraksiyona kadar olan yüksek fraksiyon dozlu uygulamalar da bu grup içinde fraksiyone stereotaktik cerrahi (fSRC) olarak değerlendirilir. Tek fraksiyon tedaviyi SRC kabul edip diğer tüm uygulamaları stereotaktik radyoterapi olarak kabul eden yaygın görüş de vardır.

**Stereotaktik radyoterapi (SRT):** Beşin üzeri fraksiyonda daha çok konvansiyonel fraksiyon dozlarıyla uygulanan stereotaktik konformal radyoterapi tekniğidir [6]. Stereotaktik olarak lokalize edilen lezyonların çoklu non-koplanar foton ışın demetleri kullanarak (farklı düzlemlerden geçen ışın demetleri) fokal ışınlama teknikleriyle ışınlanmasıdır [7]. Stereotaktik radyoterapi ile hedefe yüksek fraksiyon dozları uygulanırken normal dokular minimum doz almaktadır. Stereotaktik radyocerrahinin amacı çok sayıda dar inceltilecek şekilde biçimlendirilmiş (kolime edilmiş) ışın demetleri kullanılarak çevre dokuları çok daha iyi korumak böylece tek seferde veya daha kısa fraksiyonizasyon şemalarıyla yüksek dozlara çıkmaktır. Fraksiyone stereotaktik radyocerrahi ile radyocerrahiye oranla daha az toksisite görülmektedir [8]. Ekstrakraniyal uygulamalarda radyocerrahi terminolojisinden kaçınılmaktadır. Onun yerine ablatif doz etkili fraksiyone doz ön plana çıkmakta ve ablatif stereotaktik radyoterapi terminolojisi kullanılmaktadır.

**Konformalite İndeksi (CI),** uygulanması öngörülen izodozun veya üstü dozun verileceği doku hacminin, uygulanması öngörülen izodozun veya üstü dozun verileceği tümör hacmine oranıdır. **Homojenite İndeksi (HI),** maksimum dozun uygulama dozuna oranıdır.



Stereotaktik radyocerrahinin temelleri 1950-1960 yılları arasında Lars Leksell isimli beyin cerrahının Gamma Knife cihazını icat etmesiyle atılmıştır [9-11]. 1980'lerde radyoterapi kliniklerinde kullanılan lineer akselatörler modifiye edilerek stereotaktik tedavi uygulanabilmektedir. Bu şekilde 1994 yılında ülkemizdeki ilk radyocerrahi uygulaması bölümümüzce yapılmıştır. 1990' larda sadece stereotaktik tedavi yapabilme özelliklerine sahip lineer akseleratörler üretilmeye başlanmış olup 2000' li yıllarda ticari olarak yaygınlaşmaya başlamışlardır. Bölümümüzde bu işe adanmış Cyberknife (Accuray Inc, CA, A.B.D.) ve Novalis ( BrainLab AG, Heimstetten, Almanya) cihazları ile stereotaktik radyocerrahi/radyoterapi teknikleri uygulanabilmektedir.

Cerrahi, eksternal radyoterapi ve kemoterapi gibi kombine tedavi yöntemleriyle tedavi edilen yüksek gradlı malign glial tümörlü hastaların takibinde nüks saptanması durumunda uygulanacak standart bir tedavi yöntemi yoktur. Kemoterapi ajanlarının istenen etkinlikte olmaması, yeniden cerrahinin etkinliğinin sınırlı oluşu, ikinci seri ışınlamanın normal beyin dokusunda geriye dönüşsüz ciddi hasara yol açması nedenleriyle lokal kontrolde başarısız kalınmaktadır. Nükslerin çoğu daha önce tedavi edilen radyoterapi bölgesi içinde olmaktadır [12]. Bu nedenle ek konvansiyonel yöntemlerle uygulanacak 2. seri ışınlama yüksek toksisiteye neden olmaktadır. Bunlardan en korkulanı beyin nekrozu olup konvansiyonel ışınlamadan yaklaşık 6 ay kadar sonra ortaya çıkmakta ve genellikle hastanın yaşamını kaybetmesine yol açmaktadır. Bu nedenle sağkalım beklentisi düşük olmayan hastalarda konvansiyonel yöntemlerle ikinci seri ışınlama tercih edilmemektedir [13]. Fraksiyone stereotaktik radyoterapi/radyocerrahi ile çevre dokular korunurken hedef hacimde yüksek dozlara ulaşılarak etkin tedavi sağlanabilir. Bu nedenle dikkatli seçilmiş hastalarda beyin nekrozu riski azalmaktadır [14, 15].

Yineleyen ya da ilerleyen malign gliomlarda kurtarma tedavisi olarak stereotaktik radyocerrahi ile cerrahi, kemoterapi tedavi sonuçlarını

karşılaştıran randomize çalışma yoktur ancak kurtarma tedavisi olarak stereotaktik radyocerrahinin sağkalım avantajını sorgulayan prospektif ve retrospektif çalışmalar mevcuttur. Bu tez çalışmasında daha önce cerrahi ve eksternal radyoterapi ile tedavi edilmiş yeniden cerrahi için uygun olmayan rekürren yüksek gradlı glial tümörlü hastalar, stereotaktik radyocerrahi (SRC/fSRC) ile tedavi edilip prospektif olarak tedavinin etkinliği, güvenilirliği ve toksisite açısından takip edilmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Glial Tümör Gelişiminde Etkili Risk Faktörleri

Glial tümörlerin etyolojisi ile ilgili çalışmalar sonucunda nadir görülen tümörler olması ve sağkalımın kısa olması nedeniyle kısıtlı veriler elde edilmiştir. Radyasyon maruziyeti gliom, menenjiom ve sinir kılıf tümörleri gelişme riskini arttırmaktadır [16]. Glial tümör gelişme riski normal populasyona oranla daha yüksek olan kalıtsal hastalıklar Tablo 2.1'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.1.** Glial tümör gelişimiyle birliktelik gösteren kalıtsal hastalıklar.

| SENDROM            | GEN          | LEZYON   | KROMOZOM     |
|--------------------|--------------|--|--------------|
| Li-Fraumeni        | p53          | Gliom  | 17q          |
| Nörofibromatozis 1 | NF1          | Optik gliom/pons gliomu                                | 17q11        |
| Nörofibromatozis 2 | NF2          | Akustik nörinom,menenjiom                              | 22q12        |
| Tuberoskleroz      | TSC1<br>TSC2 | Subependimal dev hücreli<br>Astrositom, kortikal tuber | 9q34,16p13.3 |
| Von Hippel Lindau  | VHL          | Serebellar/spinal<br>hemanjioblastom                   | 3p25         |
| Turcot Sendromu    | APC          | Glioblastom, medulloblastom                            | 5q21         |
| Retinoblastom      | RB1          | Pineoblastom   | 13q14        |
| Gorlin Sendromu    | PTCH         | Medulloblastom   | 9q22.3       |
| Cowden             | PTEN         | Serebellar gangliositom                                | 10q2         |

Bu sendromlar glial tümörlerin ancak %5'ini açıklamaktadır. Bu kalıtsal hastalıklar dışında glial tümörlerin ailesel kalıtımı ile ilgili yeterli veri yoktur. Yapılan çalışmalar sonucunda birinci derece akrabalarda artmış insidans saptanmış olup otozomal resesif geçiş öngörülmektedir [17].

1994-1996 yılları arasında tanı konan beyin tümör hastaları ile yapılan vaka kontrol çalışmasında cep telefon kullanımı ile glial tümör gelişimi

arasında ilişki bulunmazken bu çalışmanın devamı olarak yürütülen 2 vaka kontrol çalışmasının sonucunda artmış risk saptanmıştır [18]. Bu risk uzamış latent period ve kümülatif kullanım süresi ile artmaktadır [19]. Onüç ülkeden 16 merkezin katıldığı çok merkezli Interphone çalışmasında da yüksek maruziyet grubunda glial tümör gelişimi için artmış risk saptanmıştır. Risk temporal lobda daha yüksek saptanmıştır [20]. Diyet, vitamin eksikliği, alkol ve sigara kullanımı, çevresel faktörler ile glial tümör gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

## 2.2. Klinik

Semptomlar tümörün kitle etkisine, eşlik eden ödeme, normal doku infiltrasyonuna bağlı olmaktadır. Jeneralize ya da fokal nörolojik disfonksiyon görülmektedir. Kafa içi basınç artışı; serebral ödem (normal doku infiltrasyonu), vazojenik ödem (kan-beyin bariyerinden sızıntılar), beyin omurik sıvısının sirkülasyonunda blokaj ya da venöz akımın engellenmesine bağlı gelişmektedir. Kafa içi basınç artışına bağlı baş ağrısı, bulantı, kusma, papilödem ve diplopi gibi görme bozuklukları görülebilir. Tedavi edilmediği takdirde kafa içi basınç artışı herniasyona neden olabilir.

Nöbet sıklığı düşük gradlı malign glial tümörlerde %90 iken glioblastomlu hastalarda yaklaşık %35'dir [21]. Randomize çalışmalarda nöbet hikayesi olmayan hastalara profilaktik antikonvülzan tedavinin katkısı gösterilmemiştir [22]. Fenitoin, karbamazepin, fenobarbital gibi bazı antikonvülzan ilaçların karaciğer enzimlerini indükleyerek kemoterapötik ajanların metabolizmasını arttırdığı göz önünde bulundurulmalıdır [23].

Fokal bulgular lezyonun anatomik yerleşimine göre farklılık göstermektedir [24]. Anatomik lokalizasyona göre hastalarda görülen semptomlar Tablo 2.2'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.2.** Anatomik lokalizasyona göre hastalarda görülen semptomlar

| SEMPTOM                       | LOKALİZASYON  |
|-------------------------------|---|
| Afazi ve disfazi              | Temporal lob  |
| Ataksi                        | Serebellum, beyin sapı  |
| İdrar/Gayta İnkontinansı      | Frontal lob, spinal kord  |
| Sağırılık                     | Beyin sapı, pontoserebellar köşe, fasyal sinir                        |
| Demans                        | Temporal lob  |
| Diplopi                       | Beyin sapı, serebellum,3. ,4. ,6. kranyal sinirler                    |
| Baş dönmesi                   | Beyin sapı, 9. ve 10. kranyal sinirler                                |
| Dizartri                      | Beyin sapı, 9. ve 10. kranyal sinirler                                |
| Baş ağrısı                    | Genel serebral  |
| Kişilik değişiklikleri        | Genel serebral, frontal lob, temporal lob                             |
| Konsantrasyon,duygudurum,zeka | Genel serebral, frontal lob, temporal lob                             |
| Epileptik nöbet               | Genel serebral  |
| Görme alanı bozukluğu         | Temporal lob, paryetal lob, sellar ve suprasellar bölge, pitüiter bez |
| Kusma                         | Genel serebral ve serebellum  |

### 2.3. Görüntüleme Yöntemleri

Manyetik rezonans (MRG) beyin tümörlerinin tanı, perioperatif dönem ve tedavi sonrası rutin kontrol aşamasında başvurulan altın standart görüntüleme yöntemidir. Bilgisayarlı tomografi (BT) ise kalsifikasyon, hemoraji ve kemik yapıları göstermede üstündür. Yüksek gradlı malign glial tümörler FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) ve T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens, kontrastsız T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens görünümündedir. Bu genellemelere bazı yüksek gradlı malign glial tümörler uymazken, bazı düşük gradlı glial tümörler uymaktadır. Bu duruma en güzel örnek gadolinyum enjeksiyonu sonrası parlak kontrast veren pilositik astrositomdur [25].

Ameliyat öncesi dönemde yolakları belirlemek amacıyla diffüz tensor görüntüleme (traktografi) yöntemlerine başvurulur. Ameliyattan 48-72 saat sonra rezeksiyon kavite duvarında geçici kontrastlanma artışı olur ve bu durum MRG kesitlerinde rezidü tümör ile ayırt edilmesini zorlaştırır. Bu yüzden cerrahi sonrası ilk 24-48 saat içinde MRG çekilmelidir [26]. Ayrıca lokal ablatif tedaviler (gliadel, brakiterapi ve stereotaktik radyocerrahi/radyoterapi) sonrasında da geçici kontrast artışı görülebilmektedir [27]. Konvansiyonel MRG yöntemiyle tedaviye bağlı etkiler ve rekürrens arasında net ayırım yapılamayan durumlarda difüzyon, perfüzyon MRG ve MRG spektroskopisi, PET (Pozitron Emisyon Tomografi) rekürren kitleyi ayırt etmekte faydalı olmaktadır [28, 29].

#### **2.4. Glial Tümörlerin Patolojik Sınıflandırmasındaki Gelişmeler**

Histolojik derecelendirme neoplazmın biyolojik davranışının öngörülmesidir. Klinikte tümör derecesi tedavi seçeneklerini etkileyen en önemli faktör olup radyoterapi ve kemoterapi protokollerinin uygulanıp uygulanmayacağını belirlemede faydalıdır. Beyin tümörlerinin sınıflandırması zaman içinde değişiklik göstermiştir. En sık kullanılan Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) sınıflandırmasıdır **(EK 1)**.

Grad 1 tümörler düşük proliferatif potansiyeli olan ve yalnızca cerrahi ile tedavi edilebilen lezyonlardır. Grad 2 neoplazmlar genellikle infiltratif özellikte olup düşük proliferatif indekslerine rağmen cerrahi sonrası nüks edebilirler. Bazı grad 2 tümörler progresyon göstererek daha yüksek dereceli malignitelere dönüşebilirler. WHO grad 3 tanımı nükleer atipi ve hızlı mitotik aktivitenin bulunduğu lezyonları kapsar. WHO grad 4 tanımı sitolojik olarak malign mitotik olarak aktif nekroza eğilimli tümörleri tanımlar. Grad 4 tümörlerde çevre dokulara yaygın infiltrasyon ve az da olsa kranyospinal yayılım gözlenebilir.

Son yıllarda moleküler düzeydeki çalışmaların hız kazanmasıyla glioblastomlar gen ekspresyonu esaslı moleküler sınıflamayla alt tiplere ayrılmıştır. Primer glioblastomlar sıklıkla yaşlı hastalarda kısa bir klinik öykü sonrasında görülür. Primer glioblastomların genetik yapısı gliomların progresyonu sonucunda ortaya çıkan sekonder glioblastomlardan farklıdır. Primer glioblastomlarda sıklıkla EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) ve PTEN (Phosphatase and Tensin Homolog on Chromosome Ten) mutasyonu bulunmasına rağmen IDH 1 (İzositrat Dehidrogenaz) mutasyonu görülmez. Sekonder glioblastomlarda sıklıkla TP53 ve IDH1 genlerinde mutasyon vardır [30].

#### **2.4.1. Moleküler Belirteçler**

##### **p53**

p 53 proteini, tümör oluşumunu baskılayıcı bir protein olup DNA onarımı ve apoptozis gibi birçok mekanizma üzerinden etki göstermektedir. p 53 yollarına yönelik mutasyonlar kanser patogenezinde en sık görülen moleküler aberasyonlardır. Bu aberasyonlar en sık WHO grad 2-3 tümörlerde ve sekonder glioblastomlarda (daha önce düşük gradlı iken glioblastoma dönüşen tümörler) görülmektedir.

##### **Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü (EGFR)**

EGFR gen amplifikasyonu ve artmış ekspresyonu ile proliferasyon, invaziv tümör gelişimi ve hücre ölüm uyarılarına duyarsızlık gelişmektedir [31]. EGFR amplifikasyonu düşük gradlı tümörlerde nadiren görülürken primer glioblastomlarda ve yaşlı glioblastom hastalarında sık görülmektedir [31-33]. EGFR'ın fazla ekspresyonunun kötü prognozla ilişkili olduğunu gösteren pek çok çalışma mevcuttur. Yeni tanı alan ya da rekürren glioblastom hastalarında gefitinib, erlotinib gibi pek çok tirozin kinaz inhibitörünün etkinliği araştırılmıştır fakat faz 3 çalışma geliştirilmesi için yeterli kanıt elde edilememiştir. EGFR artmış ekspresyonunun daha kapsamlı

tanımlanması gerektiği öne sürülmüştür. Glioblastom hastalarının EGFR kinaz inhibitörlerine cevabının EGFR ve PTEN koekspresyonu olduğu durumlarda arttığı belirtilmiştir [33]. Bu bulgular rekürren glioblastom hastalarıyla yapılan European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 26034 çalışmasında tekrarlanamamıştır [34]. EGFR durumunun kanıtlanmış prognostik ve terapötik öneminin olmaması nedeniyle klinik çalışma dışında EGFR mutasyon ya da ekspresyonuna bakılması önerilmemektedir.

### **1p/19q delesyonu**

1p ve 19 q kromozomlarının her ikisinde genetik material kaybı (kodelesyon) heterozigosite kaybına (LOH) neden olmaktadır [35]. 1p/19q delesyonu oligodendroglial morfolojiyi desteklemekle beraber glial olmayan tümörlerde hemen hemen hiç görülmez. 1p/19q kodelesyonunun uygulanan tedavi yönteminden bağımsız olarak grad 2 glial tümörlerde prognostik önemi saptanmazken [17, 27] anaplastik gliom hastalarında prognozu olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir. Glioblastom hastalarında 1p/19q kodelesyonu nadir görülür.

### **Metil Guanin O-Metil Transferaz (MGMT)**

MGMT, DNA onarıcı bir enzim olup alkile edici ajanlara rezistans gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Bu enzim karmustin ve temozolamid gibi alkile edici ajanların en önemli hedef bölgesi olan guaninin O-6 pozisyonundaki metil yapıları kopartır [36]. Glial tümörlü hastalarda MGMT fonksiyonu CpG adacıklarının hipermetilasyonu ile kaybolmaktadır [37]. Hücrelerin malign transformasyonu sırasında genlerin metilasyon yoluyla inaktive edilmesi sık görülen bir epigenetik mekanizmadır [38].

Stupp ve arkadaşlarının, RT ile eşzamanlı ve adjuvan TMZ ile sadece RT karşılaştırdıkları glioblastom tanılı olguların değerlendirildiği çalışmada



MGMT metilasyonu ile uygulanan eşzamanlı ve adjuvan kemoterapiden görülen fayda arasında anlamlı ilişkili saptanmıştır [39]. MGMT metilasyonu hem prognostik öneme sahiptir hem de kemoterapiden görülecek faydayı öngörmeye yardımcıdır. RTOG 0525/EORTC/NCCTG Intergrup çalışmasında doz intensifikasyon şeması (3 hafta temozolamid sonrasında 1 hafta ara) ile standart EORTC/ NCIC tedavi şeması karşılaştırılmıştır. Her 2 grup arasında progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Genel sağkalım, MGMT metilasyonu olan hastalarda 23.2 ay, olmayan hasta grubunda 16 ay olarak saptanmıştır [40].

### **İzositrat Dehidrogenaz (IDH)**

İzositrat dehidrogenaz 1 ve 2 genlerindeki somatik mutasyon araştırmaları nöroonkolojik görüntülemeye önem kazanmaktadır. IDH 1 geni sitoplazmik NADP (Nikotinamid adenin dinukleotid fosfat) bağlı IDH enzimini kodlarken, IDH 2 geni mitokondrial NADP bağlı IDH enzimini kodlamaktadır. IDH mutasyon oranı grad 2-3 astrositik ve oligodendrogial glial tümörlerde %60-80 iken, glioblastomlarda %10'dan azdır. IDH mutant glial tümörlerde sağkalım daha uzundur [41-43]. 1p/19 q kodelasyonunda olduğu gibi IDH mutasyon durumu da hangi tedavi yönteminin daha faydalı olacağını öngörmeye yardımcı değildir [44, 45]. Hartmann ve arkadaşlarının çalışmasında IDH mutasyonu olan glioblastom hastalarında sağkalım IDH mutasyonu olmayan anaplastik astrositom hastalarından daha yüksek saptanmıştır [46]. İmmünohistokimyasal yöntemlerle IDH 1'in en sık görülen varyantı kolayca gösterilebilir. Sonuçta bu marker diagnostik kolaylığı nedeniyle bir sonraki WHO glial tümör sınıflamasında muhtemelen değerlendirilmeye alınacaktır.

### **B-RAF**

B-RAF serin treonin kinaz ailesine mensup olup MAPK (mitogen-activated protein kinase) ve ERK (extra-cellular signal related kinases)

yolaklarıyla hücre büyüme ve bölünmesini düzenler. B-RAF duplikasyonları pilositik astrositomlarda sık görülmektedir. Grad 2-4 glial tümörlerde nadir görülmekle birlikte pilositik ve yüksek gradlı astrositik glial tümör arasında ayırıcı tanıda yardımcı olur.

Özetle EGFR amplifikasyonu, 1p/19q kodelesyonu, IDH mutasyonu, BRAF mutasyonları bazı tümörler için spesifikken, MGMT metilasyonu spesifik değildir. 1p/19q kodelesyonu, IDH mutasyonu, MGMT metilasyonu anaplastik gliom hastalarında prognostik öneme sahiptir. Bu 3 faktör birbirinden bağımsız değildir. NOA-04 çalışmasında analizlere MGMT ve IDH durumu eklendiğinde 1p/19q kodelesyonunun etkisi kaybolmuştur. Grad 2 glial tümörlerdeki tek prognostik faktör IDH mutasyonlarıdır. Glioblastomda IDH mutasyonları daha düşük gradlı bir lezyondan sekonder gelişimi desteklemektedir. MGMT metilasyonu hem prognostik öneme sahiptir hem de alkile edici kemoterapiden görülecek faydayı öngörmektedir [41]. Bundan sonra yapılacak olan glioblastom çalışmalarında IDH mutasyonu olan glioblastom hastalarını ayrı bir grupta analiz etmek önerilmektedir. EGFR VIII mutasyon analizlerine yönelik çalışmalar, bu grup hastalara yönelik aşı geliştirilmesinin yararı konusunda aydınlatıcı olacaktır [47]. Tümör dokusuna yönelik biyomarkerlar dışında plazmadaki biyomarkere, reseptörlere ve integrinlere yönelik çalışmalar mevcuttur [48, 49].

## 2.5. Prognostik Faktörler

1974-1989 arasında 1600 yüksek gradlı glial tümör hastasından oluşan 3 RTOG çalışmasının verileri değerlendirildiğinde hastaların klinik özellikleri ile prognoz arasındaki ilişkiyi saptayabilmek için RPA (Recursive Partitioning Analysis) yöntemi geliştirilmiştir. Hastalar; yaş, performans durumu, histoloji, mental durum, semptomların başlangıcı-tanı arasında geçen süre, rezeksiyon genişliği, nörolojik fonksiyon ve radyoterapi dozuna göre 6 farklı gruba ayrılmıştır. Ortanca genel sağkalım 4.6 ay ve 5 yıl arasında değişmektedir. Yaş en önemli prognostik faktör olarak belirtilmiştir

(50 yaşın altındakilerde prognoz daha iyi) KPS (Karnofsky Performans Skoru) 2. en önemli prognostik faktör olarak saptanmıştır [50, 51]. Karnofsky Performans Skorlaması **EK 2**'de verilmiştir. KPS 70'in üzerinde olan hastalarda prognoz daha iyidir. Cerrahi rezeksiyon sonrası bölümümüzde radyoterapi uygulanan glial tümör hastalarının retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım ve bunları etkileyen parametreler araştırılmıştır. Yaş, cinsiyet, cerrahi rezeksiyon genişliği, tümör gradı gibi parametrelerin değerlendirildiği bu çalışmada çok değişkenli analizler sonucunda istatistiksel olarak anlamlı prognostik faktör saptanmamıştır [52].

Simpson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada RPA sınıflamasında belirtilen prognostik faktörler dışında tümör lokalizasyonunun da sağkalımı etkilediği gösterilmiştir. Bu çalışmada frontal lob yerleşimli tümörlerde paryetal ve temporal lob yerleşimli tümörlerle karşılaştırıldığında artmış sağkalım saptanmıştır (Sırasıyla 11.4 ay, 9.6 ay ,9.1 ay; p:0.01) [53].

## 2.6. Glioblastom

Glioblastom erişkinlerde en sık görülen primer beyin tümörü olup yüksek gradlı malign glial tümörlerin %75'ini oluşturmaktadır. Nükleer atipi, mitotik aktivite, vasküler proliferasyon ve nekroz glioblastomun histopatolojik özellikleridir. Glioblastom mikrovasküler proliferasyon, hemoraji ve fokal nekroz alanları ile karakteristik heterojen görünüme sahiptir. Tümörün yüksek agresifliği nedeniyle distrofik kalsifikasyon pek görülmez [54]. Çoğunlukla beyaz madde yolakları boyunca parankimal yayılan soliter, supratentoryel yerleşimli tümörlerdir. Multisentrik ve multifokal tümörler glioblastomların %5'inden azını oluşturmaktadır. Anaplastik astrositomda nadir olmakla beraber glioblastomda leptomeningeal yayılımla ventiküllere yayılım, beynin pial yüzey ve hatta spinal kord tutulumu görülebilir. Sadece MRG ile glial tümör histolojik evrelemesinde duyarlılık %55-83 arasında değişmektedir [55].

### 2.6.1. Tedavi

#### Cerrahi

Cerrahi; tanı, dekompresyon, maksimum sitoredüksiyon, yaşam kalitesinin artması gibi katkılardan dolayı öncelikli tedavi şeklidir fakat infiltratif yapıları nedeniyle yüksek gradlı glial tümörlerin sadece cerrahi ile tedavisi mümkün değildir. Mümkün olan en geniş cerrahi rezeksiyon sağkalımı artırmaktadır. MD Anderson Kanseri Merkezinde 400 hasta ile yapılan çalışmada %98'in üzerinde rezeksiyon genel sağkalımda artış sağlamıştır (13 aya karşılık 8.8 ay;  $p < 0.0001$ ) [56].

#### Radyoterapi

1970-1980 arasında yapılan çalışmalarda radyoterapinin yüksek gradlı malign glial tümörlerin tedavisindeki yerini savunan düzey bir kanıt değerindeki verilere ulaşılmıştır [57]. Shapiro ve arkadaşları, Brain Tumor Cooperative Grup 80-01 çalışmasında tüm beyin ile parsiyel beyin radyoterapisini karşılaştırmışlardır. Genel sağkalımda ya da nüks paterninde anlamlı fark saptanmamıştır. Gliomatozis serebri gibi yaygın intrakraniyal yayılım dışında tüm beyin radyoterapisi önerilmemektedir [58]. Yapılan çalışmalarda tedavi sonrası gelişen rekürrens ve progresyonun %80'inin primer tümörden 2 cm, %93.5'inin 3 cm uzaklıktaki alan içinde olduğunu belirtilmiştir [59]. Tümör hacmine dar emniyet sınırları verilerek 90 Gy dozlara çıkılan prospektif bir çalışmada rekürrenslerin %68'inin yüksek doz izodoz alanı içinde geliştiği gözlemlenmiştir [60].

MRG ile görüntülemelerde T2 ve FLAIR (fluid-attenuated inversion-recovery) kesitler mikroskobik uzanım hakkında bilgi vermektedir. T2 ve FLAIR görüntülerde saptanan kitleye geniş marjin verilerek 40-45 Gy/1.8-2 Gy, T1 kontrastlı serilerde kontrast tutan kitleye marjin verilerek ek dozla toplam 60 Gy eksternal radyoterapi uygulanmaktadır.

Brain Tumor Study Group randomize çalışmaları sonucunda (BTSG 66-01, 69-01, 72-01) 50 Gy üzerindeki dozlarda sağkalım avantajı gösterilmiştir. 45-60 Gy arasındaki dozlarda bu doz yanıt etkisi belirgindir [61]. 70 Gy ile 60 Gy radyoterapinin karşılaştırıldığı RTOG 7401 çalışmasında 70 Gy'in lokal kontrol ve sağkalım açısından katkısı saptanamamıştır. Yapılan çalışmaların sonucunda 60 Gy standart eksternal radyoterapi tedavi dozudur [62].

Yüksek gradlı glial tümörlerde hiperfraksiyonizasyon şemalarının etkinliğinin sorgulandığı çalışmalar mevcuttur [63]. RTOG 83-02 çalışmasında hastalar günde 2 kez tedavi alarak 4 farklı fraksiyonizasyon grubuna (64.8 Gy/ 72 Gy/ 76.8 Gy/ 81.6 Gy) randomize edilmiştir. Yapılan ilk çalışmalarda 72 Gy'lik tedavi şeması daha üstün gibi görünse de takip eden faz III çalışmada ek katkı sağlanamadığı gösterilmiştir. Prado ve arkadaşlarının, günde 2 kez tedavi ile fraksiyon başına 1.6 Gy'den toplam 70.4 Gy tedavi uyguladığı bir çalışmada subletal ve potansiyel letal hasar tamirini önleyen DFMO (difluoromethylornitine) eş zamanlı olarak uygulanmıştır fakat anlamlı sağkalım katkısı saptanamamıştır [64].

Yüksek gradlı glial tümörlerde stereotaktik radyoterapinin katkısını araştıran pek çok araştırma yapılmıştır. RTOG 93-05'te yeni tanı alan glioblastom hastalarında konformal radyoterapi ve karmustin tedavisi sonrası uygulanan ek dozun sağkalım ve yaşam kalitesi açısından katkısı saptanamamıştır [65, 66]. Stereotaktik radyocerrahinin ancak konformal radyoterapi ve konkomitan/adjuvan temozolamid tedavisi sonrası rekürrens gelişen yüksek gradlı glial tümör tedavisinde yeri vardır. Sistemin avantajı yüksek doz bölgesinin çok yakınındaki mesafelerde ani doz düşmesine neden olmasıyla normal beyin dokusunu koruma imkanı sağlamaktır.

Brakiterapi operasyon sırasında tümör lojuna radyoaktif madde konarak yapılmaktadır ve çevre dokuları koruyarak hedef hacimde doz arttırımı sağlamaktadır. En sık  $I^{125}$ (İyot-125) ve  $Ir^{192}$ (İridyum-192))

kullanılmaktadır. Laperriere ve arkadaşları yüksek gradlı glial tümörlü hastaları sadece konvansiyonel radyoterapi uygulanan ve radyoterapi sonrası brakiterapi ile ek doz uygulanan 2 gruba randomize etmişlerdir. Bu çalışmanın sonucunda brakiterapi ile doz artırımının sağkalım avantajı sağlamadığı saptanmıştır [67]. Gutin ve arkadaşları yaptıkları faz II bir çalışmada brakiterapi ile sağkalım artışı öngörmüşlerdir [68]. GliaSite radyoterapi sisteminin 2001 yılında FDA (Food and Drug Administration) onayı almasından sonra brakiterapi alanına yönelik çalışmalar yeniden hız kazanmıştır. Bu sistemde cerrahi sırasında tümör rezeksiyonundan hemen sonra tümör lojuna katater balonu içine  $I^{125}$  solüsyonu konur. Retrospektif bir çalışmada etkin ve güvenilir bir tedavi olduğu gösterilmiştir [69]. Fakat radyoaktif implant nedeniyle hastalık progresyonu görüntüleme yöntemleriyle net olarak değerlendirilememektedir [70]. Üç boyutlu konformal radyoterapi, radyocerrahi ve brakiterapi ile doz artırımının lokal kontrol ve sağkalım açısından katkısı gösterilememiştir.

### **Kemoterapi**

Birçok konvansiyonel kemoterapötik ajan kan beyin bariyerini geçemediği için beyin parankimine ulaşamaz. Klinik çalışmaların çoğunda nitrozüre, BCNU(karmustin) ve CCNU(lomustin) gibi alkile edici ajanlar kullanılmıştır. Bu ajanlar kan beyin bariyerini geçse de kemik iliği toksisitesi ve akciğerde fibrozis gelişme riskini arttırmaları nedeniyle bu ajanların uzun süreli kullanımları pek mümkün olmamaktadır. İlk randomize çalışmalarda kemoterapi ile net fayda gösterilemezken meta-analizlerde radyoterapiye nitrozüre eklendiğinde 18 aylık sağkalım oranının %5'ten %20'ye çıktığı gösterilmiştir [71, 72]. Anaplastik astrositom hastalarında prokarbazin, lomustin (CCNU), vinkristin kombinasyonunun (PCV) nitrozüre ile karşılaştırıldığında anlamlı katkısı olmadığı gibi toksisiteyi arttırdığı gösterilmiştir [73].

Rekürren glioblastom hastalarıyla yapılan bir çalışmada cerrahi sırasında rezidü kitleye karmustin salgılayan wafer (Gliadel) yerleştirilen hastalarda sağkalımda 2 ay artış saptanmıştır (p:0.02) [74]. Yeni tanı almış yüksek gradlı glial tümörlü hastalarda da Gliadel uygulamasıyla 2 ay sağkalım artışı saptanmıştır [75]. Gliadel tekniği ile sistemik kemoterapinin karşılaştırıldığı bir çalışma henüz yapılmamıştır. Rekürren glioblastom ve yeni tanı konan glial tümörlerde cerrahi sırasında gliadel uygulaması FDA onayı almış bir tedavi şeklidir ancak daha önce radyoterapi ve/veya kemoterapi uygulanmış olan bu hasta grubunda gliadel işlemi sırasında invaziv girişime bağlı artmış enfeksiyon riski göz önünde bulundurulmalıdır [76].

Oral alkileyici ajan olan temozolamidin nitrozüreden daha etkili olduğuna dair bir çalışma mevcut değildir ancak %20 daha az miyelosupresyona neden olması, kullanım kolaylığı, glial tümörlerde sağkalım avantajı sağlamış olması nedeniyle temozolamid son yıllarda tüm dünyada en sık tercih edilen kemoterapötik ajan olmuştur [77, 78]. Bir ön ilaç olan temozolamid ikinci jenerasyon alkileyici ilaçtır. İlk kez 1984'de Stevens ve arkadaşları tarafından bir modifiye imidazotetrazinonlar serisi içinde sentezlenmiştir. Temozolamidin sitotoksitesi genomik DNA'nın O6 pozisyonundaki guaninlerin metilasyonuna bağlıdır [79] Yüksek miktarda DNA onarım enzimi O6-alkilguanin-DNA alkiltransferaz (AGT ya da AGAT, son zamanlarda O-6-metilguanin DNA metil transferaz 'MGMT' başlığı altında incelenmektedir) eksprese eden hücreler temozolamid temasına karşı direnç gösterirler [80]. Temozolamidin biyoyararlanımı %100'e yakındır. Kan beyin bariyerini kolayca geçer; fakat plazmada gözlenenin ancak %40'ı merkezi sinir sistemine ulaşır [81]. Lipofilik bir ajan olan temozolamidin yarı ömrü 1.8 saattir ve radyoterapiden 1-2 saat önce alınması önerilmektedir.

Miyelosupresyon temozolamid tedavisinde doz sınırlayıcıdır. Hematolojik olmayan yan etkilerin en sık olanı bulantı (%42) ve kusmadır (%35). Bu durum antiemetiklere cevap verir. Ayrıca baş ağrısı(%13), bitkinlik

(%20) ve konstipasyon (%17) görülebilir [82]. Temozolamid tedavisine BCNU gibi diğer alkile edici ajanların eklenmesinin ek katkı sağlamadığı saptanmıştır. Temozolamid ilk olarak tekrarlayan anaplastik astrositom hastalarıyla yapılan faz II çalışma sonucunda FDA onayı almıştır [83]. Randomize bir çalışmada da yineleyen glioblastom tedavisinde prokarbazine üstün olduğu gösterilmiştir [84].

## 2.7. Anaplastik Gliomlar

Anaplastik gliomlar erişkinlerdeki yüksek gradlı glial tümörlerin %25'ini oluşturmaktadır. Anaplastik gliomlar WHO grad III tümörler olup en sık anaplastik astrositom, anaplastik oligodendrogliom ve anaplastik oligoastrositom görülmektedir. Bu tümörlerde nekroz ve neovaskularizasyon görülmezken nükleer atipi ve mitotik aktive görülür. Tanı sonrası ortalama genel sağkalım 3 yıldır. Yaş, mental durum, performans skoru prognostik değişkenlerdir.

Anaplastik oligodendrogliomlu hastalarda özellikle 1p/19q kodelesyonu olanlarda sağkalım daha uzun olup 5-7 yıl arasında değişmektedir [85, 86]. Anaplastik oligoastrositomlarda prognoz histolojik olarak baskın hücre grubuna bağlı olarak değişmektedir [87]. 1p/19q kodelesyonu görülme oranı anaplastik oligodendrogliom hastalarında %63, anaplastik oligoastrositom hastalarında %52, anaplastik astrositom hastalarında %8-11 arasındadır [88]. Daha önce de belirtildiği gibi 1p/19q kodelesyonu iyi prognostik faktör olup uzamış progresyonsuz sağkalım, radyoterapi ve kemoterapiye artmış duyarlılıkla ilişkilidir.

RTOG 94-02 çalışmasında anaplastik oligodendrogliom ve oligoastrositom tanılı hastalar sadece radyoterapi uygulanan ve radyoterapi sonrasında PCV (prokarbazin, CCNU, vinkristin) kemoterapisi uygulanan 2 gruba randomize edilmiştir. Hastalar 1p/19q kodelesyonu olup olmamasına göre değerlendirilmeye alınmıştır. 1p/19q kodelesyonu olan hasta grubunda



genel sağkalım 7 yıldan fazla iken kodelesyon olmayan grupta 28 ay olarak saptanmıştır ( $p<0.001$ ). Tümörün histolojik alt tipinin genel sağkalıma etkisi saptanmamıştır. PCV kemoterapisinin radyoterapiye eklenmesinin hiçbir alt grupta genel sağkalımı anlamlı uzatmadığı görülmüştür ancak 1p/19q kodelesyonu olan hasta grubunda radyoterapiye PCV eklenmesiyle progresyonsuz sağkalımda anlamlı uzama saptanmıştır [89]. Benzer şekilde tasarlanan faz III randomize bir diğer çalışmada (EORTC 26951 ) 1p/19q kodelesyonu olan grupta anlamlı sağkalım artışı saptanırken, radyoterapiye PCV eklenmesinin herhangi bir katkısı saptanmamıştır. Bu çalışmada 1p/19q dışında MGMT ve IDH 1-2 enzim mutasyonlarının da prognostik öneme sahip olduğu gösterilmiştir [90, 91].

### 2.7.1. Tedavi

Anaplastik gliom hastalarında günümüzde uygulanan standart tedavi cerrahi sonrası radyoterapidir. Radyoterapi alan ve dozu glioblastom tedavisinde olduğu gibidir. Cerrahi sonrası radyoterapinin sağkalım avantajı sağladığını gösteren çalışmalar mevcuttur [92]. Yapılan prospektif çalışmalar ve meta-analizler değerlendirildiğinde alkile edici ajanlarla uzun dönem sağkalımda hafif artış olduğu görülmektedir ancak toksisite ve sınırdaki sağkalım katkısı nedeniyle tedaviye kemoterapi eklenmesi standart tedavi olarak kabul edilmemektedir.

Anaplastik astrositom, anaplastik oligodendrogliom, anaplastik oligoastrositom hastalarıyla yapılan NOA-04 çalışmasında cerrahi sonrası radyoterapi ve cerrahi sonrası kemoterapi uygulanan randomize 2 kol mevcuttur [41]. Genel sağkalım açısından her 2 grup arasında fark saptanmazken radyoterapi uygulanan kolda progresyonsuz sağkalım daha uzun, tam ve parsiyel yanıt oranları daha yüksek saptanmıştır [93]. Combs ve arkadaşlarının grad 3 astrositik gliom hastalarıyla yaptıkları retrospektif bir çalışmada radyoterapiye temozolamid eklenmesinin ek katkısı gösterilmemiştir [94].

Devam eden CATNON (Concurrent vs Adjuvant Temozolomide for NON 1p 19q co-deleted anaplastic gliomas) çalışmasında cerrahi rezeksiyon uygulanan 1p/19q kodelesyonu olmayan anaplastik gliom hastaları cerrahi sonrası tedavi yöntemlerine göre aşağıdaki gruplara randomize edilmiştir:

- 1.grup: sadece radyoterapi
- 2.grup:radyoterapi ile eşzamanlı temozolamid
- 3.grup:radyoterapi sonrası temozolamid
- 4.grup:radyoterapi ile eşzamanlı ve adjuvan temozolamid

Devam eden CODEL(1p/19q CO-DELETED) çalışmasında ise cerrahi rezeksiyon uygulanan 1p/19q kodelesyonu olan anaplastik gliom hastaları cerrahi sonrası tedavi yöntemlerine göre aşağıdaki gruplara randomize edilmiştir:

- 1.grup:sadece radyoterapi
- 2.grup:sadece temozolamid
- 3.grup:radyoterapi ile eşzamanlı ve adjuvan temozolamid

Güncel çalışmalar ışığında 1p/19q kodelesyonu olmayan grad 3 glial tümörlerin tedavisinde kemoterapinin rolü belirsizdir. BCNU ve PCV kemoterapisinin belirgin sağkalım katkısı yoktur. Temozolamid tedavisi ile ilgili devam eden çalışmalar mevcuttur. Kodelesyon olan grupta ise hem kemoterapi hem de radyoterapi tedavisine artmış yanıt mevcuttur. Radyoterapi sonrası PCV uygulaması ile genel sağkalım artışı saptanmıştır. Bu grupta da temozolamid tedavisinin yeri belirsizdir [92].

Yeni tanı konulan glioblastom hastalarında önerilen standart tedavi cerrahi rezeksiyon sonrası radyoterapi ile eşzamanlı temozolamid ardından adjuvan 6 kür temozolamid uygulamasıdır. Böylece yeni tanı almış yüksek gradlı malign gliom hastalarında 2 yıllık genel sağkalım %11'den %27'ye; 3 yıllık genel sağkalım %4'ten %16'ya; 5 yıllık genelsağkalım %2'den %10'a

çıkıştır (p<0.0001). RPA sınıflamasına göre en iyi prognostik özellikleri barındıranlarda 5 yıllık genel sağkalım %28 olarak saptanmıştır [78]. Radyoterapi ile eşzamanlı temozolamid tedavisi uygulanan hasta grubu ve sadece radyoterapi alan hasta grubu karşılaştırıldığında genel sağkalımda anlamlı artış MGMT metilasyonu olan radyoterapi ile eşzamanlı temozolamid tedavisi uygulanan grupta gözlenmiştir (21.7 aya karşı 15.3 ay, p:0.007) [39].

## 2.8. Rekürren Hastalık

Yüksek gradlı malign glial tümörlerde uzun dönem lokal kontrol sağlanması hastalığın infiltratif doğası, sitotoksik ve hedefe yönelik kemoterapi ajanlarına duyarsız olması nedeniyle çok zordur. İlk tedavi sonrası ortalama 1 yıl içinde nüks gelişmektedir [95, 96]. Nükslerin %90'ı daha önce tedavi edilen radyoterapi bölgesi içinde olmaktadır [12]. Yapılan çalışmalarda tedavi sonrası gelişen rekürrens ve progresyonun %56'sının tanı anındaki tümöre 1 cm, %80'inin 2 cm, %93.5'inin 3 cm uzaklıktaki alan içinde olduğu saptanmıştır [59, 97].

Yüksek gradlı glial tümörlerin takibinde tedaviye yanıt değerlendirmede MRG, BT, kullanılan kortikosteroid dozuyla birlikte klinik değerlendirmenin göz önüne alınarak 2 boyutta ölçüm prensibine dayanan Mac Donald yanıt kriterlerinin yetersiz kaldığı durumlar mevcuttur [98]. Mac Donald yanıt kriterleri Tablo 2.3'te gösterilmektedir.

**Tablo 2.3.** Mac Donald yanıt kriterleri

|                    |  |
|--------------------|--|
| Değerlendirme      | Tümör alanı<br>(En geniş iki dikey tümör çaplarının bileşkesi)               |
| Tam yanıt          | Tüm artışların yok olması<br>Klinik olarak stabil ya da iyileşme var         |
| Kısmi yanıt        | ≥%50 oranında gerileme<br>Klinik olarak stabil ya da iyileşme var            |
| Stabil hastalık    | <%50 azalma ya da <%25 progresyon<br>Klinik olarak stabil ya da iyileşme var |
| Progresif hastalık | ≥25 ilerleme<br>Klinik olarak stabil ya da kötüleşme var                     |

Psödoprogresyon, uygulanan tedaviler (radyoterapi ve/veya kemoterapi) nedeniyle kapiller geçirgenliğin artması ve kan beyin bariyerinde oluşan hasara bağlı gelişen yalancı progresyon olup glioblastom hastalarında kemoradyoterapi sonrası ilk 5 ay içinde %30 oranında görülmektedir [99]. Radyolojik olarak MRG bulguları ile gerçek progresyondan ayırt etmek imkansızdır ve tanı ancak sonraki takiplerde MRG'da regresyon bulgularının elde edilmesiyle konulur. Rekürrens gelişen hastalarla yapılacak çalışmalarda hasta seçimi için önerilen; yeni gelişen kontrastlanan lezyonun yüksek doz radyasyon bölgesinin (%80'lik izodoz) dışında olması, eğer içindeyse de lezyonun doku tanısıyla değerlendirilmesidir. Psödoprogresyon gelişimi iyi prognostik faktör olup MGMT metilasyonu olan hastalarda daha sık görülmektedir [100].

Antianjiojenik ajan kullanımından bir iki gün sonra tümörün kontrastlanmasında %25-60 oranında azalma saptanmaktadır [48, 100-103]. Bu yalancı yanıt durumu (psödorespons) anormal damarlanma ve damarlardaki artmış geçirgenliğin antianjiojenik tedaviyle azalmasına bağlıdır, tümöral kitlede gerçek bir küçülme olmayabilir. Rekürren glioblastom

hastalarıyla yapılan çalışmalarda antianjiojenik tedaviye yüksek radyolojik yanıt oranları malesef genel sağkalıma aynı oranda yansımamıştır [104].

Mac Donald kriterlerinde de belirtildiği gibi gerçek radyolojik yanıt, en azından 4 hafta boyunca progresyon olmadan sebat etmelidir. İrregüler, kistik, multifokal yapıdaki tümörlerin ölçümündeki zorluklar, değerlendiriciler arasındaki değişkenlik, tümörün kontrast tutmayan kısmının değerlendirilememesi, Mac Donald kriterlerinin sınırlılıklarından bazılarıdır. Ayrıca tümöral kitlenin kontrast madde tutma derecesi kortikosteroid dozu, antianjiojenik ilaç kullanımı ve uygulanan görüntüleme yöntemine göre değişmektedir [105, 106]. Radyoterapi ve temozolamid alan hastalardaki yüksek psödoprogresyon oranı, antianjiojenik tedaviler sonrası damarlardaki değişikliklerin gösterildiği çalışmalar Mac Donald kriterlerinde yenilik yapılmasını gerektirmiştir [107].

RANO Grubu (The Responce Assessment in Neuro-Oncology Working Group) pek çok ülkeden nöroonkoloji uzmanları, beyin cerrahları, radyasyon onkologları, nöroradyologlar, yaşam kalitesi ölçüm uzmanlarından oluşmaktadır ve yüksek gradlı gradlı glial tümörlerde tedaviye yanıtı değerlendirmek için görüntüleme yöntemleriyle yaşam kalitesi testlerini de göz önüne alarak sürekli gelişen bir değerlendirme önermişlerdir [108]. Tablo 2.4'te RANO yanıt kriterleri gösterilmiştir.

**Tablo 2.4.** RANO yanıt kriterleri

| Kriter          | Tam yanıt                | Kısmi yanıt              | Stabil hastalık           | Progresyon  |
|-----------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|---|
| T1 postkontrast | Yok                      | >%50                     | <%50 azalma<br><%25 artma | >%25 artma  |
| T2/Flair        | Stabil ya da<br>Azalma   | Stabil ya da<br>Azalma   | Stabil ya da<br>Azalma    | Artma   |
| Yeni lezyon     | Yok                      | Yok                      | Yok                       | Var   |
| Klinik          | Stabil ya da<br>iyileşme | Stabil ya da<br>iyileşme | Stabil ya da<br>iyileşme  | Kötüleşme   |
| Steroid         | Yok                      | Stabil ya da<br>azalma   | Stabil ya da<br>azalma    | Klinik<br>kötüleşme<br>yoksa steroid<br>dozundaki<br>artış göz ardı<br>edilir |

Tekrar cerrahi müdahaleye bağlı morbidite [109, 110], daha önce yüksek doz radyoterapi uygulanan alanın genişliği [111] ve etkin sistemik tedavinin olmaması [112-114] gibi nedenlerden dolayı rekürren hastalık tedavisi yüz güldürücü olmamaktadır. Daha önce de belirtildiği gibi nükslerin büyük bir kısmı daha önce radyoterapi uygulanan alan içinde gelişmektedir. Reirradiyasyon sonrası ışınlanan bölgenin genişliğiyle orantılı olarak toksisite gelişme riski artmaktadır. Kurtarma tedavisi olarak stereotaktik radyocerrahinin kabul edilebilir toksisite ile potansiyel etkinliğini gösteren retrospektif çalışmalar, hasta serileri ve az sayıda prospektif çalışma mevcuttur. 1999 yılında Wong ve arkadaşlarının 8 faz II çalışmanın sonuçlarıyla hazırladıkları derlemede rekürren gliyal tümör hastalarında 6 aylık progresyonsuz sağkalım %21, ortanca progresyonsuz sağkalım 10 ay, ortanca genel sağkalım 30 hafta olarak belirtilmiştir [114]. Sadece bevasizumab ve bevasizumabla birlikte irinotekan uygulanan hastaların değerlendirildiği 'BRAIN' çalışmasında 6 aylık progresyonsuz sağkalım oranları sırasıyla %43 ve %50 olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar daha önceki çalışmalarla karşılaştırıldığında daha olumlu olmakla birlikte bevasizumab

tedavisine bağlı hipertansiyon, tromboembolik olay gibi ciddi yan etkilerin görölmesi korkutucudur. Literatürde bevasizumab tedavisinin genel sağkalım avantajı sağladığına dair veri mevcut değildir. Bevasizumab tedavisi altında progresif hastalık durumunda uygulanacak tedavi yöntemleri etkisiz kalmaktadır. Bevasizumabın potansiyel toksisite profili, daha invaziv tümör fenotipi gelişimini indüklemeye olasılığı gibi nedenlerden dolayı randomize çalışma verilerine ulaşıncaya kadar rekürren hastalık tedavisinde standart kullanımından bahsetmek güçtür. Hedefe yönelik alternatif ajanların etkinliğinin araştırıldığı çalışmalar mevcuttur. 'REGAL' çalışmasında integrin reseptörlerine yönelik ajanların rekürren hastalıktaki rolü araştırılmaktadır.

Literatürde rekürren glial tümör tedavisinde brakiterapinin yerini sorgulayan pek çok çalışma mevcuttur [115]. Shrieve ve arkadaşlarının rekürren glioblastom hastalarında radyocerrahi ve brakiterapi tedavisini karşılaştırdıkları analizde sonuçlar benzer olmakla birlikte brakiterapinin invaziv cerrahi girişim gerektirmesi nedeniyle tedaviye bağlı komplikasyonların arttığı belirtilmiştir [116].

Pannulo ve arkadaşlarının derlemesinde stereotaktik radyocerrahi sonrası etkin lokal kontrol ve palyasyon sağlandığı belirtilmiştir [117]. İnvaziv bir yöntem olmaması ve uygulama kolaylığına rağmen kurtarma tedavisi için uygulamada radyonekroz riski göz önünde bulundurulmalıdır. Literatürde SRC'nin tümör çapının 3 cm ve altında olduğu durumlarda tek fraksiyonda 13-20 Gy, fSRC'nin fraksiyon başına 5-6 Gy olacak şekilde toplam dozun 20-40 Gy olarak uygulandığı yayınlar mevcuttur. SRC ile tedavi edilen rekürren glial tümör tanılı hasta serileri Tablo 2.5'te gösterilmiştir.

**Tablo 2.5.** SRC ile tedavi edilen rekürren glial tümör tanılı hasta serileri

| Çalışma                   | Hasta Sayısı | Histopatolojik tümör gradı (WHO 2007) | Ortanca Doz (Gy) | Ortanca Tümör Hacmi (ml) | Ortanca Sağkalım (ay) | Ciddi Toksikite/ Tekrar Cerrahi Oranı(%) |
|---------------------------|--------------|---------------------------------------|------------------|--------------------------|-----------------------|--|
| Chamberlain ve ark, [118] | 20           | 5 grad 4<br>10 grad 3,<br>5 grad 3    | 13.4             | 17                       | 8                     | ◆  |
| Cho ve ark, [119]         | 46           | 27 grad 4<br>19 grad 3                | 17               | 10                       | 11                    | 22                                       |
| Combs ve ark, [96]        | 32           | Grad 4                                | 15               | 10                       | 10                    | ◆  |
| Hall ve ark, [120]        | 35           | 26 grad 4<br>9 grad 3                 | 20               | 28                       | 8                     | 31                                       |
| Shrieve ve ark, [121]     | 86           | Grad 4                                | 13               | 10.1                     | 10.2                  | 22                                       |

◆ Verilmemiştir

Rekürren hastalıkta konvansiyonel radyoterapi dozları ise fraksiyon başına 3-3.5 Gy'den toplam 30-35 Gy olacak şekildedir. Fraksiyon başına 3.5 Gy'den toplam 35 Gy stereotaktik radyoterapi uygulanan rekürren glial tümör tanılı 147 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada genel sağkalım 10 ay olarak saptanmıştır [122].

Reirradiasyon için genelde yüksek fraksiyon dozları tercih edilmektedir. Literatürde konvansiyonel, konvansiyonele yakın fraksiyonizasyon şemaları (3-4 Gy/fraksiyon) ve daha yüksek fraksiyon dozları ( $\geq 5$  Gy/fraksiyon) olacak şekilde 2 temel yaklaşım mevcuttur. Üç boyutlu konformal radyoterapi, yoğunluk ayarlı radyoterapi ve stereotaktik yaklaşımların gelişmesiyle hipofraksiyonizasyon şemalarına erişim kolaylaşmıştır.



RTOG doz eskalasyon çalışmasında 3 farklı doz şeması değerlendirilmiştir. Bu çalışmada 5 hastaya 24 Gy/3 Gy, 10 hastaya 30Gy/3 Gy, 9 hastaya 35 Gy/3.5 Gy uygulanmıştır. Ortanca tümör hacmi 13 ml'dir. Hastaların %8'inde semptomatik radyasyon nekrozu gelişmiştir. Geç komplikasyon oranı fraksiyon dozunun 5 Gy, toplam dozun 20-50 Gy olduğu şemalarda artmaktadır. Rekürren gliyal tümör tanılı hastalara fraksiyon başına 6 Gy'den toplam 30 Gy yoğunluk ayarlı radyoterapi uygulanan bir çalışmada 1 yıllık ve 2 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %50 ve %33.3 olarak saptanmıştır [123]. Reirradiasyon dozunun 40 Gy'in üzerinde olması radyasyon nekrozu gelişmesi açısından majör prediktör faktör olarak saptanmıştır. Literatürdeki çalışmalar ışığında tümör lokalizasyonun net belirlendiği olgularda fSRC için fraksiyon başına 5-6 Gy'den toplam 20-40 Gy, SRC için 18 Gy tedavi şemaları etkin ve güvenilirdir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hastaların Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Aralık 2012-Aralık 2013 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Stereotaktik Radyoterapi/Radyocerrahi polikliniğinde tedavi uygulanan 31 rekürren glial tümör hastası prospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya aşağıda belirtilen özelliklere sahip hastalar dahil edilmiştir:

- 1- Patolojik olarak glial tümör tanısı olan
- 2- Cerrahi sonrası eksternal radyoterapi ve kemoterapi ile tedavi edilip takipte nüks saptanan yeniden cerrahi için uygun olmayan
- 3- 18-70 yaş arasında olan
- 4- Hematolojik, renal ve hepatik fonksiyonları yeterli olan (hemoglobin > 10 g/dl, mutlak nötrofil sayısı > 1500/mm<sup>3</sup>, platelet sayısı > 100,000/mm<sup>3</sup>; serum kreatinin düzeyi < normalin 1.5 katı; total serum bilirubin < normalin 1.5 katı ve karaciğer fonksiyon değerleri < normalin 3 katı)
- 5- Bilinen başka bir kanser hastalığı olmayan olgular
- 6- Karnofsky performans skoru (KPS) 60 ve üzerinde olan

Bu çalışma için Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (Toplantı tarihi 22.11.12, Karar No:06-28). Etik Kurul Karar Formu örneği **EK.3**'de verilmiştir.

#### 3.2. Çalışmanın Sonlanım Noktaları

Çalışmada yaş, KPS, tümör boyutu, uygulanan cerrahi tipi, ilk radyoterapi dozu ve alanı kemoterapi uygulanıp uygulanmadığı, kurtarma cerrahisi, ikinci seri ışınlama dozu, ikinci seri ışınlama ile eşzamanlı kemoterapi kullanımı ve varsa tedavi sonrası takibinde uygulanan tedavi verileri prospektif olarak değerlendirilmeye alındı.

Çalışmanın sonlanım noktalarını genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım, ikinci seri ışınlama sonrası genel sağkalım, ikinci seri ışınlama sonrası progresyonsuz sağkalım ve bunları etkileyen parametrelerin saptanması oluşturmaktadır. Tedaviye bağlı akut ve kronik yan etkiler kayıt edildi. Toksikite değerlendirmeleri RTOG (Radiation Oncology Group)/EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) toksisite skorlaması göz önüne alınarak yapıldı [117]. RTOG/EORTC nörolojik toksisite skorlaması **EK. 4'** te verilmiştir.

### 3.3. İstatistiksel Yöntem

Takip süresi yaşayan hastalar için SRC/fSRC tedavi bitiş tarihi ile son kontrol tarihi arasındaki süre, ölen hastalar için SRC/fSRC tedavi bitiş tarihi ile ölüm tarihi arasındaki süre olarak hesaplanmıştır. Tanı sonrası genel sağkalım yaşayan hastalar için tanı tarihi ile son kontrol tarihi arasındaki süre, ölen hastalar için tanı tarihi ile hastanın herhangi bir nedenden ölüm tarihi arasındaki süredir. SRC/fSRC sonrası genel sağkalım yaşayan hastalar için SRC/fSRC tedavi bitiş tarihi ile son kontrol tarihi arasındaki süre, ölen hastalar için SRC/fSRC tedavi bitiş tarihi ile herhangi bir nedenden ölüm tarihi arasındaki süredir. Progresyonsuz sağkalım progresyon olan hastalarda SRC/fSRC tedavi bitiş tarihi ile progresyon tarihi arasındaki süre, progresyon olmayan hastalarda ise SRC/fSRC tedavi bitiş tarihi ile son kontrol tarihi arasındaki süredir. İstatistiksel analizler ve grafik çizimleri için SPSS 18.0 (Statistical Package for Social Sciences Inc., Chicago, IL) yazılımı kullanıldı. Sağkalım analizi Kaplan-Meier sağkalım metodu ile değerlendirildi. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi. Cinsiyet, yaş, cerrahi tipi, KPS, histopatolojik grad, tümör hacmi, kemoterapi uygulaması gibi parametrelerin tedavi sonuçlarına etkisi karşılaştırılırken log rank (Mantel-cox) analizi uygulandı. Tek değişkenli analizler sonucunda istatistiksel olarak anlamlı ya da sınırda anlamlı ( $p$  değeri 0.2'nin altında saptanan) parametreler çok değişkenli Cox regresyon analizlerinde tekrar değerlendirildi.

### 3.4. Stereotaktik Radyocerrahi

İmmobilizasyonu sağlamak amacıyla termoplastik maske yapıldıktan sonra 1.25 mm kesit aralıklarıyla kontrastlı planlama BT ve 1 mm kesit aralıklarıyla kontrastlı planlama MRG çekildi. BT görüntüleri ile kontrastlı T1 MRG görüntüleri füzyon yapıldıktan sonra hedef tümör hacmi (GTV) ve risk altındaki organlar konturlandı. Planlanan hedef hacim (PTV) GTV'ye 1-3 mm sınır verilerek oluşturuldu. Fraksiyonizasyon şemalarına tümör boyutu ve lokalizasyonu göz önüne alınarak karar verildi. Tümör hacmi fazla olan; yerleşimi optik kiazma, beyin sapı gibi organlara yakın olgularda toksisiteyi azaltmak için fraksiyon sayısı artırıldı. Hastalar tümörün boyutu ve yerleşimine bağlı olarak 1-5 fraksiyon arasında (ortanca 5 fraksiyon), toplam doz 18-40 Gy (ortanca 30 Gy) tedavi edildi. Stereotaktik radyocerrahi tedavi özellikleri Tablo 3.1'de gösterilmektedir.

**Tablo 3.1.** SRC/fSRC tedavi özellikleri

|                            | Ortanca | Minimum | Maksimum |
|----------------------------|---------|---------|----------|
| Normalize edilen izodoz(%) | 80      | 77      | 89       |
| Konformalite indeksi       | 1.36    | 1.02    | 2.1      |
| Homojenite indeksi         | 1.19    | 1.12    | 1.30     |
| Demet sayısı               | 266     | 184     | 322      |
| Fraksiyon sayısı           | 5       | 1       | 5        |
| Toplam Doz (Gy)            | 30      | 18      | 40       |

Hastalar tedavi sırasında ve sonrasında oluşacak yan etkiler açısından bilgilendirildiler ve bunları açıklayan bilgileri içeren bir onam formu imzaladılar. Hastalara her fraksiyondan önce tedavinin akut yan etkilerini ortadan kaldırmak için steroid, antiasit (H2 reseptör antagonisti) ve antiemetikten oluşan bir karışım intravenöz olarak uygulandı. Tedavi tamamlandıktan sonra steroid dozu azaltılarak kesildi. Rekürren tümöre bağlı ödem nedeniyle semptom gelişen hastalarda steroid tedavisine devam edildi. Hastalar progresyon riski ve tedaviye bağlı komplikasyonlar açısından

bilgilendirildikten sonra nörolojik ve genel durum değerlendirmeleri yapılarak en fazla 3 ay sonraya olacak şekilde beyin MRG isteği yapıp taburcu edildi. Hastalar 3 ayda bir rutin poliklinik kontrolüne çağrıldı. Progresyon ve tedaviye bağlı komplikasyon,

toksisite gelişen hastalar uygun tedavi modaliteleri açısından yönlendirildi. Hastaların takibi önceki tetkikleriyle karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiş beyin MRG ve radyonekroz şüphesi olan durumlarda MRG Spektroskopi tetkikleriyle yapıldı.

#### 4. BULGULAR

Hastalar stereotaktik radyocerrahi sonrası prospektif olarak değerlendirilmeye alınmıştır. SRC/fSRC sonrası takip süresi 6-36 ay arasında değişmekte olup ortanca 12 aydır. Çalışmamız 14 kadın (%45), 17 erkek (%55) hastadan oluşmaktadır. Hastaların yaşları 22-69 yıl arasında değişmekte olup ortanca yaş 47 yıldır. Hasta özellikleri Tablo 4.1'de verilmiştir.

**Tablo 4.1.** Hasta Özellikleri

| Hasta Özellikleri             | Hasta Sayısı (%) (N:31) |
|-------------------------------|-------------------------|
| Cinsiyet                      |                         |
| Kadın                         | 14 (45)                 |
| Erkek                         | 17 (55)                 |
| Yaş                           |                         |
| 20-30                         | 3 (10)                  |
| 31-40                         | 7 (22)                  |
| 41-50                         | 7 (22)                  |
| 51-60                         | 11 (36)                 |
| 61-70                         | 3 (10)                  |
| Başvuru Şikayeti              |                         |
| Şikayet yok                   | 8 (26)                  |
| Görmede bozulma               | 1 (3)                   |
| Konuşmada bozulma             | 3 (10)                  |
| Bulantı-kusma                 | 5 (16)                  |
| Nöbet                         | 10 (32)                 |
| Motor fonksiyonlarda bozulma  | 3 (10)                  |
| Unutkanlık                    | 1(3)                    |
| KPS (ortanca 70, aralık60-80) |                         |
| 60                            | 3 (10)                  |
| 70                            | 13 (42)                 |
| 80                            | 15 (48)                 |

Tanı anındaki tümör histopatolojisi hasta hiç tedavi almadan ilk cerrahi sonrası histopatolojik tümör değerlendirmesidir. İlk tanı anında 7 hastada

grad 2, 8 hastada grad 3, 16 hastada grad 4 tümör mevcuttur. İlk cerrahi sonrası ve bizim tedavi kararımız öncesi 10 hastaya yeniden cerrahi girişimde bulunulmuştur. Böylece son histopatolojik tümör gradı 2 hastada grad 2, 10 hastada grad 3, 19 hastada grad 4 olarak saptanmıştır. Glioblastom hasta grubunda 16 hastada primer, 3 hastada sekonder glioblastom mevcuttur. Tümör özellikleri Tablo 4.2'de verilmiştir.

**Tablo 4.2. Tümör Özellikleri**

| <b>Tümör Özellikleri</b>                  | <b>Hasta Sayısı (%) (N:31)</b> |
|---|--------------------------------|
| İlk tanı anındaki histopatoloji           |                                |
| Astrositom (Grad 2)                       | 4 (13)                         |
| Oligodendrogliom (Grad 2)                 | 3 (10)                         |
| Anaplastik astrositom (Grad 3)            | 5 (16)                         |
| Anaplastik oligodendrogliom (Grad 3)      | 3 (10)                         |
| Glioblastom (Grad 4)                      | 16 (51)                        |
| İlk tanı anındaki anatomik lokalizasyon   |                                |
| Frontal lob                               | 12 (39)                        |
| Paryetal lob                              | 8 (26)                         |
| Oksipital lob                             | 2 (6)                          |
| Temporal lob                              | 5 (16)                         |
| Periventriküler bölge                     | 4 (13)                         |
| Son histopatolojik tanı                   |                                |
| Astrositom (Grad 2)                       | 1 (3)                          |
| Oligodendrogliom (Grad 2)                 | 1 (3)                          |
| Anaplastik astrositom (Grad 3)            | 4 (13)                         |
| Anaplastik oligodendrogliom (Grad 3)      | 6 (20)                         |
| Glioblastom ( Grad 4)                     | 19 (61)                        |
| Tümör hacmi (ortanca 13, aralık 6-100 ml) |                                |
| <15 ml                                    | 15 (48)                        |
| ≥15 ml                                    | 16 (52)                        |
| SRC/fSRC öncesi tümör yerleşimi           |                                |
| Periferik                                 | 18 (58)                        |
| Derin                                     | 8 (28)                         |
| Multisentrik                              | 5(16)                          |

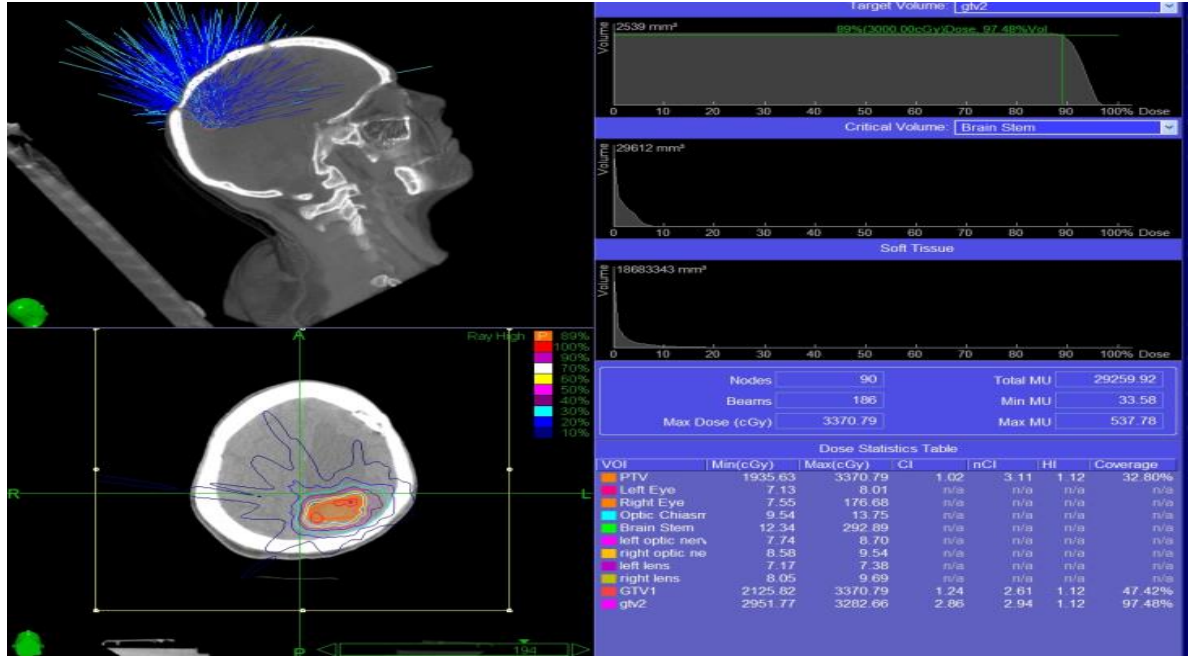
Hastaların tedavi özellikleri Tablo 4.3'te verilmiştir.

**Tablo 4.3.** Tedavi Özellikleri

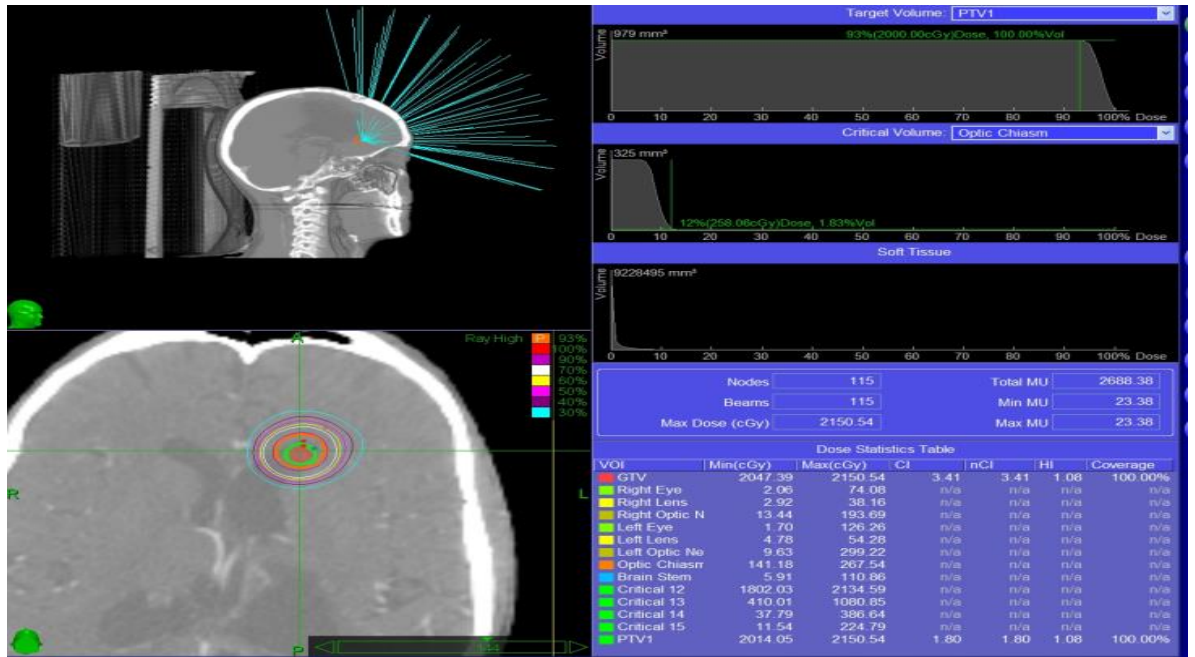
| Tedavi Özellikleri                         | Hasta Sayısı (%) (N:31) |
|--|-------------------------|
| İlk tanı anındaki cerrahi şekli            |                         |
| Biyopsi                                    | 2 (7)                   |
| Kısmi rezeksiyon                           | 16 (41)                 |
| Tam rezeksiyon                             | 13 (52)                 |
| Cerrahi rezeksiyon sayısı                  |                         |
| 1  | 21 (68)                 |
| 2  | 7 (22)                  |
| 3  | 3 (10)                  |
| İlk radyoterapi şekli                      |                         |
| 3BKRT                                      | 25 (81)                 |
| YART                                       | 6 (19)                  |
| İlk radyoterapi dozu (cGy)                 |                         |
| 54   | 7 (22)                  |
| 60   | 23 (75)                 |
| 72   | 1 (3)                   |
| SRC/fSRC fraksiyon sayısı                  |                         |
| 1  | 1 (3)                   |
| 2  | 1 (3)                   |
| 3  | 2 (7)                   |
| 5  | 27 (87)                 |
| SRC/fSRC dozu (Gy)                         |                         |
| 18   | 1 (3)                   |
| 20   | 2 (7)                   |
| 24   | 1 (3)                   |
| 25   | 2 (7)                   |
| 27.5                                       | 1 (3)                   |
| 30   | 23 (74)                 |
| 40   | 1 (3)                   |
| SRC/fSRC ile eşzamanlı kemoterapi tedavisi |                         |
| Bevasizumab+irinotekan                     | 11 (35)                 |
| Temozolamid                                | 11 (35)                 |
| Yok  | 9 (30)                  |



fSRC sonrası takiplerde progresyon saptanması üzerine üç hastada farklı bölgelere olmak üzere tekrar fSRC uygulandı. Tedaviler arasında geçen süre sırasıyla 16 ay, 15 ay ve 5 aydır. Bu hastalardan birinin tedavi planlama görüntüleri Şekil 4.1 ve Şekil 4.2 de gösterilmiştir.

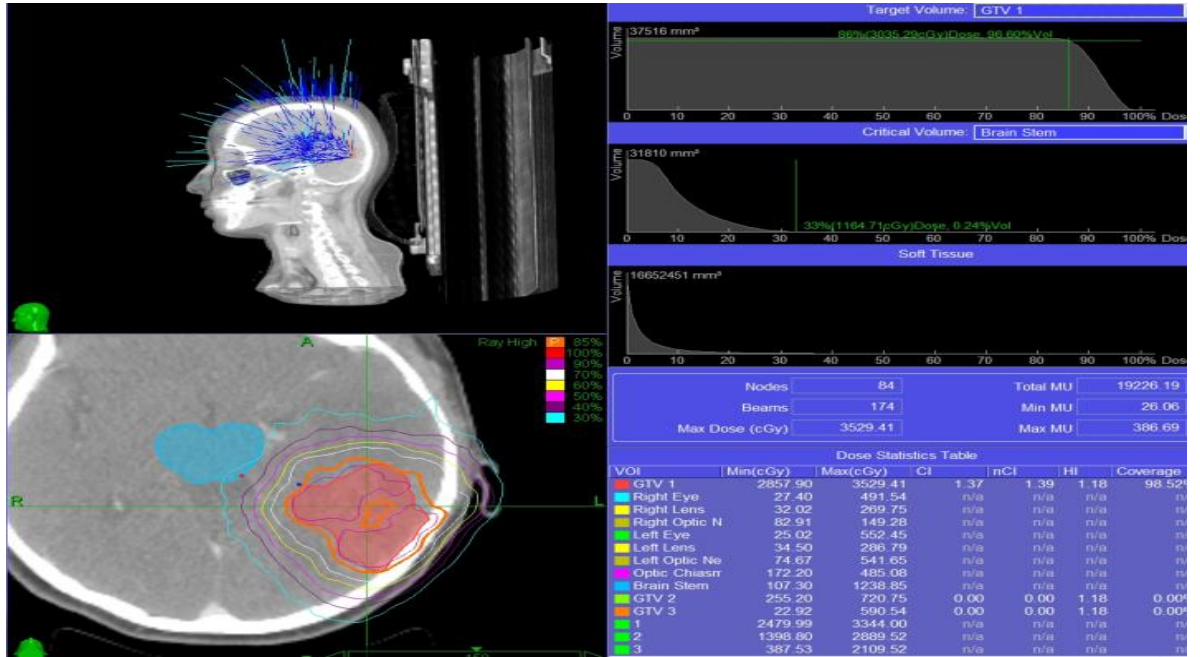


Şekil 4.1. İlk fSRC planlama görüntüsü

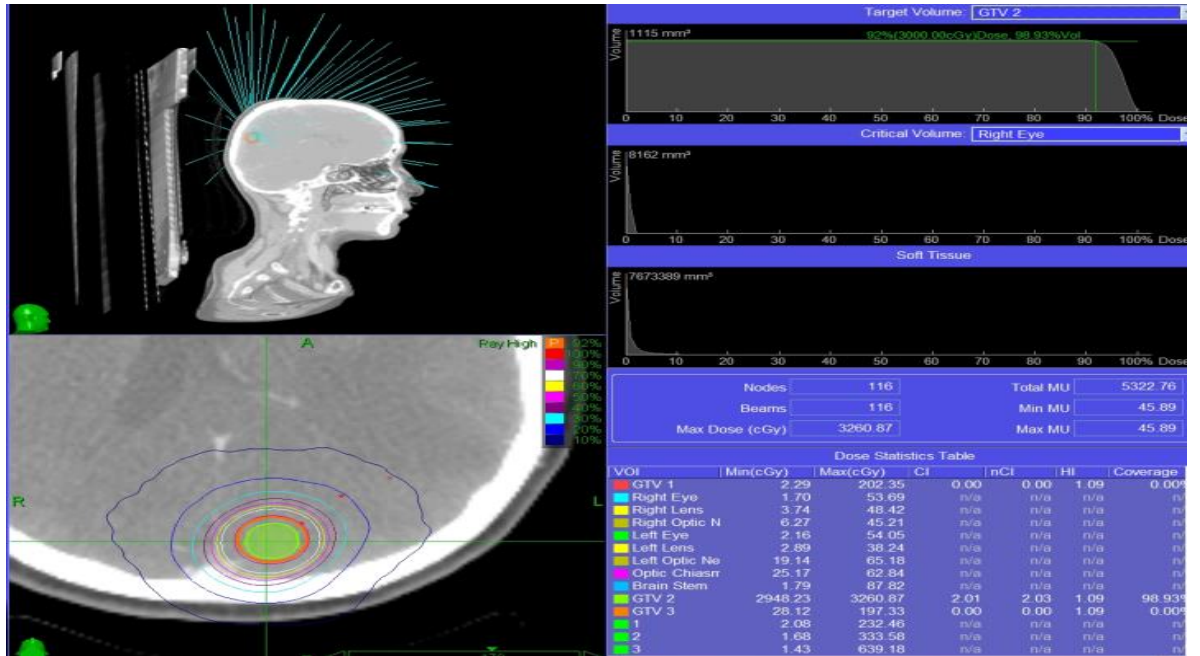


Şekil 4.2. İkinci fSRC planlama görüntüsü (16 ay sonra)

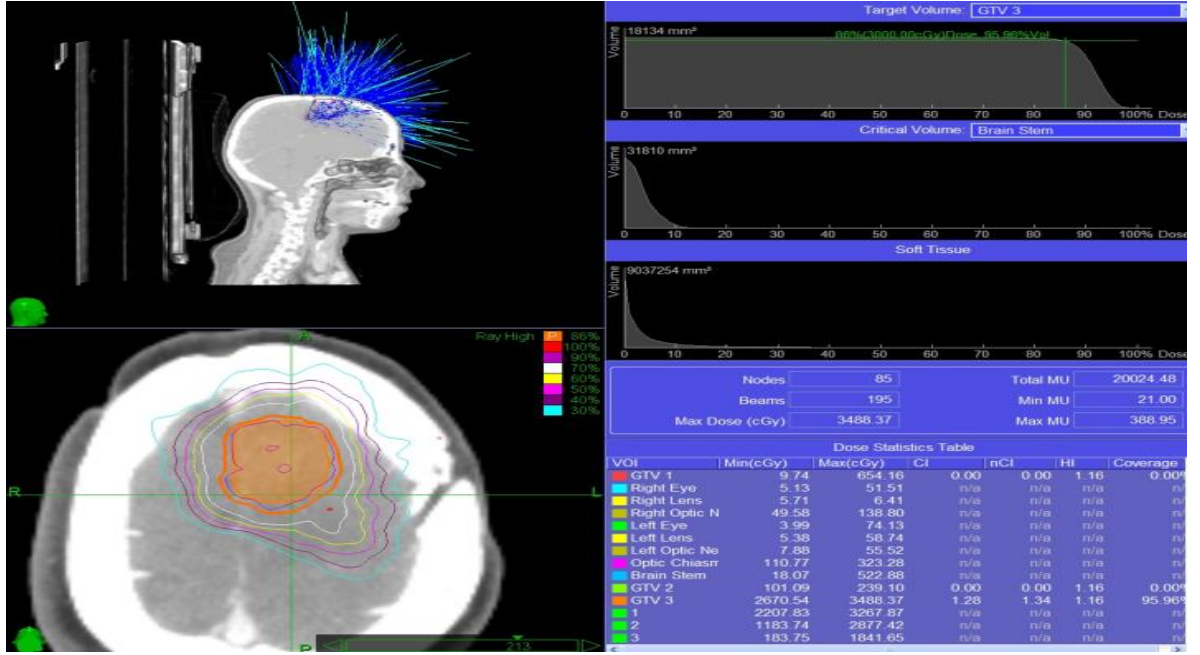
Beş hastaya birden fazla lezyon nedeniyle fSRC uygulanmıştır. Bu hastalardan birinin tedavi planlama görüntüleri Şekil 4.3-4.5'te gösterilmiştir.



Şekil 4.3. GTV1 (Sol temporooksipital kitle) planlama görüntüsü



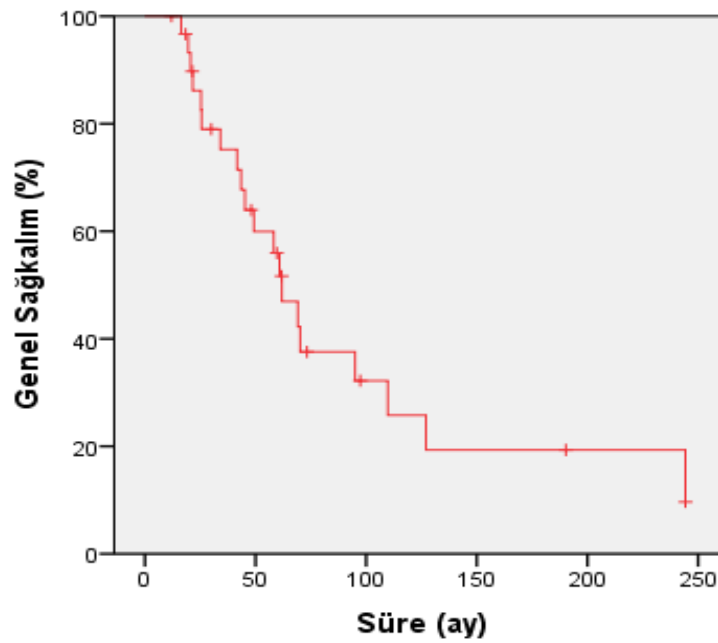
Şekil 4.4. GTV 2 (Sol oksipital lob posteriordaki kitle) planlama görüntüsü



Şekil 4.5. GTV 3 (Sol paryetal lob anteriordaki kitle) planlama görüntüsü

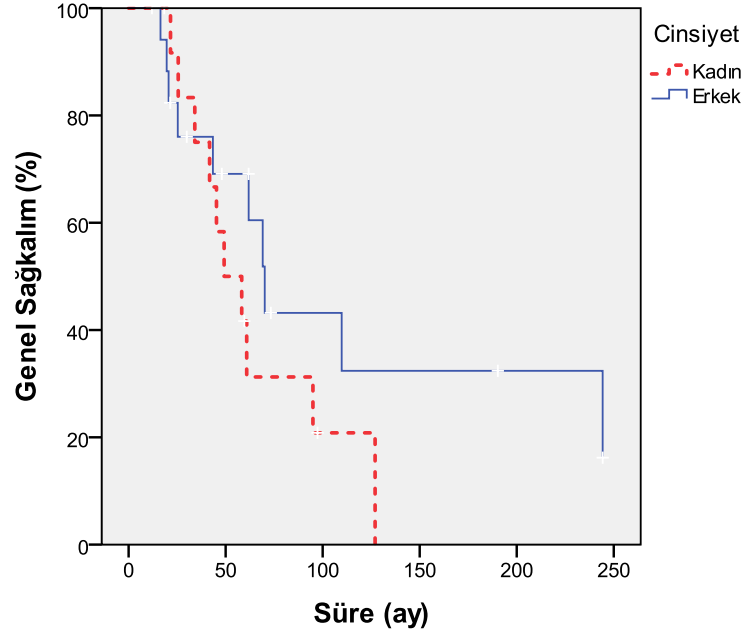
#### 4.1 Tek Değişkenli Analiz Sonuçları

Genel sağkalım histopatolojik tanı farklılığından dolayı geniş bir aralıkta (16-244 ay) olup ortanca 62 aydır (Şekil 4.6).



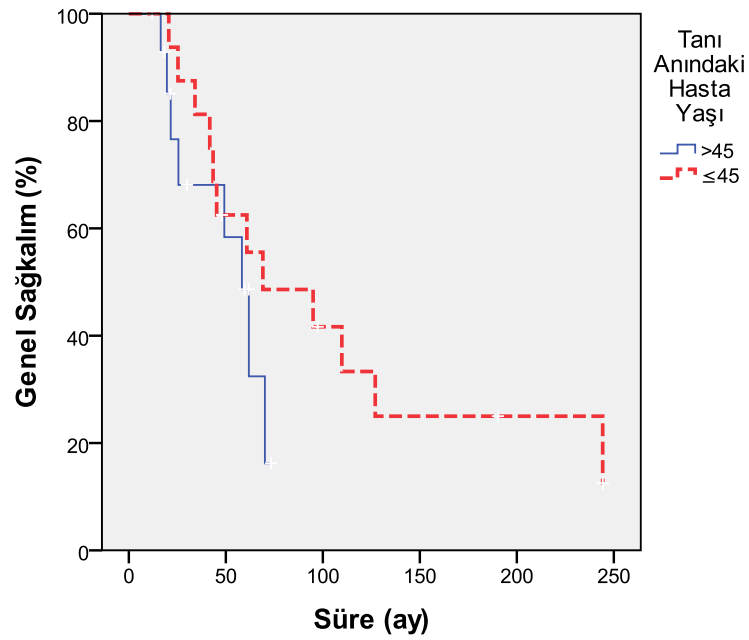
Şekil 4.6. Hastaların genel sağkalım oranları

Genel sağkalım kadın hasta grubunda 49 ay, erkek hasta grubunda 70 ay olarak saptanmıştır (p:0.2, Şekil 4.7).



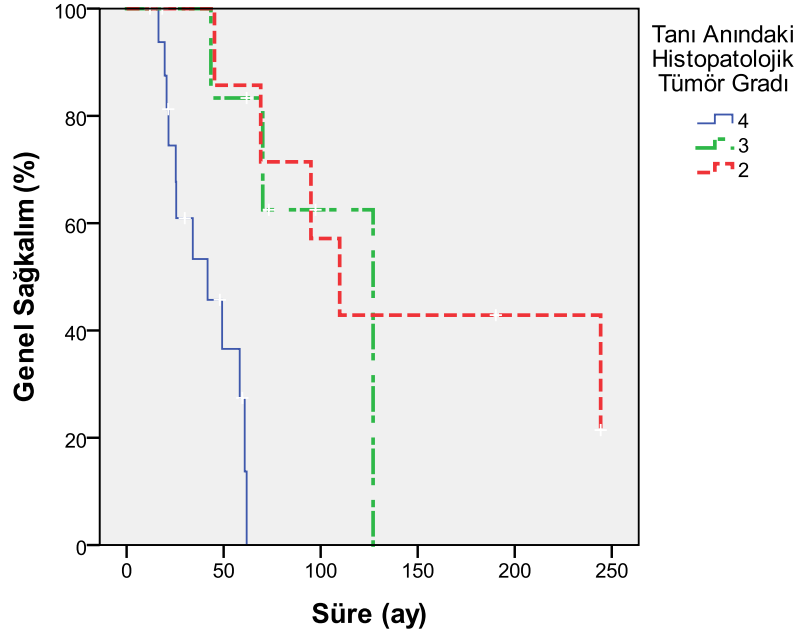
**Şekil 4.7.** Cinsiyete göre genel sağkalım oranları

Genel sağkalım 45 yaş ve altındaki hastalarda ortalama 69 ay, 45 yaşın üstündeki hastalarda 58 aydır (p:0.2, Şekil 4.8).



**Şekil 4.8.** Yaşa göre genel sağkalım oranları

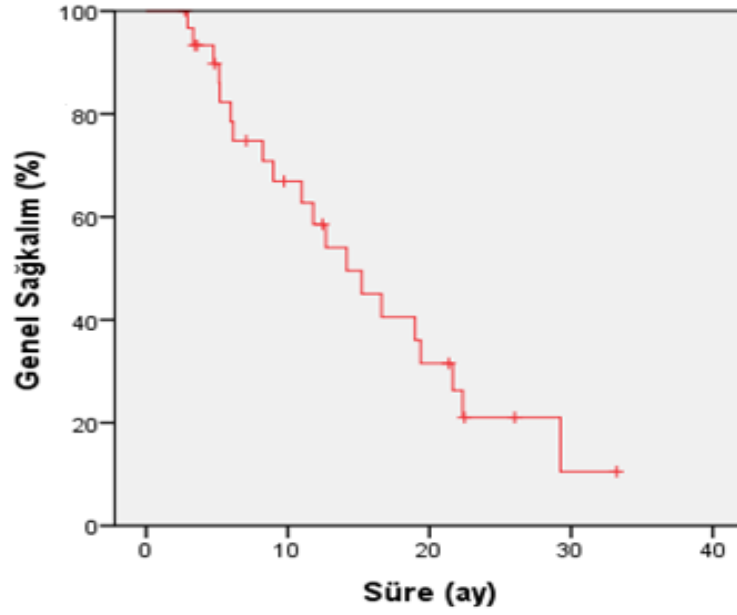
Hastaların hepsinin tanı anında patolojik tanısı mevcuttur. Yüksek gradlı tümörlerde genel sağkalım anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Ortanca genel sağkalım grad 4 tümör grubunda 42 ay, grad 3 tümör grubunda 127 ay, grad 2 tümör grubunda 110 ay olarak saptandı (p:0.000, Şekil 4.9).



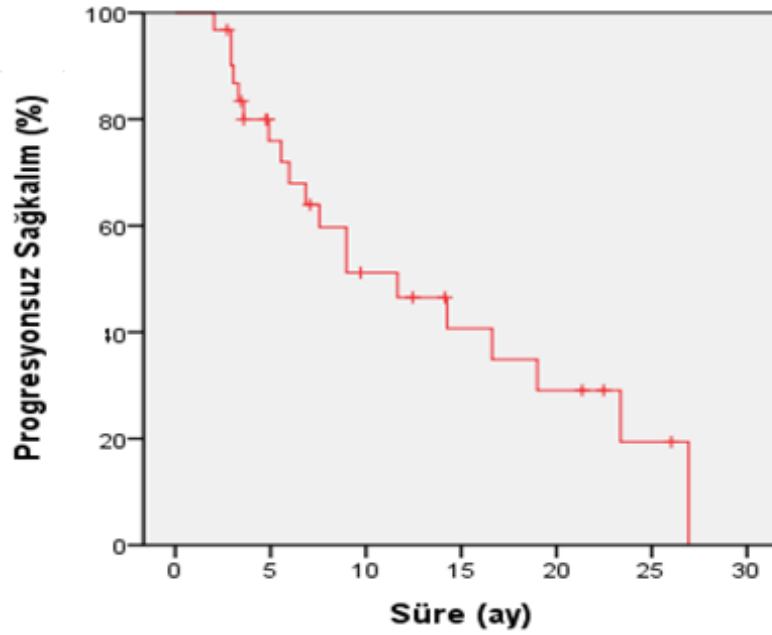
**Şekil 4.9.** Histopatolojik tümör gradına göre genel sağkalım oranları

Hastalara uygulanan cerrahi rezeksiyon şekli ameliyat notu ve cerrahi sonrası görüntüleme sonuçlarına göre değerlendirilmiştir. Tanı anındaki cerrahi şekli ve genel sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p:0.8).

Ortanca 12 aylık takipte (aralık, 6-37 ay) fraksiyone stereotaktik radyocerrahi sonrası genel sağkalım ortanca 15 aydır (aralık, 6-33 ay). SRC/fSRC sonrası 6 aylık ve 1 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %80 ve %70 olarak saptanmıştır (Şekil 4.10). SRC/fSRC sonrası 6 aylık ve 1 yıllık progresyonsuz sağkalım oranları sırasıyla %70 ve %50'dir (Şekil 4.11).



**Şekil 4.10.** SRC/fSRC sonrası genel sağkalım oranları

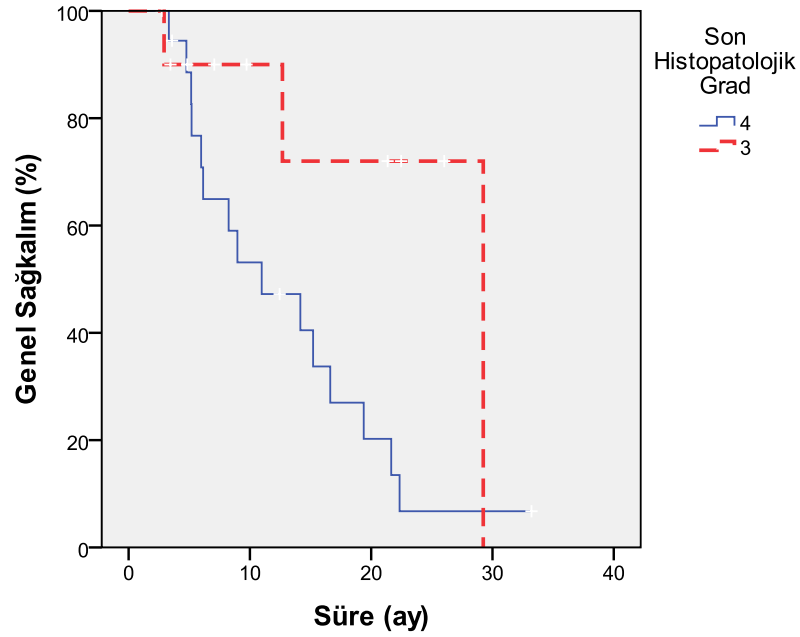


**Şekil 4.11.** SRC/fSRC sonrası progresyonsuz sağkalım oranları

SRC/fSRC uygulanan hastalar histopatolojik olarak değerlendirildiğinde 2 hastada grad 2, 10 hastada grad 3, 19 hastada grad 4 tümör mevcuttur. Düşük gradlı glial tümör tanılı hastalarda biri SRC/fSRC sonrası 23. ayda primer kitilde alan içi progresyon ve olası radyonekroz nedeniyle kaybedilmiştir. Diğer hasta SRC/fSRC sonrası erken dönemde

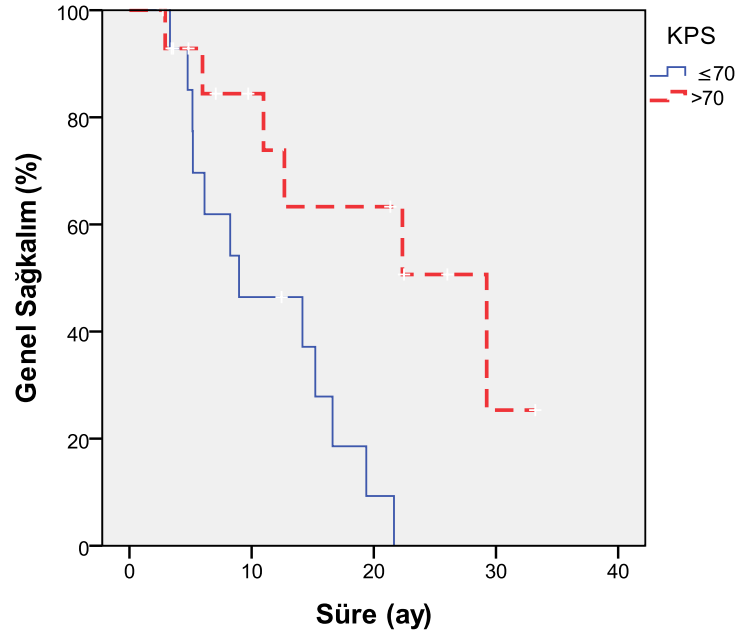
radyolojik ve klinik stabil bulgularla takip edilirken 12. ayda genel durumda ani bozulma sonrası kaybedilmiştir. Bu hastada progresyon ve radyonekroz ayrımı net yapılamamıştır. Bu tez çalışmasında SRC/fSRC sonrası genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalımı etkileyen parametreler araştırılırken düşük gradlı tümörlerin klinik gidişlerinin yüksek gradlılara göre çok farklılık göstermesi nedeniyle bu 2 hasta tek değişkenli istatistiksel analizlere dahil edilmemiştir.

SRC/fSRC sonrası genel sağkalım son histopatolojik tanısı grad 4 olan hasta grubunda 11 ay, grad 3 olan hastalarda 30 ay olarak saptanmıştır (p:0.04, Şekil 4.12).



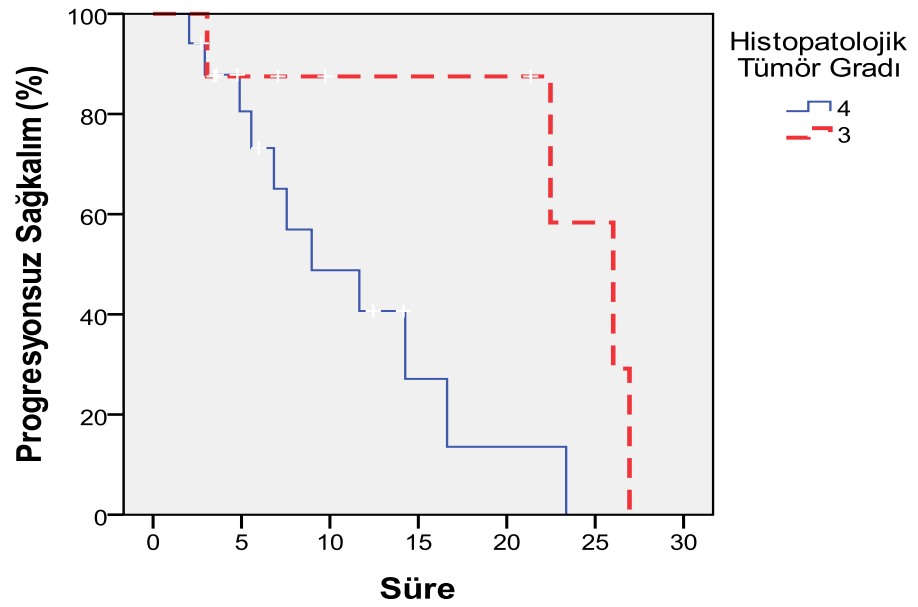
**Şekil 4.12.** Histopatolojik tümör gradına SRC/fSRC sonrası genel sağkalım oranları

SRC/fSRC sonrası genel sağkalım Karnofsky Performans Skoru (KPS) 70 ve altında olan hastalarda 9 ay, 70'in üzerinde olan hastalarda 30 aydır (p:0.007, Şekil 4.13).



**Şekil 4.13.** KPS değerine göre SRC/fSRC sonrası genel sağkalım oranları

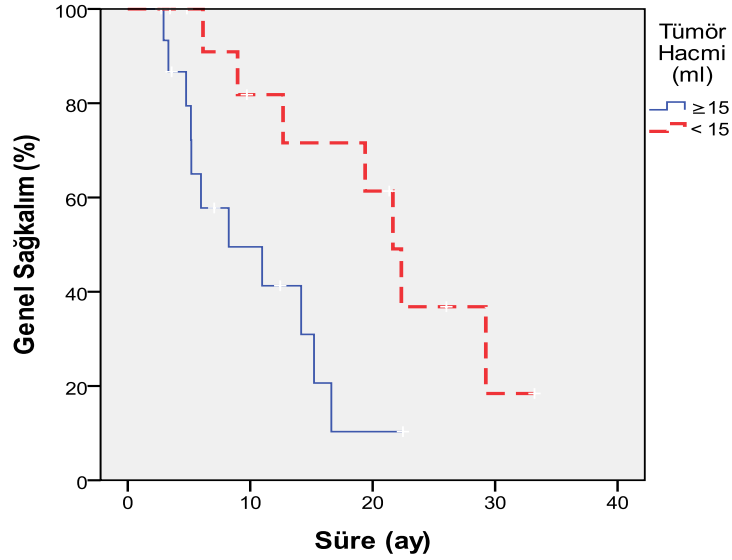
SRC/fSRC sonrası progresyonsuz sağkalım glioblastom grubunda 7 ay, diğer grupta 27 ay olarak hesaplanmıştır (p:0.02, Şekil 4.14).



**Şekil 4.14.** Histopatolojik tanıya göre SRC/fSRC sonrası progresyonsuz sağkalım oranları

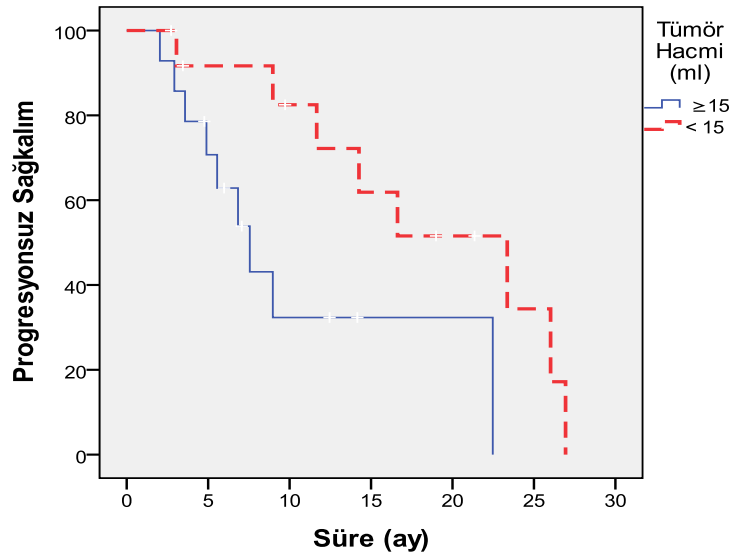


SRC/fSRC sonrası genel sağkalım tümör hacmi 15 cc ve üzerinde olan hastalarda 8 ay, 15 cc'nin altında olan grupta 22 ay olarak saptanmıştır (p:0.015, Şekil 4.15).



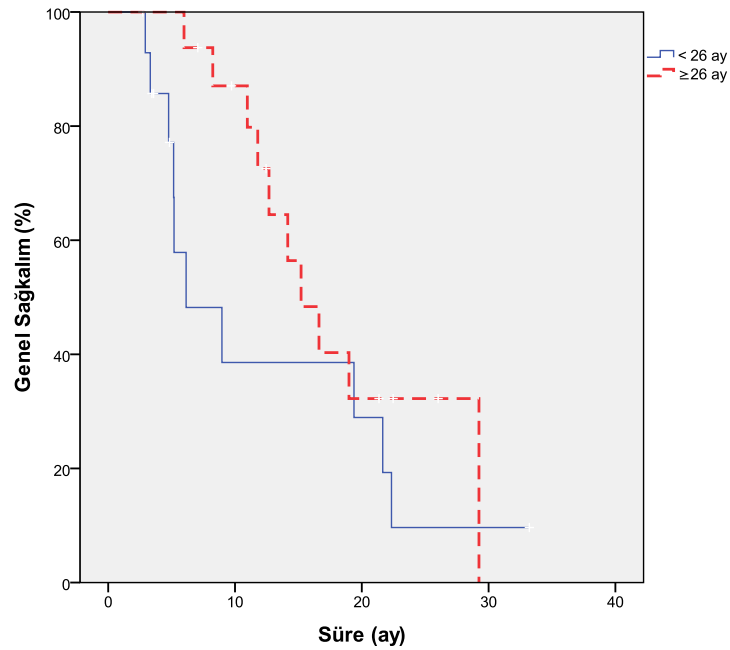
**Şekil 4.15.** Tümör hacmine göre SRC/fSRC sonrası genel sağkalım oranları

SRC/fSRC sonrası progresyonsuz sağkalım tümör hacmi 15 ml ve üzerinde olan hastalarda 7 ay, tümör hacmi 15 ml'nin altında olan grupta 17 ay olarak saptanmıştır (p:0.064, Şekil 4.16).



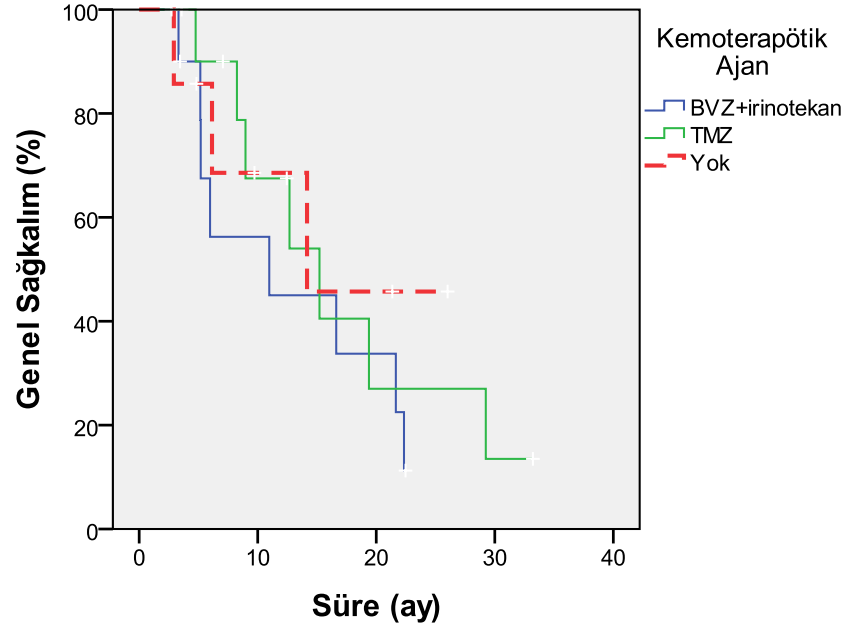
**Şekil 4.16.** Tümör hacmine göre SRC/fSRC sonrası progresyonsuz sağkalım oranları

SRC/fSRC sonrası sağkalım periferik lezyonlu hasta grubunda 19 ay, derin yerleşimli tümöre sahip hastalarda 15 ay, multisentrik tümöre sahip hastalarda 6 ay olarak saptanmıştır (p:0.13). SRC/fSRC tedavisi ilk RT sonrası 6-232. ayda (ortanca 26 ay) uygulandı. SRC/fSRC sonrası sağkalım ile ilk radyoterapi ve SRC/fSRC arasında geçen süre (<26, ≥ 26 ay) arasında anlamlı ilişki saptanmadı (7 aya karşılık 15 ay, p:0.2). Ancak Kaplan-Meier sağkalım eğrileri farklı patern göstermektedir (Şekil 4.17).



**Şekil 4.17.** SRC/fSRC sonrası genel sağkalım oranları (İlk radyoterapi-SRC/fSRC geçen süre)

SRC/fSRC ile eşzamanlı kemoterapötik kullanımı ile SRC/fSRC sonrası genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Hastalara radyoterapi sonrasında rekürrens geliştiğinde öncelikle temozolamid tedavisi uygulanmış olup temozolamid tedavisi altında da progresyon saptanınca bevasizumab ve irinotekana geçilmiştir. SRC/fSRC sonrası genel sağkalım eş zamanlı bevasizumab ve irinotekan alan hastalarda 11 ay, temozolamid alan hastalarda 15 ay, kemoterapi uygulanmayan hastalarda 14 ay olarak saptanmıştır (p:0.6, Şekil 4.18).



**Şekil 4.18.** SRC/fSRC sonrası genel sağkalım oranları (SRC/fSRC ile eşzamanlı kemoterapi hikayesi)

## 4.2. Çok Değişkenli Analiz Sonuçları

Tek değişkenli analizler sonucunda istatistiksel olarak anlamlı ya da sınırlı anlamlı ( $p$  değeri 0.2'nin altında saptanan) parametreler çok değişkenli analizlerde tekrar değerlendirildi. Çok değişkenli analizlerde tanı sonrası genel sağkalımı sadece tümör gradı etkilerken, SRC/fSRC sonrası sağkalımı tümör hacmi etkilemektedir ( $p < 0.05$ ). Tablo 4.4'te tanı sonrası sağkalım için çok değişkenli analiz sonuçları verilmiştir.

**Tablo 4.4.** Tanı sonrası sağkalım için çok değişkenli analiz sonuçları

| Değişken                              | RR    | %95 C.I.  | p            |
|---------------------------------------|-------|-----------|--------------|
| Cinsiyet                              |       |           |              |
| Kadın                                 | 1.006 | 0.3-3.0   | 0.9          |
| Erkek                                 | 1     |           |              |
| Yaş (tanıda)                          |       |           |              |
| >45                                   | 1.3   | 0.4-4.0   | 0.6          |
| ≤45                                   | 1     |           |              |
| Tümör gradı (tanıda)                  |       |           |              |
| Grad 4                                | 14.2  | 1.7-117.9 | <b>0.014</b> |
| Grad 3                                | 1.3   | 0.2-8.3   | 0.8          |
| Grad 2                                | 1     |           |              |
| RT sonrası adjuvan temozolamid        |       |           |              |
| Var                                   | 1.6   | 0.3-8.2   | 0.6          |
| Yok                                   | 1     |           |              |
| RT ile eş zamanlı/adjuvan temozolamid |       |           |              |
| Var                                   | 1.01  | 0.2-4.2   | 0.9          |
| Yok                                   | 1     |           |              |

Tablo 4.5'te stereotaktik radyocerrahi sonrası sağkalım için çok değişkenli analiz sonuçları verilmiştir.

**Tablo 4.5.** SRC/fSRC sonrası sağkalım için çok değişkenli analiz sonuçları

| Değişken                                     | (RR) | %95 C.I. | p değeri            |
|--|------|----------|---------------------|
| KPS  |      |          |                     |
| ≤ 70   | 2.3  | 0.6-9.9  | 0.24                |
| >70  |      |          |                     |
| Tümör gradı (SRC/fSRC)                       |      |          |                     |
| 4  | 1.1  | 0.2-7.9  | 0.89                |
| 3  | 1    |          |                     |
| Tümör hacmi (ml)                             |      |          |                     |
| ≥15  | 6.9  | 1.4-33.2 | <b><u>0.015</u></b> |
| <15  | 1    |          |                     |
| İlk radyoterapi-SRC/fSRC arasında geçen süre | 0.9  | 0.8-1.01 | 0.61                |
| Tümör yerleşimi                              |      |          |                     |
| Multisentrik                                 | 1.3  | 0.3-5.9  | 0.69                |
| Periferik                                    | 0.3  | 0.08-1.6 | 0.18                |
| Derin  | 1    |          |                     |

### 4.3. Yan Etkiler

#### 4.3.1. Akut Yan Etkiler

Tedavi sırasında reirradiyasyona bağlı genellikle grad 2 ve 3 yan etkiler görülmüştür. En sık görülen akut yan etkiler baş ağrısı ve nöbet olup steroid tedavisi ile yanıt sağlanmıştır. Hastalara her fraksiyondan önce tedavinin akut yan etkilerini ortadan kaldırmak için steroid, antiemetik (H2 reseptör antagonisti) ve antiemetikten oluşan bir karışım intravenöz olarak uygulandı. Tedavi tamamlandıktan sonra steroid dozu azaltılarak kesildi.

### 4.3.2. Geç Yan Etkiler

Tedavi sonrası izlemde 4 hastada (%13) grad 4 radyonekroz gelişmiştir. Bu hastalar dışında 3 hasta (%9) alan içi progresyon ve olası radyonekroz nedeniyle kaybedilmiştir. SRC/fSRC sonrası erken dönemde radyolojik ve klinik stabil bulgularla takip edilirken 12. ayda genel durumda ani bozulma sonrası kaybedilen bir hastada progresyon/radyonekroz ayırımı net değerlendirilememiştir. Kemoterapi toksisitesi nedeniyle bir hasta kaybedilmiştir.

### 4.4. Relaps Paterni

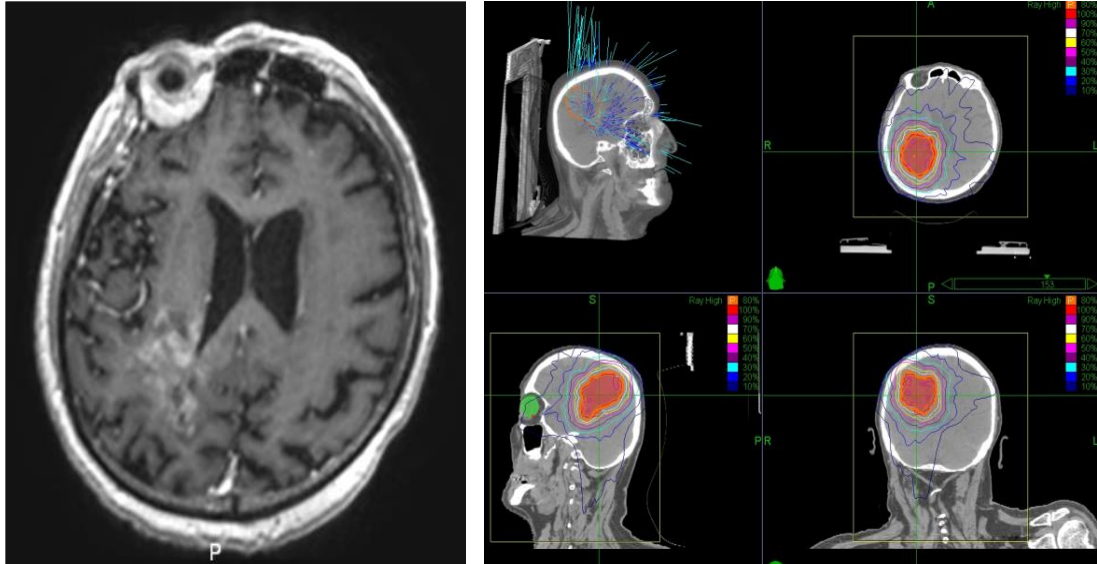
İlk radyoterapi tedavisi sonrası 27 hastada (%87) primer bölgede alan içi, 4 hastada (%13) alan dışı nüks gelişmiştir. Alan dışı relaps gelişen grupta bir hastada alan dışı tek odakta, bir hastada alan içi ve karşı hemisferde, bir hastada alan dışı multifokal, bir hastada alan kenarında düşük doz bölgesinde nüks saptanmıştır.

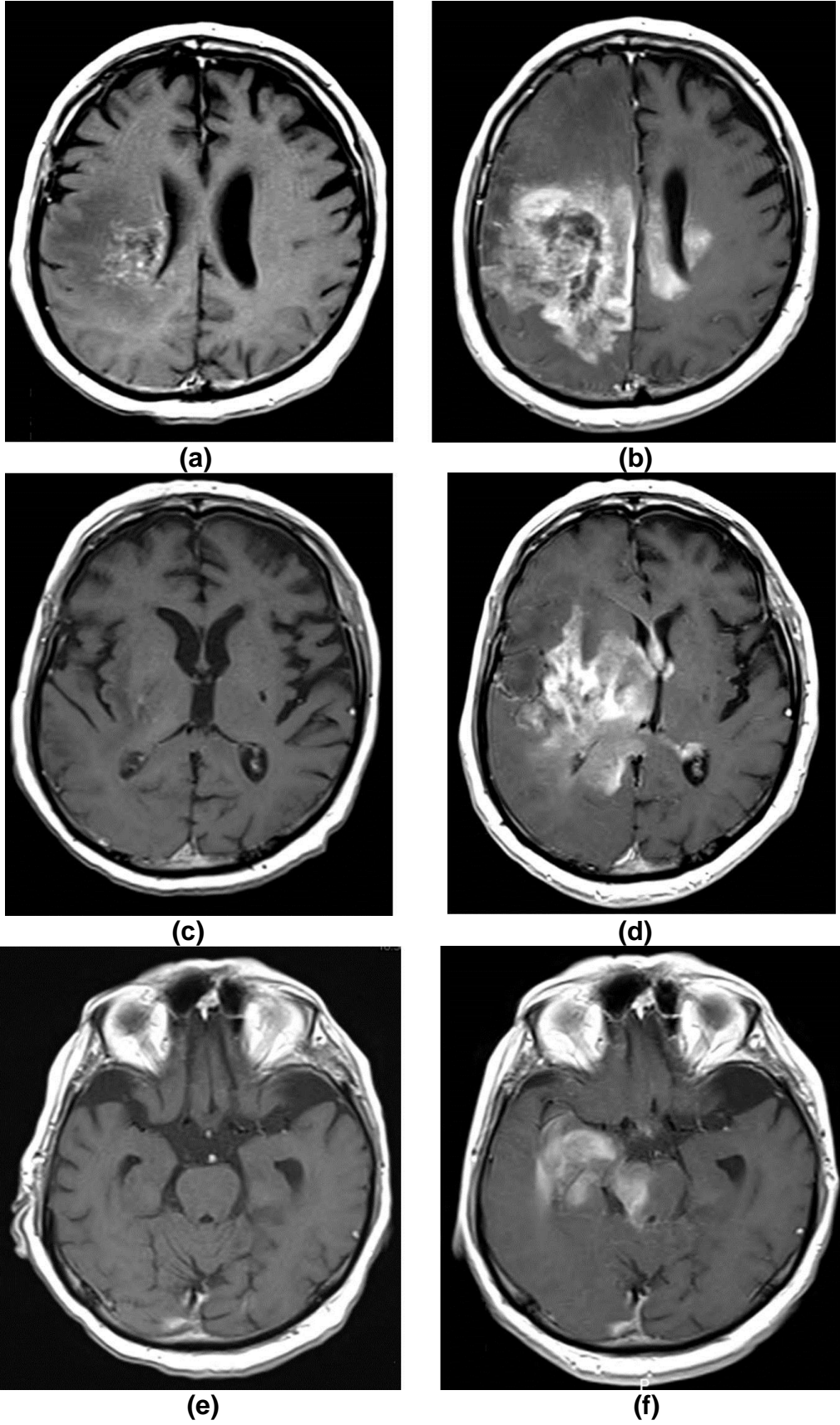
Son kontrolde 11 hasta (%36) hayatta olup bir hasta hastalığı stabil seyrederken kemoterapi toksisitesi nedeniyle kaybedilmiştir. Hastaların takip notlarının özetleri **Ek.5**'te verilmiştir. Son kontrol MRG sonuçlarına göre 17 hastada (%55) progresyon, 3 hastada (%10) regresyon, 4 hastada (%13) radyonekroz, 6 hastada (%19) stabil hastalık saptanmıştır. Progresyon görülen grupta 8 hastada alan içi progresyon, 3 hastada alan içi ve dışında progresyon, 3 hastada alan içi progresyon ve olası radyonekroz, 2 hastada leptomeningeal metastaz, 1 hastada gliomatozis serebri gelişmiştir. fSRC sonrası erken dönemde radyolojik ve klinik stabil bulgularla takip edilirken 12. ayda genel durumda ani bozulma sonrası kaybedilen bir hastada progresyon/radyonekroz ayırımı net değerlendirilememiştir. İlk radyoterapi ve reirradiasyon sonrası relaps paterni Tablo 4.6'da gösterilmiştir.

**Tablo 4.6.** Relaps Paterni

|                                      |  | Hasta Sayısı (%) (N:31) |
|--------------------------------------|--|-------------------------|
| İlk radyoterapi sonrası nüks paterni | Alan içi nüks                                | 27 (%87)                |
|                                      | Alan dışı nüks                               | 4 (13)                  |
| SRC/fSRC sonrası son durum           | Tedaviye iyi yanıt                           | 3 (%10)                 |
|                                      | Stabil hastalık                              | 6 (%19)                 |
|                                      | Radyonekroz                                  | 4 (%13)                 |
|                                      | Progresyon                                   | 17 (%55)                |
|                                      | Radyonekroz ve progresyon Ayrımı yapılamayan | 1 (%3)                  |

Progresyon saptanan bir hastanın kontrol MRG ve planlama görüntüleri Şekil 4.19- 4.20'de gösterilmiştir.

**Şekil 4.19.** fSRC MRG ve planlama görüntüleri



**Şekil 4.20.** fSRC sonrası 3. ay (a,c,e) ve 6.ay (b,d,f) MRG Görüntüleri



## 5. TARTIŞMA

Gliyal tümörler erişkinlerde en sık görülen santral sinir sistemi tümörleridir. Etyoloji ile ilgili literatürde net bilgi mevcut değildir. Bazı kalıtsal hastalıklarda gliyal tümör gelişme riski artmıştır. Gliyal tümör gelişiminde birinci derece akrabalarda artmış insidans saptanmıştır. Gliyal tümör kalıtımında otozomal resesif geçiş olabileceği öne sürülmüştür [16]. Bizim çalışmamızda primer glioblastom rekürrensi nedeniyle stereotaktik radyoterapi uygulanan 66 yaşındaki bir kadın hastanın oğlunda da glioblastom saptanmıştır.

Cerrahi, eksternal radyoterapi ve kemoterapi gibi yoğun kombine tedavi yöntemleri sonrası nüks sık görülür. Yüksek gradlı gliyal tümörlerde rekürrens gelişme riski %90'nın üzerindedir [114]. Yineleyen ya da progresif malign gliomlarda kurtarma tedavisi olarak stereotaktik radyoterapi ile cerrahi, kemoterapi veya destek tedavisini karşılaştıran randomize çalışma yoktur. Glioblastom hastalarının retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada rekürrens sonrası tedavi uygulanan ve tedavi uygulanmayan hasta grupları karşılaştırılmıştır [118]. Bu çalışmada 168 hasta değerlendirilmiştir. Tedavi uygulanan grupta genel sağkalım oranları uygulanmayan gruba göre daha yüksek saptanmış olup 1 yıllık genel sağkalım oranları tedavi uygulanan ve uygulanmayan hastalarda sırasıyla %71 ve %15, 2 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %32 ve % 5'tir. Randomize prospektif çalışma olmaması nedeniyle seçilmiş hastalara cerrahi, fraksiyone sterotaktik radyocerrahi, kemoterapi uygulanan bu çalışmadan net bir çıkarım yapmak güçtür. Ancak KPS $\geq$ 70 olan iyi prognostik faktörlere sahip genç hasta grubunda yan etki profili iyi değerlendirilerek agresif tedavilerden kaçınılmamalıdır. Bu tez çalışmasında rekürrens sonrası sadece destek tedavi ile takip edilen hastalar değerlendirilmemiştir.

Yüksek gradlı rekürren gliyal tümörlerin lokal tedavisi infiltratif yayılım paterni nedeniyle çok zordur. Seçili hasta grubunda uygulanacak cerrahi ile

sağkalım artışı saptanan retrospektif çalışmalar mevcuttur [119, 120]. Hastaların sadece dörtte biri cerrahi için uygundur. Yeni bir cerrahi için cerrahi ile klinik bulguların düzeleceğini öngörmek, hastanın performans skorunun yüksek olması, tek bölgeyi içeren nüksün olması önemli kriterlerdir [18, 110]. Harsh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tekrar cerrahi sonrası sağkalım grad 4 tümörlerde 36 hafta, grad 3 tümörlerde 88 hafta olarak belirtilmiştir [110]. Bu tez çalışmasına rekürrens sonrası sadece cerrahi tedavi uygulanan hastalar dahil edilmemiştir.

Radyoterapi, cerrahi için uygun olmayan rekürren glial tümörlerde alternatif lokal tedavi şeklidir. Geçmiş yıllarda konvansiyonel radyoterapi teknikleri ile rekürren glial tümör tedavisi uygulanan çalışmalar yapılmıştır [13, 121-123]. Klinik sonuçların pek yüz güldürücü olmamasının yanısıra tedaviye bağlı komplikasyon oranı yüksektir. Bauman ve arkadaşları rekürren glial tümör tanılı 34 hastaya fraksiyon başına 3 Gy'den toplam 30 Gy radyoterapi uygulamışlardır. İkinci seri ışınlama sonrası sağkalım glioblastom grubunda 2.8 ay, düşük gradlı glial tümör grubunda 8.5 ay olarak saptanmıştır [13]. Veninga ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 42 hastaya fraksiyon başına 2 Gy'den ortanca 46 Gy (aralık 4-55 Gy) reirradiasyon uygulanmıştır. Bu çalışmada tümör gradı  $\geq 2$  olan hastalar değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda genel sağkalım 10.9 ay, progresyonsuz sağkalım 8.6 ay olarak saptanmıştır [124]. Kliniğimizde bu endikasyonla konvansiyonel radyoterapi ile tedavi edilen rekürren glial tümör hastalarının tedavi sonuçlarıyla ilgili çalışma yapılmamıştır.

Yıllar içinde 3 boyutlu konformal radyoterapinin gelişimi; BT, MRG gibi radyolojik; PET, SPECT gibi moleküler görüntüleme yöntemlerinin kliniğe girmesiyle radyoterapi planlanmasında daha net hedef hacim lokalizasyonu yapılmaya başlanmıştır. Yoğunluk ayarlı radyoterapi, stereotaktik radyocerrahi ve fraksiyone stereotaktik radyocerrahi yöntemlerinin gelişimiyle tümör dokusuna mümkün olan en fazla dozu verirken tümör çevresindeki normal dokulara az doz uygulama imkanı ortaya çıkmıştır [97, 125, 126].

Combs ve arkadaşlarının rekürren glial tümör tanılı ortanca tümör hacmi 10 ml olan 32 hastaya 15 Gy SRC uyguladıkları çalışmada ciddi toksisite görülmemekle birlikte SRC sonrası sağkalım 10 ay olarak saptanmıştır [97]. Tümör hacminin fazla olduğu durumlarda ciddi toksisite oranı artmaktadır. Hall ve arkadaşlarının çalışmasında ortanca tümör hacmi 28 ml olup 20 Gy SRC sonrası sağkalım 8 ay, radyasyon nekrozu oranı %14 olarak saptanmıştır [127]. Minnesota Üniversitesinde rekürren glial tümör tanılı ortanca tümör hacmi 40 ml olan 46 hastaya 17 Gy SRC sonrası %30 oranında ciddi geç komplikasyon görülmüştür [128]. Bizim çalışmamızda primer glioblastom tanılı bir hastaya ilk radyoterapi sonrası 12.ayda primer bölgede alan içi nüks nedeniyle stereotaktik radyocerrahi (20 Gy) uygulanmıştır. Işınlanan tümör hacmi 8.5 ml olup takiplerde radyonekroz saptanmamıştır. Hasta SRC sonrası 6.ayda alan içi progresyon nedeniyle kaybedilmiştir. Çalışmamızda SRC uygulanan tek bir hasta olması nedeniyle yorum yapmak uygun bulunmamıştır.

Fraksiyone stereotaktik radyocerrahi, cerrahi ya da radyocerrahi için uygun olmayan optik kiazma, beyin sapı, bazal ganglion, motor ve konuşma merkezi gibi kritik yapılara yakın nispeten büyük lezyonlarda kurtarma tedavisi olarak uygulanmaktadır. Stereotaktik radyocerrahiye göre toksisite oranları daha düşüktür. Fraksiyone stereotaktik cerrahi ile iyi sınırlı glial tümörlerin kontrolü sağlanabilmektedir [125-127].

Çalışmamızda fraksiyonizasyon şemalarına tümör boyutu ve lokalizasyonu göz önüne alınarak karar verildi. Tümör hacmi fazla olan; yerleşimi optik kiazma, beyin sapı gibi organlara yakın olgularda toksisiteyi azaltmak için fraksiyon sayısı artırıldı. Hastalar tümörün boyutu ve yerleşimine bağlı olarak 1-5 fraksiyon arasında (ortanca 5 fraksiyon), toplam doz 18-40 Gy (ortanca 30 Gy) tedavi edildi.

Hudes ve arkadaşları 20 hastaya fraksiyon başına 3 Gy'den toplam 24-35 Gy fSRC uygulamışlardır. Bu çalışmada fSRC sonrası sağkalım 10.5 ay olarak saptanmıştır. Grad 3 toksisite görülmemiş, toksisiteye bağlı cerrahi

gerekmemiştir [135]. Vordermark ve arkadaşlarının çalışmasında ılımlı toksisite ile SRC/fSRC sonrası sağkalım 9.3 ay, 2 yıllık genel sağkalım %16 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada sağkalım için en güçlü prediktif faktörlerin tümör histolojisi ve uygulanan SRC/fSRC dozu (<30 Gy, 30 Gy) olduğu belirtilmiştir [136]. Literatürde rekürren glial tümör hastalarında SRC/fSRC sonrası sağkalım 4-13 ay olarak saptanmıştır [14, 97, 116, 127, 128, 137-139].

Bizim çalışmamızda toplam 30 hastaya fSRC uygulanmıştır. fSRC uygulanan hastalar histopatolojik olarak değerlendirildiğinde 2 hastada grad 2, 10 hastada grad 3, 18 hastada grad 4 tümör mevcuttur. Düşük gradlı glial tümör tanılı hastalardan biri fSRC sonrası 23. ayda primer kitlede alan içi progresyon ve radyonekroz nedeniyle kaybedilmiştir. Diğer hasta fSRC sonrası erken dönemde radyolojik ve klinik stabil bulgularla takip edilirken 12. ayda genel durumda ani bozulma sonrası kaybedilmiştir. Bu hastada progresyon ve radyonekroz ayrımı net yapılamamıştır. Ortanca genel sağkalım 15 ay, 6 aylık ve 1 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %80 ve %70 olarak saptanmış olup bu bulgular literatürle uyumludur. Çalışmamızda SRC/fSRC sonrası genel sağkalım histopatolojik grad 4 ve grad 3 tümörlü hastalarda sırasıyla 11 ay ve 30 ay olarak saptanmıştır (p:0.04). Bu konuda daha önce yapılan çalışmalar ve bizim çalışmamızdaki hastaların tedavi sonuçları Tablo 5.1'de verilmiştir. Tablo 5.1'de ♦ sembolü ile gösterilen değerler verilmemiştir.

**Tablo 5.1.** SRC/fSRC ile tedavi edilen rekürren glial tümör hasta serileri

| Çalışma                    | Hasta Sayısı | Histopatolojik Tümör gradı (WHO 2007) | Ortanca fraksiyon sayısı | Ort. doz (Gy)  | Ort. tm hacmi (ml) | Ort. GS (ay) | Ciddi Toksikite (%) |
|----------------------------|--------------|---------------------------------------|--------------------------|----------------|--------------------|--------------|---------------------|
| Ernst-Stecken ve ark,[128] | 15           | Grad 4                                | 7                        | 35             | 22.4               | ◆            | 0                   |
| Cho Ve ark, [119]          | 20           | 19 grad 4<br>1 grad 3                 | 3                        | 30             | 12.6               | 10.5         | 0                   |
| Laing ve ark, [129]        | 22           | Grad 4                                | 5-6 (aralık)             | 30-50 (aralık) | ◆                  | ◆            | ◆                   |
| Selch ve ark, [130]        | 21           | 15 grad 4<br>3 grad 3<br>3 grad 2     | 4-6 (aralık)             | 25             | 12                 | 6.7          | 0                   |
| Shepherd ve ark, [131]     | 36           | 29 grad 4<br>7 grad 3                 | 5                        | 20-50 (aralık) | 24                 | 11           | 36                  |
| Vordermark ve ark, [132]   | 10           | Grad 3-2                              | 5                        | 30             | 15                 | 13.5         | 26                  |
| Vordermark ve ark,[132]    | 9            | Grad 4                                | 5                        | 30             | 15                 | 7.4          | 26                  |
| Bizim çalışmamız           | 30           | 18 grad 4<br>10 grad 3<br>2 grad 2    | 5                        | 30             | 12                 | 14           | 13                  |

Bu tez çalışmasında seçilmiş hasta grubuna reirradiyasyon uygulanmıştır. Tüm hastaların KPS değerleri 60 ve üzerindedir. Tek değişkenli analizlerde SRC/fSRC sonrası genel sağkalım KPS 70 ve altında olan hastalarda 9 ay, 70'in üzerinde olan hastalarda 30 aydır (p:0.007). Çok değişkenli analiz sonuçlarında da istatistiksel olarak anlamlı olmamakla

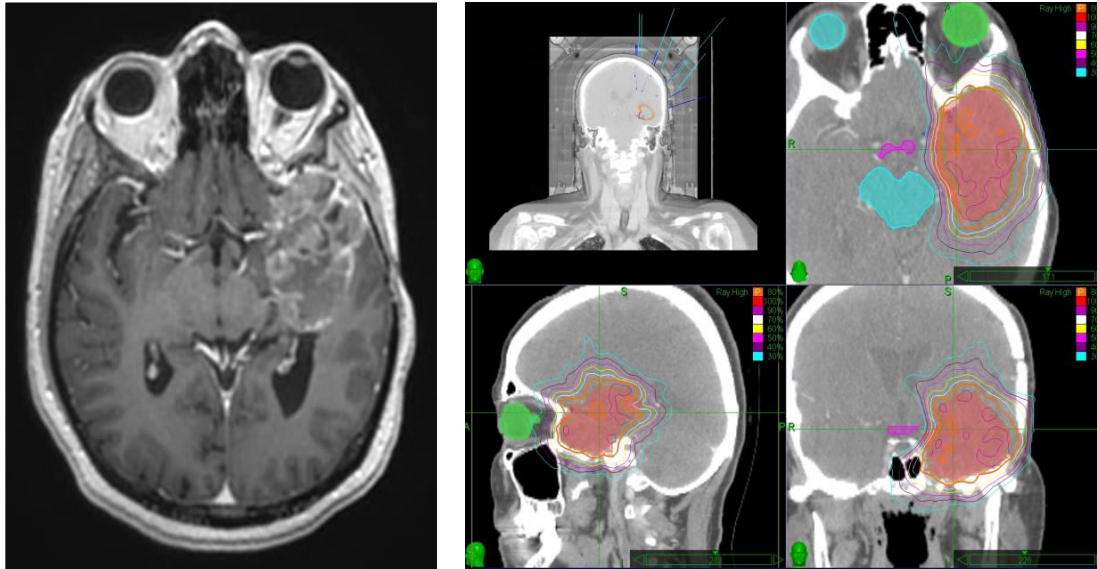
birlikte KPS değeri 70'in altında olan grupta azalmış sağkalım saptanmıştır (RR:2.3, p:0.23). Çalışmamızdaki hasta sayısının az olması ve hastaların KPS değeri yüksek seçilmiş hastalar olması çok değişkenli analizlerde istatistiksel anlamsızlık yaratmış olabilir. KPS değeri yüksek olan rekürren glial tümör hastalarında SRC/fSRC sonrası sağkalım oranları daha yüksek saptanan pek çok yayın mevcut olup bulgularımız literatürle uyumludur [119, 133].

Bevasizumab beyin ödemi ve SRC/fSRC sonrası oluşan radyonekrozu azaltmakta etkilidir [134, 135]. Böylece hastaların kortikosteroid bağımlılığı azalmaktadır. BRAIN çalışmasında sadece bevasizumab kolunda hastaların %30.2'sinde steroid dozunda azalma, %16.3'ünde steroidin tamamen kesilmesi; bevasizumab ve irinotekan kolunda hastaların %46.5'inde steroid dozunda azalma, %20.9'unda steroidin tamamen kesilmesi sağlanmıştır [102]. Norden ve arkadaşlarının çalışmasında bevasizumab uygulanan rekürren yüksek gradlı glial tümör hastalarının %33'ünde steroid dozunda azalma sağlanmıştır [136]. Bizim çalışmamızda 11 hastaya temozolamid tedavisi sonrası progresyon gelişmesi durumunda SRC/fSRC ile eşzamanlı bevasizumab ve irinotekan tedavisi uygulanmıştır. Ödemi önlemek amaçlı kullanımı bulunmamakla beraber bevasizumab tedavisi alan 11 hastanın 4'ünde tedavi sonunda steroid dozu azaltılmış, 2'sinde steroid tedavisi tamamen kesilmiştir.

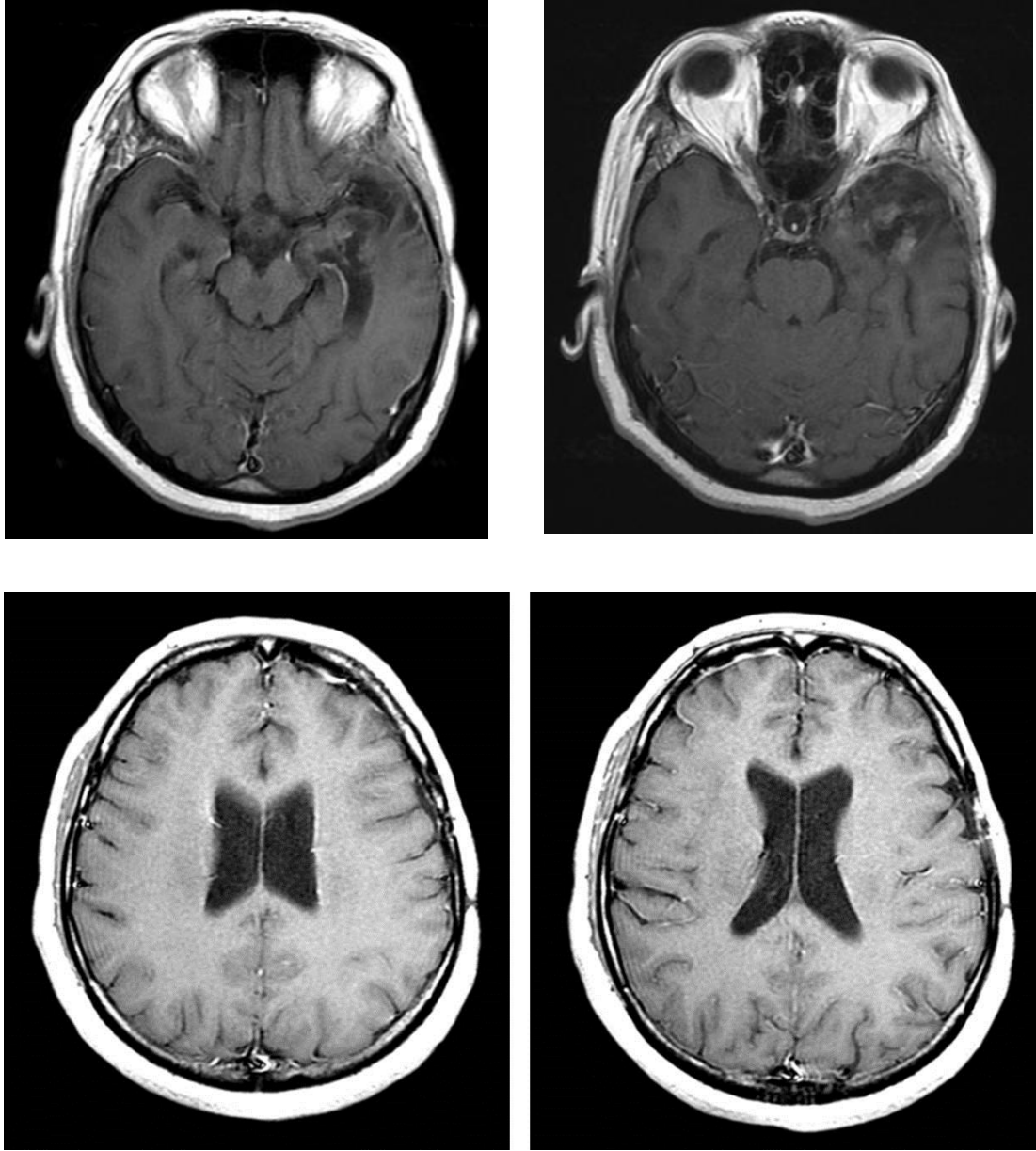
Rekürren yüksek gradlı glial tümör tedavisinde bevasizumab tek başına ya da irinotekanla birlikte kullanıldığında progresyonsuz sağkalımda 6 ay ve genel sağkalımda 9 ay artış sağlamıştır [101]. Bizim çalışmamızda hastaların %35'ine (9 glioblastom, 1 anaplastik gliom, 1 anaplastik oligodendrogliom; toplam 11 hasta) eşzamanlı olarak bevasizumab tedavisi uygulanmıştır. Hasta sayısının azlığı nedeniyle net bir çıkarım yapmak mümkün olmamakla birlikte SRC/fSRC sonrası genelsağkalım eş zamanlı bevasizumab ve irinotekan alan hastalarda 11 ay, temozolamid alan hastalarda 15 ay, kemoterapi uygulanmayan hastalarda 14 ay olarak saptanmıştır (p:0.6).

Bevasizumab tedavisine direnç gelişimi ile ilgili çeşitli hipotezler öne sürölmüştür [137]. Norden ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bevasizumab uygulanan 26 rekürren yüksek gradlı malign glial tümör hastasının 16 tanesinde lokal rekürrens, 4 tanesinde diffüz rekürrens, 4 tanesinde uzak rekürrens gelişmiştir [136]. Bizim alışmamızda bevasizumab tedavisi sonrası iki hastada leptomeningeal metastaz, bir hastada gliomatozis serebri benzeri hastalık gelişmiştir.

Bu tez çalışmasına rekürrens saptanınca öncelikle cerrahi ve sistemik tedavi açısından yönlendirilen, sistemik tedaviye cevap vermeyen hastalar dahil edilmiştir. Böylece bevasizumab uygulanan hastalar tedaviye dirençli prognozu daha kötü bir hasta grubunu temsil etmektedir ve bu durum istatistiksel yanılmaya neden olmaktadır. Bevasizumab tedavisi sonrası leptomeningeal yayılım ve ventriköl içine ekilim metastazı gelişen hastanın tedavi planlama ve kontrol MRG görüntüleri aşağıda şekil 5.1-5.3'te gösterilmiştir.

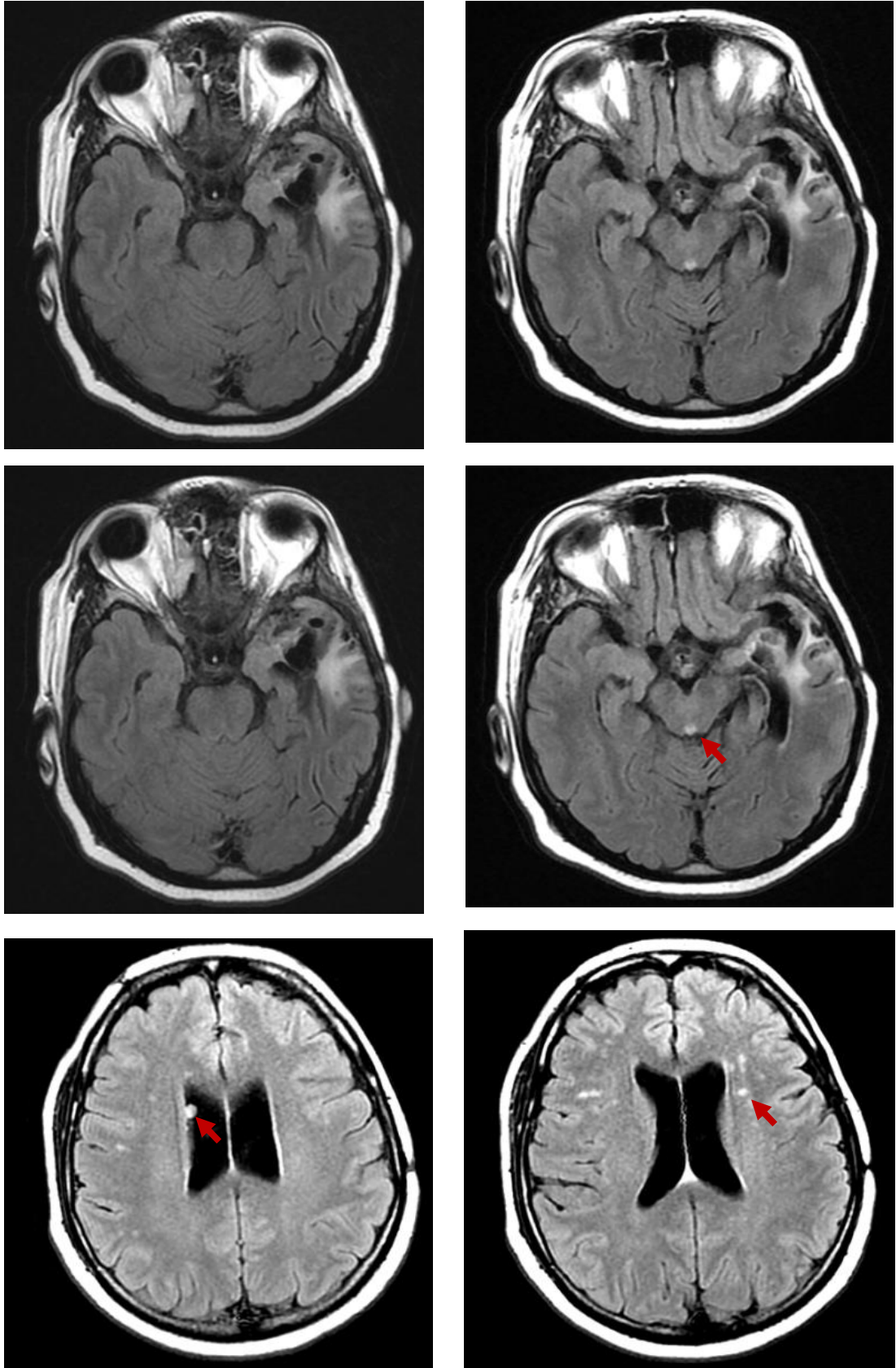


**şekil 5.1.** MRG ve planlama görüntüleri



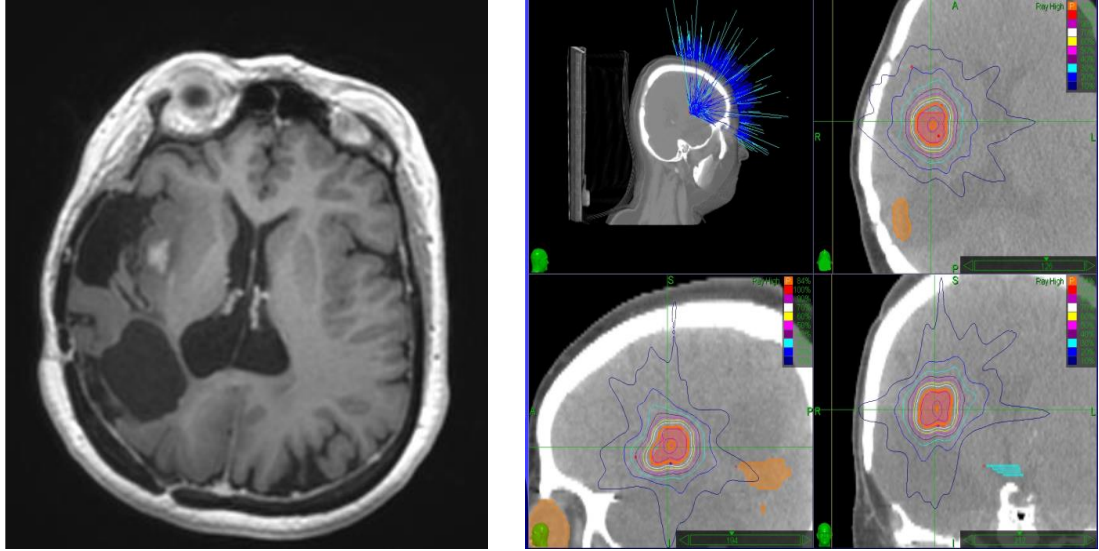
**Şekil 5.2.** Reirradiasyon sonrası 3. ay MRG görüntüleri



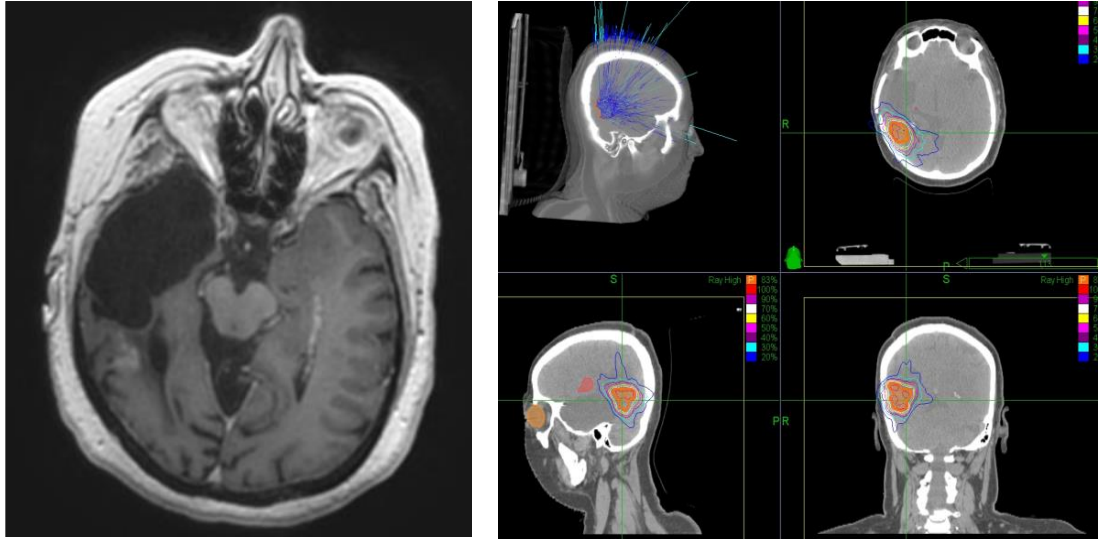


Şekil 5.3. Reirradiasyon sonrası 6. ay MRG görüntüleri

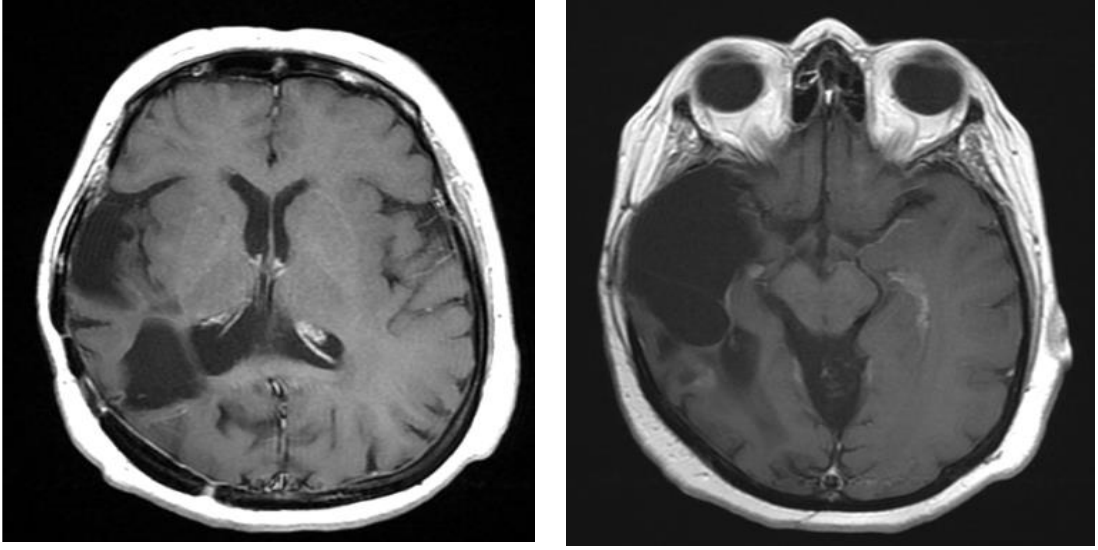
FDA tarafından bevasizumab tedavisine bağılı 3 gliomatozis serebri vakası raporlanmıştır [148]. Bizim çalışmamızda da bir hastada fSRC ile eşzamanlı bevasizumab ve irinotekan tedavisi sonrası 3. ayda radyolojik tam yanıt saptanmış ancak 6. ayda gliomatozis serebri gelişmiştir. Bu hastanın MRG ve tedavi planlama görüntüleri Şekil 5.4-5.7'de gösterilmiştir.



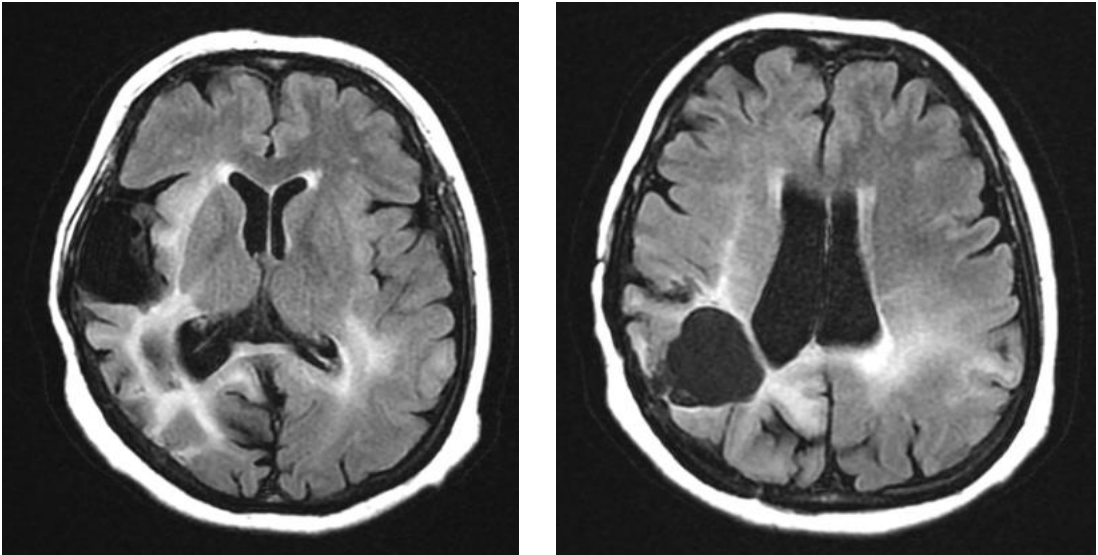
**Şekil 5.4.** GTV 1 MRG ve planlama görüntüleri



**Şekil 5.5.** GTV 2 MRG ve planlama görüntüleri



**Şekil 5.6.** Reirradiasyon sonrası 3. ay MRG görüntüleri



**Şekil 5.7.** Reirradiasyon sonrası 6. ay MRG görüntüleri

Psödoprogresyon, uygulanan tedaviler (radyoterapi ve/veya kemoterapi) nedeniyle kapiller geçirgenliğin artması ve kan beyin bariyerinde oluşan hasara bağlı gelişen yalancı progresyondur. Kemoradyoterapi tedavisi uygulanan glioblastom hastalarının %30'unda, sadece radyoterapi uygulanan hastaların %9'unda görülmektedir [99, 138]. Radyolojik olarak MRG bulguları ile gerçek progresyondan ayırt etmek imkansız olup tanı sonraki takiplerde MRG'da regresyon bulgularının elde edilmesiyle konur. Rekürrens gelişen

hastalarla yapılacak çalışmalarda hasta seçimi için önerilen yeni gelişen kontrastlanan lezyonun yüksek doz radyasyon bölgesinin (%80'lik izodoz) dışında olması, eğer içindeyse de lezyonun patolojik olarak değerlendirilmesidir. Psödoprogresyon ya histopatolojik tanı ile ya da bir sonraki MRG'da stabil hastalık ya da regresyon saptanması ile konur. Psödoprogresyon gelişimi iyi prognostik faktör olup MGMT metilasyonu olan hastalarda daha çok görülmektedir. Psödoprogresyon gelişen hastalarda sağkalım oranları gelişmeyen hastalara göre daha uzundur [100]. Bizim çalışmamızda ikisi 3. ayda, ikisi 6. ayda olmak üzere toplam 4 hastada psödoprogresyon görülmüştür. Bu hastalardan üçüne rekürrens sonrası temozolamid uygulanırken bir hastaya kemoterapötik ajan uygulanmamıştır. İnterstisyel sıvı basıncında, ödem ve radyonekrozda azalma nedeniyle bevasizumab kullanan hastalarda psödoprogresyon nadirdir [139].

İlk defa 1930 yılında Fischer ve arkadaşları bazal hücreli karsinom nedeniyle saçlı deriye radyoterapi uyguladıkları bir hastada radyonekroz gözlemlenmişlerdir [140]. Radyonekroz radyoterapi sonrası 6-12 ay arasında %3-24 oranında klinik seyri tümör nüksünü taklit edebilecek şekilde yoğun ödem ile birlikte görülür. Antiödem tedavinin yeterli olmadığı durumlarda cerrahi gerekebilir [141]. Radyonekroz gelişimi için bilinen risk faktörleri toplam radyasyon dozu, fraksiyon başına doz, tedavi süresi, radyocerrahi uygulanan hastalarda ışınlanan tümör hacmidir [142-144]. Shepherd ve arkadaşları 36 hastaya fraksiyon başına 5 Gy'den toplam 20-50 Gy fSRC uygulamışlardır. 40 Gy ve üzerindeki dozlarda radyasyon nekrozu sık görülmüştür. Hastaların %36'sı steroid tedavisine bağımlı hale gelmiştir, hastaların %6'sına da radyonekroz nedeniyle tekrar cerrahi yapılması gerekmiştir [131]. Bizim çalışmamızda 4 hastada (%13) grad 4 radyonekroz gelişmiştir. Işınlanan tümör hacmi, tüm hasta grubunda ortalama 13 ml (aralık 6-100) olup grad 4 radyonekroz gelişen hastaların hepsinde 25 ml'den fazladır. Işınlanan tümör hacmi 6 ml olmasına rağmen alan bir hastanın takip MRG'larında temporal lobda radyonekroz saptanmıştır. Literatürde nazofarenks kanseri nedeniyle radyoterapi uygulanan hastalarda temporal

lobda radyonekroz gelişimi için olası risk faktörlerini araştıran pek çok çalışma mevcuttur. Temporal lobda sıcak nokta oluşumu ve maksimum nokta doz radyonekroz gelişimi için prediktif faktörlerdir [145]. Çalışmamızda erken dönemde radyolojik ve klinik stabil bulgularla takip edilirken 12. ayda genel durumda ani bozulma sonrası kaybedilen bir hastada progresyon ve radyonekroz ayırımı net yapılamamıştır. Mayer ve arkadaşlarının 21 reirradiasyon çalışmasını analiz ettikleri derlemede toplam kümülatif dozun 100 Gy'in üzerinde olduğu durumlarda risk artışı olduğu belirtilmiştir [111]. Bizim çalışmamızda ortanca kümülatif doz 180 Gy olup Veninga ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada uzun dönem ciddi yan etkiler sadece kümülatif biyolojik eşdeğer dozun 204 Gy'in üzerinde olduğu hastalarda gözlenmiştir [124].

Reirradiasyon sonrası sağkalım ve tümör hacmi arasındaki ilişkiyle dair net bir sonuç yoktur ancak düşük hacimlerde tedavi sonuçlarının daha iyi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Lederman ve arkadaşları 30 ml'nin, Hudes ve arkadaşları 20 ml'nin, Keles ve arkadaşları 10 ml'nin altındaki hacimlerde yüksek sağkalım oranları saptamışlardır [5, 146, 147]. Bizim çalışmamızda SRC/fSRC sonrası sağkalım tümör hacmi 15 ml ve üzerinde olan hastalarda 11 ay, 15 ml'nin altında olan grupta 22 ay olarak saptanmıştır (p:0.009). SRC/fSRC sonrası progresyonsuz sağkalım tümör hacmi 15 ml ve üzerinde olan hastalarda 8 ay, 15 ml'nin altında olan grupta 22 ay olarak saptanmıştır (p:0.015). Çok değişkenli analizler sonucunda SRC/fSRC sonrası genelsağkalımı etkileyen istatistiksel anlamlı tek parametre tümör hacmi ( $\geq 15$ ml,  $< 15$ ml) olarak saptanmıştır (RR:6.9, p:0.015). Daha önce de belirtildiği gibi çalışmamızda ölümcül radyonekroz gelişen hastaların hepsinin tümör hacmi 25 ml ve üzerindedir. Büyük hacimlerde hem tümör kontrol olasılığı azalmakta hem de radyonekroz oranı artmaktadır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Stereotaktik radyocerrahi yineleyen glial tümör olgularında seçilmiş hasta grubunda kurtarma tedavisi olarak etkin ve güvenilir bir tedavi yöntemidir. Genel durumu iyi olan hasta grubunda iyi sınırlı, küçük lezyonlarda başarıyla uygulanabilir.

İnvaziv olmaması ve görece kısa sürede tamamlanan bir tedavi yöntemi olması nedeniyle diğer tedavi yöntemlerine yanıt vermeyen progresif hastalıkta etkin palyasyon sağlayabilmektedir.

Çalışmamızda stereotaktik radyocerrahi sonrası genelsağkalım ortanca 15 ay, 6 aylık ve 1 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %80 ve %70 olarak saptanmış olup bu bulgular literatürle uyumludur.

Çalışmamızda uygulanan SRC/fSRC tedavi şeması toplam doz ve fraksiyon dozu açısından literatürde de belirtildiği gibi lokal kontrol açısından etkin ve güvenilirdir.

Çok değişkenli analizler sonucunda SRC/fSRC sonrası genel sağkalımı istatistiksel olarak anlamlı etkileyen tek değişken tümör hacmidir. Işınlama hacmi büyüdükçe uygulanan tedavi, radyonekroz riskinin artması ve tümör kontrol olasılığının azalması nedeniyle başarısız kalmaktadır. Özellikle 25 ml'den büyük hacimlerde SRC/fSRC'den kaçınılmalıdır.

Tekrar cerrahi ve reirradiasyon ile sınırlı fokal hastalıkta başarı sağlanabilir ancak yüksek gradlı glial tümörlerin infiltratif yayılım paterni nedeniyle etkin kemoterapötik ajanlara ihtiyaç vardır.

Rekürren hastalıkta mevcut sistemik tedavi yöntemleri yetersiz kalmaktadır. Potansiyel toksisite profili, daha invaziv tümör fenotipi gelişimini

indükleme riski nedeniyle mevcut kemoterapötik ajanların rekürren hastalık tedavisinde standart kullanımından bahsetmek güçtür.

Rekürren malign glial tümörlerde kurtarma tedavisi olarak stereotaktik radyocerrahi ile cerrahi ve/veya kemoterapi tedavi sonuçlarını karşılaştıran randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Rekürren glial tümör hastalarında kurtarma tedavisinin amacı sağkalımı uzatmanın dışında yaşam kalitesini de arttırmaktır. Bu hasta grubunda prospektif yaşam kalitesi analiz çalışmalarına ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Ghafoor, A., et al., *Cancer statistics for African Americans*. CA: a cancer journal for clinicians, 2002. 52(6): p. 326-341.
2. Eser, S., et al., *Cancer incidence rates in Turkey in 2006: a detailed registry based estimation*. Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP, 2009. 11(6): p. 1731-1739.
3. Behin, A., et al., *Primary brain tumours in adults*. The Lancet, 2003. 361(9354): p. 323-331.
4. Wrensch, M., et al., *Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature*. Neuro-oncology, 2002. 4(4): p. 278-299.
5. Lederman, G., et al., *Treatment of recurrent glioblastoma multiforme using fractionated stereotactic radiosurgery and concurrent paclitaxel*. American journal of clinical oncology, 2000. 23(2): p. 155-159.
6. Potters, L., et al., *American Society for Therapeutic Radiology and Oncology\* and American College of Radiology Practice Guideline for the Performance of Stereotactic Body Radiation Therapy*. International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics, 2004. 60(4): p. 1026-1032.
7. Podgorsak, E., *Radiation oncology physics. a handbook for teachers and students/EB Podgorsak.*-Vienna: International Atomic Energy Agency, 2005. 657.
8. Corn, B.W., et al. *Stereotactic radiosurgery and radiotherapy: new developments and new directions*. in *Seminars in oncology*. 1997.
9. Leksell, L., *Stereotactic radiosurgery*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 1983. 46(9): p. 797-803.
10. Leksell, D., *Stereotactic radiosurgery. Present status and future trends*. Neurological research, 1987. 9(2): p. 60-68.
11. Leksell, L., *The stereotaxic method and radiosurgery of the brain*. Acta chir. scand., 1951. 102: p. 316-319.
12. Sneed, P.K., et al., *Patterns of recurrence of glioblastoma multiforme after external irradiation followed by implant boost*. International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics, 1994. 29(4): p. 719-727.
13. Bauman, G., et al., *Reirradiation of primary CNS tumors*. International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics, 1996. 36(2): p. 433-441.
14. Kong, D.S., et al., *Efficacy of stereotactic radiosurgery as a salvage treatment for recurrent malignant gliomas*. Cancer, 2008. 112(9): p. 2046-2051.



15. Combs, S.E., et al., *Efficacy of fractionated stereotactic reirradiation in recurrent gliomas: long-term results in 172 patients treated in a single institution*. Journal of clinical oncology, 2005. 23(34): p. 8863-8869.
16. Gurney, J.G. and N. Kadan-Lottick, *Brain and other central nervous system tumors: rates, trends, and epidemiology*. Current opinion in oncology, 2001. 13(3): p. 160-166.
17. Osborne, R., et al., *The genetic epidemiology of glioma*. Neurology, 2001. 57(10): p. 1751-1755.
18. Hardell, L., et al., *Use of cellular telephones and the risk for brain tumours: A case-control study*. International journal of oncology, 1999. 15(1): p. 113-116.
19. Carlberg, M. and L. Hardell, *On the association between glioma, wireless phones, heredity and ionising radiation*. Pathophysiology, 2012. 19(4): p. 243-252.
20. Group, I.S., *Brain tumour risk in relation to mobile telephone use: results of the INTERPHONE international case-control study*. International Journal of Epidemiology, 2010: p. dyq079.
21. DeAngelis, L.M., *Brain tumors*. New England Journal of Medicine, 2001. 344(2): p. 114-123.
22. Forsyth, P.A., et al., *Prophylactic anticonvulsants in patients with brain tumour*. The Canadian Journal of Neurological Sciences, 2003. 30(2): p. 106-112.
23. Vecht, C.J., G.L. Wagner, and E.B. Wilms. *Treating seizures in patients with brain tumors: drug interactions between antiepileptic and chemotherapeutic agents*. in *Seminars in oncology*. 2003. Elsevier.
24. Levin, V.A., S.A. Leibel, and P.H. Gutin, *Neoplasms of the central nervous system*. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 6th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: p. 2100-60.
25. Ricci, P.E., *Imaging of adult brain tumors*. Neuroimaging Clinics of North America, 1999. 9(4): p. 651-669.
26. Cairncross, J., et al., *Postoperative contrast enhancement in patients with brain tumor*. Annals of neurology, 1985. 17(6): p. 570-572.
27. Ross, D.A., et al., *Imaging changes after stereotactic radiosurgery of primary and secondary malignant brain tumors*. Journal of neuro-oncology, 2002. 56(2): p. 175-181.
28. Ozsunar, Y., et al., *Glioma recurrence versus radiation necrosis?: A pilot comparison of arterial spin-labeled, dynamic susceptibility contrast enhanced MRI, and FDG-PET imaging*. Academic radiology, 2010. 17(3): p. 282-290.
29. Enslow, M.S., et al., *Comparison of 18F-fluorodeoxyglucose and 18F-fluorothymidine PET in differentiating radiation necrosis from recurrent glioma*. Clinical nuclear medicine, 2012. 37(9): p. 854-861.

30. Verhaak, R.G., et al., *Integrated Genomic Analysis Identifies Clinically Relevant Subtypes of Glioblastoma Characterized by Abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1*. *Cancer cell*, 2010. 17(1): p. 98-110.
31. McLendon, R., et al., *Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways*. *Nature*, 2008. 455(7216): p. 1061-1068.
32. Weller, M., et al., *Molecular predictors of progression-free and overall survival in patients with newly diagnosed glioblastoma: a prospective translational study of the German Glioma Network*. *Journal of Clinical Oncology*, 2009. 27(34): p. 5743-5750.
33. Mellinghoff, I.K., et al., *Molecular determinants of the response of glioblastomas to EGFR kinase inhibitors*. *New England Journal of Medicine*, 2005. 353(19): p. 2012-2024.
34. van den Bent, M.J., et al., *Randomized phase II trial of erlotinib versus temozolomide or carmustine in recurrent glioblastoma: EORTC brain tumor group study 26034*. *Journal of Clinical Oncology*, 2009. 27(8): p. 1268-1274.
35. Cairncross, J., J. Pexman, and M. Rathbone, *Post-surgical contrast enhancement mimicking residual brain tumour*. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques*, 1985. 12(1): p. 75-75.
36. Esteller, M., et al., *Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents*. *New England Journal of Medicine*, 2000. 343(19): p. 1350-1354.
37. Silber, J.R., et al., *Comparison of O6-methylguanine-DNA methyltransferase activity in brain tumors and adjacent normal brain*. *Cancer research*, 1993. 53(14): p. 3416-3420.
38. Silber, J.R., et al., *O6-methylguanine-DNA methyltransferase activity in adult gliomas: relation to patient and tumor characteristics*. *Cancer research*, 1998. 58(5): p. 1068-1073.
39. Hegi, M.E., et al., *MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma*. *New England Journal of Medicine*, 2005. 352(10): p. 997-1003.
40. Gilbert, M., et al., *RTOG 0525: A randomized phase III trial comparing standard adjuvant temozolomide (TMZ) with a dose-dense (dd) schedule in newly diagnosed glioblastoma (GBM)*. *J Clin Oncol*, 2011. 29(Suppl 15): p. 2006.
41. Wick, W., et al., *NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide*. *Journal of Clinical Oncology*, 2009. 27(35): p. 5874-5880.

42. Yan, H., et al., *IDH1 and IDH2 mutations in gliomas*. New England Journal of Medicine, 2009. 360(8): p. 765-773.
43. Sanson, M., et al., *Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas*. Journal of Clinical Oncology, 2009. 27(25): p. 4150-4154.
44. Dubbink, H., et al., *IDH1 mutations in low-grade astrocytomas predict survival but not response to temozolomide*. Neurology, 2009. 73(21): p. 1792-1795.
45. Taal, W., et al., *First-line temozolomide chemotherapy in progressive low-grade astrocytomas after radiotherapy: molecular characteristics in relation to response*. Neuro-oncology, 2011. 13(2): p. 235-241.
46. Hartmann, C., et al., *Patients with IDH1 wild type anaplastic astrocytomas exhibit worse prognosis than IDH1-mutated glioblastomas, and IDH1 mutation status accounts for the unfavorable prognostic effect of higher age: implications for classification of gliomas*. Acta neuropathologica, 2010. 120(6): p. 707-718.
47. Sampson, J.H., et al., *Immunologic escape after prolonged progression-free survival with epidermal growth factor receptor variant III peptide vaccination in patients with newly diagnosed glioblastoma*. Journal of Clinical Oncology, 2010. 28(31): p. 4722-4729.
48. Batchelor, T.T., et al., *AZD2171, a pan-VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, normalizes tumor vasculature and alleviates edema in glioblastoma patients*. Cancer cell, 2007. 11(1): p. 83-95.
49. Sorensen, A.G., et al., *A "vascular normalization index" as potential mechanistic biomarker to predict survival after a single dose of cediranib in recurrent glioblastoma patients*. Cancer research, 2009. 69(13): p. 5296-5300.
50. Curran, W.J., et al., *Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials*. Journal of the National Cancer Institute, 1993. 85(9): p. 704-710.
51. Scott Ph D, C.B., et al., *Validation and predictive power of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) recursive partitioning analysis classes for malignant glioma patients: a report using RTOG 90-06*. International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics, 1998. 40(1): p. 51-55.
52. Ozyigit, G., et al., *Postoperative radiotherapy and chemotherapy in the management of oligodendroglioma: single institutional review of 88 patients*. Journal of neuro-oncology, 2005. 75(2): p. 189-193.
53. Simpson, J., et al., *Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: results of three consecutive Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) clinical trials*. International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics, 1993. 26(2): p. 239-244.

54. VandenBerg, S.R., *Current diagnostic concepts of astrocytic tumors*. Journal of Neuropathology & Experimental Neurology, 1992. 51(6): p. 644-657.
55. Law, M., et al., *Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging*. American Journal of Neuroradiology, 2003. 24(10): p. 1989-1998.
56. Lacroix, M., et al., *A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival*. Journal of neurosurgery, 2001. 95(2): p. 190-198.
57. Walker, M.D., et al., *Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery*. New England Journal of Medicine, 1980. 303(23): p. 1323-1329.
58. DeAngelis, L.M., J.-Y. Delattre, and J.B. Posner, *Radiation- induced dementia in patients cured of brain metastases*. Neurology, 1989. 39(6): p. 789-789.
59. Aydın, H., I. Sillenber, and H. von Lieven, *Patterns of failure following CT-based 3-D irradiation for malignant glioma*. Strahlentherapie und Onkologie, 2001. 177(8): p. 424-431.
60. Chan, J.L., et al., *Survival and failure patterns of high-grade gliomas after three-dimensional conformal radiotherapy*. Journal of clinical oncology, 2002. 20(6): p. 1635-1642.
61. Walker, M.D., T.A. Strike, and G.E. Sheline, *An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas*. International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics, 1979. 5(10): p. 1725-1731.
62. Nelson, D., 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*. NCI monographs: a publication of the National Cancer Institute, 1987(6): p. 279-284.
63. Genc, M., A.F. Zorlu, and I.L. Atahan, *Accelerated hyperfractionated radiotherapy in supratentorial malignant astrocytomas*. Radiotherapy and Oncology, 2000. 56(2): p. 233-238.
64. Prados, M.D., et al., *Phase III trial of accelerated hyperfractionation with or without difluoromethylornithine (DFMO) versus standard fractionated radiotherapy with or without DFMO for newly diagnosed patients with glioblastoma multiforme*. International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics, 2001. 49(1): p. 71-77.
65. Souhami, L., 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. International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 2004. 60(3): p. 853-860.
66. Souhami, L., et al., *Randomized prospective comparison of stereotactic radiosurgery (SRS) followed by conventional radiotherapy (RT) with BCNU to RT with BCNU alone for selected patients with supratentorial glioblastoma multiforme (GBM): report of RTOG 93-05 protocol. International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 2002. 54(2): p. 94-95.
  67. Laperriere, N.J., et al., *Randomized study of brachytherapy in the initial management of patients with malignant astrocytoma. International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 1998. 41(5): p. 1005-1011.
  68. Gutin, P.H., et al., *Interstitial brachytherapy and hyperthermia for malignant gliomas. Journal of neuro-oncology*, 1993. 17(2): p. 161-166.
  69. Welsh, J., et al., *GliaSite brachytherapy boost as part of initial treatment of glioblastoma multiforme: a retrospective multi-institutional pilot study. International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 2007. 68(1): p. 159-165.
  70. Kleinberg, L., et al., *Imaging after GliaSite brachytherapy: prognostic MRI indicators of disease control and recurrence. International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 2009. 75(5): p. 1385-1391.
  71. Fine, H.A., et al., *Meta- analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. Cancer*, 1993. 71(8): p. 2585-2597.
  72. Stewart, L., *Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. Lancet*, 2002. 359(9311): p. 1011-1018.
  73. Prados, M.D., et al., *Procarbazine, lomustine, and vincristine (PCV) chemotherapy for anaplastic astrocytoma: a retrospective review of radiation therapy oncology group protocols comparing survival with carmustine or PCV adjuvant chemotherapy. Journal of clinical oncology*, 1999. 17(11): p. 3389-3395.
  74. Brem, H., et al., *Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. The Lancet*, 1995. 345(8956): p. 1008-1012.
  75. Westphal, M., et al., *Gliadel® wafer in initial surgery for malignant glioma: long-term follow-up of a multicenter controlled trial. Acta neurochirurgica*, 2006. 148(3): p. 269-275.

76. McGovern, P.C., et al., *Risk factors for postcraniotomy surgical site infection after 1, 3-bis (2-chloroethyl)-1-nitrosourea (Gliadel) wafer placement*. *Clinical infectious diseases*, 2003. 36(6): p. 759-765.
77. Stupp, R., et al., *Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma*. *New England Journal of Medicine*, 2005. 352(10): p. 987-996.
78. Stupp, R., 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*. *The lancet oncology*, 2009. 10(5): p. 459-466.
79. Baer, J., et al., *Depletion of O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase correlates with potentiation of temozolomide and CCNU toxicity in human tumour cells*. *British journal of cancer*, 1993. 67(6): p. 1299.
80. Tentori, L., et al., *Triazene compounds induce apoptosis in O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase deficient leukemia cell lines*. *Leukemia*, 1995. 9(11): p. 1888-1895.
81. Stupp, R., et al. *Cerebrospinal fluid levels of temozolomide as a surrogate marker for brain penetration*. in *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2001.
82. Prados, M.D., et al., *Phase 2 study of BCNU and temozolomide for recurrent glioblastoma multiforme: North American Brain Tumor Consortium study*. *NEURO ONCOLOGY*, 2004. 6: p. 33-37.
83. Yung, W.A., et al., *Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse*. *Journal of Clinical Oncology*, 1999. 17(9): p. 2762-2762.
84. Yung, W., et al., *A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse*. *British journal of cancer*, 2000. 83(5): p. 588.
85. Cairncross, G., et al., *Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402*. *Journal of Clinical Oncology*, 2006. 24(18): p. 2707-2714.
86. van den Bent, M.J., et al., *Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial*. *Journal of Clinical Oncology*, 2006. 24(18): p. 2715-2722.
87. Donahue, B., et al., *Influence of an oligodendroglial component on the survival of patients with anaplastic astrocytomas: a report of Radiation Therapy Oncology Group 83-02*. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 1997. 38(5): p. 911-914.

88. Smith, J.S., et al., *Alterations of chromosome arms 1p and 19q as predictors of survival in oligodendrogliomas, astrocytomas, and mixed oligoastrocytomas*. Journal of Clinical Oncology, 2000. 18(3): p. 636-636.
89. Cairncross, G., et al., *Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402*. Journal of Clinical Oncology, 2013. 31(3): p. 337-343.
90. van den Bent, M.J., et al., *A hypermethylated phenotype is a better predictor of survival than MGMT methylation in anaplastic oligodendroglial brain tumors: a report from EORTC study 26951*. Clinical Cancer Research, 2011. 17(22): p. 7148-7155.
91. Van Den Bent, M.J., et al., *Long-term follow-up results of EORTC 26951: A randomized phase III study on adjuvant PCV chemotherapy in anaplastic oligodendroglial tumors (AOD)*. J Clin Oncol, 2012. 30(18 Suppl): p. 2.
92. Halperin, E.C., et al., *Perez & Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology*. 2013: Lippincott Williams & Wilkins.
93. DeAngelis, L.M., *Anaplastic glioma: how to prognosticate outcome and choose a treatment strategy*. Journal of Clinical Oncology, 2009. 27(35): p. 5861-5862.
94. Combs, S.E., et al., *Radiochemotherapy with temozolomide as re-irradiation using high precision fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) in patients with recurrent gliomas*. Journal of neuro-oncology, 2008. 89(2): p. 205-210.
95. Combs, S., et al., *Stereotactically guided fractionated re-irradiation in recurrent glioblastoma multiforme*. Journal of neuro-oncology, 2005. 74(2): p. 167-171.
96. Combs, S.E., et al., *Stereotactic radiosurgery (SRS)*. Cancer, 2005. 104(10): p. 2168-2173.
97. Wallner, K.E., et al., *Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma*. International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics, 1989. 16(6): p. 1405-1409.
98. Macdonald, D.R., et al., *Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma*. Journal of Clinical Oncology, 1990. 8(7): p. 1277-1280.
99. De Wit, M., et al., *Immediate post-radiotherapy changes in malignant glioma can mimic tumor progression*. Neurology, 2004. 63(3): p. 535-537.
100. Brandes, A.A., et al., *MGMT promoter methylation status can predict the incidence and outcome of pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy in newly diagnosed glioblastoma patients*. Journal of Clinical Oncology, 2008. 26(13): p. 2192-2197.

101. Vredenburgh, J.J., et al., *Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme*. Journal of Clinical Oncology, 2007. 25(30): p. 4722-4729.
102. Friedman, H.S., et al., *Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma*. Journal of Clinical Oncology, 2009. 27(28): p. 4733-4740.
103. Kreisl, T.N., et al., *Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma*. Journal of Clinical Oncology, 2009. 27(5): p. 740-745.
104. Norden, A.D., et al., *An exploratory survival analysis of anti-angiogenic therapy for recurrent malignant glioma*. Journal of neuro-oncology, 2009. 92(2): p. 149-155.
105. Cairncross, J.G., et al., *Steroid- induced CT changes in patients with recurrent malignant glioma*. Neurology, 1988. 38(5): p. 724-724.
106. Watling, C.J., et al., *Corticosteroid-induced magnetic resonance imaging changes in patients with recurrent malignant glioma*. Journal of Clinical Oncology, 1994. 12(9): p. 1886-1889.
107. van den Bent, M.J., et al., *End point assessment in gliomas: novel treatments limit usefulness of classical Macdonald's Criteria*. Journal of Clinical Oncology, 2009. 27(18): p. 2905-2908.
108. Pope, W. and C. Hessel, *Response assessment in neuro-oncology criteria: implementation challenges in multicenter neuro-oncology trials*. American Journal of Neuroradiology, 2011. 32(5): p. 794-797.
109. Dirks, P., et al., *The value of reoperation for recurrent glioblastoma*. Canadian journal of surgery. Journal canadien de chirurgie, 1993. 36(3): p. 271-275.
110. Harsh IV, G.R., et al., *Reoperation for recurrent glioblastoma and anaplastic astrocytoma*. Neurosurgery, 1987. 21(5): p. 615-621.
111. Mayer, R. and P. Sminia, *Reirradiation tolerance of the human brain*. International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics, 2008. 70(5): p. 1350-1360.
112. Brandes, A.A. and M.V. Fiorentino, *The role of chemotherapy in recurrent malignant gliomas: an overview*. Cancer investigation, 1996. 14(6): p. 551-559.
113. Rajan, B., et al., *Survival in patients with recurrent glioma as a measure of treatment efficacy: prognostic factors following nitrosourea chemotherapy*. European Journal of Cancer, 1994. 30(12): p. 1809-1815.
114. Wong, E.T., et al., *Outcomes and prognostic factors in recurrent glioma patients enrolled onto phase II clinical trials*. Journal of Clinical Oncology, 1999. 17(8): p. 2572-2572.



115. Bernstein, M., et al., *Brachytherapy for recurrent malignant astrocytoma*. International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics, 1994. 30(5): p. 1213-1217.
116. Shrieve, D.C., et al., *Comparison of stereotactic radiosurgery and brachytherapy in the treatment of recurrent glioblastoma multiforme*. Neurosurgery, 1995. 36(2): p. 275-284.
117. Pannullo, S.C., et al., *Stereotactic radiosurgery: a meta-analysis of current therapeutic applications in neuro-oncologic disease*. Journal of neuro-oncology, 2011. 103(1): p. 1-17.
118. Chamberlain, M.C., et al., *Stereotactic radiosurgery for recurrent gliomas*. Cancer, 1994. 74(4): p. 1342-1347.
119. Cho, K.H., et al., *Single dose versus fractionated stereotactic radiotherapy for recurrent high-grade gliomas*. International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics, 1999. 45(5): p. 1133-1141.
120. Hall, W.A., et al., *Stereotactic radiosurgery for recurrent malignant gliomas*. Journal of clinical oncology, 1995. 13(7): p. 1642-1648.
121. Shrieve, D.C. and J.S. Loeffler, *Advances in radiation therapy for brain tumors*. Neurologic clinics, 1995. 13(4): p. 773-793.
122. Fogh, S.E., et al., *Hypofractionated stereotactic radiation therapy: an effective therapy for recurrent high-grade gliomas*. Journal of clinical oncology, 2010. 28(18): p. 3048-3053.
123. Voynov, G., et al., *Treatment of recurrent malignant gliomas with stereotactic intensity modulated radiation therapy*. American journal of clinical oncology, 2002. 25(6): p. 606-611.
124. Veninga, T., et al., *Reirradiation of primary brain tumours: survival, clinical response and prognostic factors*. Radiotherapy and oncology, 2001. 59(2): p. 127-137.
125. Kano, H., et al., *Stereotactic radiosurgery for pilocytic astrocytomas part 1: outcomes in adult patients*. Journal of neuro-oncology, 2009. 95(2): p. 211-218.
126. Endo, H., et al., *Stereotactic radiosurgery for nodular dissemination of anaplastic ependymoma*. Acta neurochirurgica, 2004. 146(3): p. 291-298.
127. Larson, D.A., et al., *Gamma knife for glioma: selection factors and survival*. International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics, 1996. 36(5): p. 1045-1053.
128. Ernst-Stecken, A., et al., *Survival and quality of life after hypofractionated stereotactic radiotherapy for recurrent malignant glioma*. Journal of neuro-oncology, 2007. 81(3): p. 287-294.
129. Laing, R.W., et al., *Efficacy and toxicity of fractionated stereotactic radiotherapy in the treatment of recurrent gliomas (phase I/II study)*. Radiotherapy and Oncology, 1993. 27(1): p. 22-29.

130. Selch, M.T., et al., *Hypofractionated stereotactic radiotherapy for recurrent malignant gliomas*. Journal of Radiosurgery, 2000. 3(1): p. 3-12.
131. Shepherd, S.F., et al., *Hypofractionated stereotactic radiotherapy in the management of recurrent glioma*. International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics, 1997. 37(2): p. 393-398.
132. Vordermark, D., et al., *Hypofractionated stereotactic re-irradiation: treatment option in recurrent malignant glioma*. BMC cancer, 2005. 5(1): p. 55.
133. Niyazi, M., et al., *Irradiation and bevacizumab in high-grade glioma retreatment settings*. International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics, 2012. 82(1): p. 67-76.
134. Gonzalez, J., et al., *Effect of bevacizumab on radiation necrosis of the brain*. International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics, 2007. 67(2): p. 323-326.
135. Gerstner, E.R., et al., *VEGF inhibitors in the treatment of cerebral edema in patients with brain cancer*. Nature Reviews Clinical Oncology, 2009. 6(4): p. 229-236.
136. Norden, A., et al., *Bevacizumab for recurrent malignant gliomas Efficacy, toxicity, and patterns of recurrence*. Neurology, 2008. 70(10): p. 779-787.
137. Rahmathulla, G., et al., *Bevacizumab in high-grade gliomas: a review of its uses, toxicity assessment, and future treatment challenges*. OncoTargets and therapy, 2013. 6: p. 371.
138. Taal, W., et al., *Incidence of early pseudo- progression in a cohort of malignant glioma patients treated with chemoradiation with temozolomide*. Cancer, 2008. 113(2): p. 405-410.
139. Cuneo, K.C., et al., *Safety and efficacy of stereotactic radiosurgery and adjuvant bevacizumab in patients with recurrent malignant gliomas*. International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics, 2012. 82(5): p. 2018-2024.
140. Fischer, A., *Lokales amyloid im gehirn*. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie, 1930. 227(1): p. 475-483.
141. Siu, A., et al., *Radiation necrosis following treatment of high grade glioma—a review of the literature and current understanding*. Acta neurochirurgica, 2012. 154(2): p. 191-201.
142. Marks, J.E., et al., *Cerebral radionecrosis: incidence and risk in relation to dose, time, fractionation and volume*. International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics, 1981. 7(2): p. 243-252.
143. Sheline, G.E., W.M. Wara, and V. Smith, *Therapeutic irradiation and brain injury*. International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics, 1980. 6(9): p. 1215-1228.

144. Shaw, E., et al., *Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05*. International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics, 2000. 47(2): p. 291-298.
145. Su, S.-F., et al., *Clinical and dosimetric characteristics of temporal lobe injury following intensity modulated radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma*. Radiotherapy and Oncology, 2012. 104(3): p. 312-316.
146. Keles, G.E., et al., *Volume of residual disease as a predictor of outcome in adult patients with recurrent supratentorial glioblastomas multiforme who are undergoing chemotherapy*. Journal of neurosurgery, 2004. 100(1): p. 41-46.
147. Hudes, R.S., et al., *A phase I dose escalation study of hypofractionated stereotactic radiotherapy as salvage therapy for persistent or recurrent malignant glioma*. International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics, 1999. 43(2): p. 293-298.
- 148 . [www.fda-reports.com/avastin/reaction/gliomatosis\\_cerebri](http://www.fda-reports.com/avastin/reaction/gliomatosis_cerebri)

## EKLER

### EK 1. Glial Tümör Sınıflandırması (WHO 2007)

| Glial Tümörler             | Grad 1  | Grad 2   | Grad 3                      | Grad 4   |
|----------------------------|---|--|-----------------------------|--|
| Astroitik Tümörler         | Pilositik astroitom<br><br>Subependimal dev hücreli astroitom | Pilomiksoid astroitom<br><br>Pleomorfik ksantoastroitom<br><br>Diffüz astroitom (Fibriler, gemistositik, protoplazmik) | Anaplastik Astroitom        | Glioblastom<br><br>Dev hücreli glioblastom<br><br>Gliosarkom |
| Oligodendrogliyal tümörler |   | Oligodendrogliom   | Anaplastik oligodendrogliom |  |
| Oligoastroitik tümörler    |   | Oligoastroitom   | Anaplastik oligoastroitom   |  |

**EK 2. Karnofsky Performans Skorlaması**

|      |  |
|------|--|
| %100 | Normal, yakınması yok, semptom yok   |
| %90  | Normal aktivitesini sürdürebilir, hastalığın birkaç semptomu veya bulgusu olabilir                   |
| %80  | Bazı zorluklarla beraber normal aktivitesini sürdürür, hastalığın minör bulgu ve belirtisi mevcuttur |
| %70  | Kendine bakabilir, normal aktivite ve işini yapamaz  |
| %60  | Gereksinimlerini karşılayabilir, nadiren yardım gerekir  |
| %50  | Sıkça yardım ve tıbbi bakım gerekir  |
| %40  | Özel bakım ve yardım gerekir   |
| %30  | Hastane bakımı gerektirecek derecede sakat fakat ölüm riski yoktur                                   |
| %20  | Hastanede aktif destek tedavisi gereksinimi olup ölüm riski vardır                                   |
| %10  | Ölmek üzere  |
| %0   | Ölüm   |

## EK 3. Etik Kurul Onayı

| HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU |  |                                |                                 |  |  |                                |
|--|--|--------------------------------|---------------------------------|--|--|--------------------------------|
| DEĞERLENDİRİLEN BELGELER   | Belge Adı  | Tarhi                          | Versiyon Numarası               | Dili   |  |                                |
|  | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ  | 15.10.2012                     | 01                              | <input checked="" type="checkbox"/> Türkçe                       | <input type="checkbox"/> İngilizce                               | <input type="checkbox"/> Diğer |
|  | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU  | 15.10.2012                     | 01                              | <input checked="" type="checkbox"/> Türkçe                       | <input type="checkbox"/> İngilizce                               | <input type="checkbox"/> Diğer |
|  | OLGU RAPOR FORMU   |                                |                                 | <input type="checkbox"/> Türkçe                                  | <input type="checkbox"/> İngilizce                               | <input type="checkbox"/> Diğer |
| ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ  |  |                                | <input type="checkbox"/> Türkçe | <input type="checkbox"/> İngilizce                               | <input type="checkbox"/> Diğer                                   |                                |
| DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER                                     | Belge Adı  | Açıklama                       |                                 |  |  |                                |
|  | TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ   | <input type="checkbox"/>       |                                 |  |  |                                |
|  | SIGORTA  | <input type="checkbox"/>       |                                 |  |  |                                |
|  | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ  | <input type="checkbox"/>       |                                 |  |  |                                |
|  | BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU  | <input type="checkbox"/>       |                                 |  |  |                                |
|  | HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ   | <input type="checkbox"/>       |                                 |  |  |                                |
|  | İLAN   | <input type="checkbox"/>       |                                 |  |  |                                |
|  | YILLIK BİLDİRİM  | <input type="checkbox"/>       |                                 |  |  |                                |
|  | SONUÇ RAPORU   | <input type="checkbox"/>       |                                 |  |  |                                |
|  | GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ  | <input type="checkbox"/>       |                                 |  |  |                                |
| DİĞER:   | <input type="checkbox"/>   |                                |                                 |  |  |                                |
| KARAR BİLGİLERİ  | Karar No: 06-28  | Tarih: 22.11.2012              |                                 |  |  |                                |
|  | Üniversitemiz Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof.Dr. Faruk ZORLU'nun sorumlu araştırmacısı olduğu, Yrd.Doç.Dr. Gözde YAZICI ile birlikte çalışacakları, Dr. Gülşahan EREN'in uzmanlık tezi olan "Rekürren Glial Tümörlerde Fraksiyone Stereotaktik Radyoterapi/Radyocerrahi ile İkinci Seri İşılama Sonuçlarımız" başlıklı proje önerisi; araştırmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş uygun bulunmuştur.<br>19 Ağustos 2011 tarih ve 28030 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanarak yürürlüğe giren "Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik" gereğince dosyanın "Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na sunulması gerekmektedir. |                                |                                 |  |  |                                |
| <b>HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU</b>      |  |                                |                                 |  |  |                                |
| ÇALIŞMA ESASI  | Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu  |                                |                                 |  |  |                                |
| BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:                                    | Prof.Dr. HAKAN S. ORER   |                                |                                 |  |  |                                |
| Unvanı/Adı/Soyadı  | Uzmanlık Alanı   | Kurumu                         | Cinsiyet                        | Araştırma ile ilişkisi   |  | Katılım* İmza                  |
| Prof. Dr. Hakan S. Orer, Başkan                                    | Farmakoloji  | Hacettepe Ü. Tıp F.            | E                               | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | <i>Hakan Orer</i>              |
| Prof. Dr. Zafer Çehreli, Başkan Yrd                                | Pedodonti  | Hacettepe Ü. Dişhek. F.        | E                               | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | <i>Zafer Çehreli</i>           |
| Doç. Dr. Mutlu Hayran, Raportör                                    | Epidemiyoloji  | Hacettepe Ü. Tıp F.            | E                               | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | <i>Mutlu Hayran</i>            |
| Prof. Dr. Osman Abbasoğlu  | Gen. Cerrahi   | Hacettepe Ü. Tıp F.            | E                               | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | <i>Osman Abbasoğlu</i>         |
| Prof. Dr. Nurten Akarsu  | Genetik  | Hacettepe Ü. Tıp F.            | K                               | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | <i>Nurten Akarsu</i>           |
| Av. Ç. Ziya Akçağlayan   | Hukuk  | Emekli (sivil üye)             | E                               | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | <i>Ç. Ziya Akçağlayan</i>      |
| Prof. Dr. Nuket Örnek Buken  | Tıp Tarihi ve Etik   | Hacettepe Ü. Tıp F.            | K                               | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | <i>N. Örnek Buken</i>          |
| Prof. Dr. Türkan Eldem   | Far. Biyoteknoloji   | Hacettepe Ü. Ezc. F.           | K                               | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | <i>Türkan Eldem</i>            |
| Doç. Dr. Erdem Karabulut   | Biyostatistik  | Hacettepe Ü. Tıp F.            | E                               | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | <i>Erdem Karabulut</i>         |
| Prof. Dr. Ayşe Küçükdeveci   | Fizik Tedavi ve Reh.   | Ankara Ü. Tıp F.               | K                               | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | <i>Ayşe Küçükdeveci</i>        |
| Av. Meltem Onurlu  | Hukuk  | Hacettepe Ü. Hukuk Müşavirliği | K                               | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | <i>Meltem Onurlu</i>           |
| Prof. Dr. Nilgün Sayınalp  | İç Hst. Hematoloji   | Hacettepe Ü. Tıp F.            | K                               | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | <i>Nilgün Sayınalp</i>         |
| Prof. Dr. Alev Türker  | İç Hst. Onkoloji   | Hacettepe Ü. Tıp F.            | K                               | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | <i>Alev Türker</i>             |
| Prof. Dr. Mehmet Uğur  | Biyofizik  | Ankara Ü. Tıp F.               | E                               | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | <i>Mehmet Uğur</i>             |
| Prof. Dr. Murat Yurdakök   | Çocuk Hst. Neonatoloji   | Hacettepe Ü. Tıp F.            | E                               | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | <i>Murat Yurdakök</i>          |
| Toplantıda Bulunma   |  |                                |                                 |  |  |                                |

#### EK 4. RTOG/EORTC Santral Sinir Sistemi Toksikite Skorlaması

| Toksikite,<br>Organ        | Grad 1  | 2  | 3   | 4   |
|----------------------------|---|--|---|---|
| Akut toksikite,<br>Beyin   | Fonksiyon kaybı yok, minör nörolojik bulgular mevcut<br>İlaç tedavisine gerek yok | Steroid, antikonvülzan ilaç tedavisi gerektiren nörolojik bulgular<br>Mevcut | Hastaneye başvuru gerektiren nörolojik bulgular                   | Hastaneye yatış gerektiren ciddi nörolojik hasar paralizi, koma, ilaç tedavisine dirençli nöbet (haftada 3'ten fazla) |
| Kronik toksikite,<br>beyin | Hafif baş ağrısı, ılımlı letarji  | Orta düzeyde baş ağrısı, belirgin letarji                                    | Şiddetli baş ağrısı, ciddi SSS disfonksiyonu (parsiyel güç kaybı) | Nöbet ya da paralizi, koma  |

## **EK 5. Hasta Takip Notlarının Özeti**

### **Olgu 1**

Cerrahi sonrası patoloji sonucu glioblastom olarak raporlanan 51 yaşındaki kadın hastanın kitle lojuna fraksiyon başına 2 Gy'den toplam 60 Gy eksternal radyoterapi uygulanmıştır. Hastaya eşzamanlı ve adjuvan temozolamid tedavisi uygulanmıştır. İlk radyoterapi tedavisi sonrası 40.ayda primer alan dışı multifokal relaps saptanması üzerine 3 ayrı odakta bulunan lezyonlara fraksiyon başına 6 Gy'den toplam 30 Gy fSRC uygulandı. Hastaya fSRC ile birlikte bevasizumab tedavisi de uygulandı. fSRC sonrası 3. ayda karşılaştırmalı MRG bulguları kısmi yanıtla uyumluyken, 5. ayda hastanın genel durumunda bozulma saptanması üzerine çekilen MRG raporu alan içi progresif hastalıkla uyumlu olarak saptandı. Hasta 7. ayda hastalık nedeniyle kaybedildi.

### **Olgu 2**

Cerrahi sonrası patoloji sonucu glioblastom olarak raporlanan 56 yaşındaki erkek hastanın kitle lojuna fraksiyon başına 2 Gy'den toplam 60 Gy eksternal radyoterapi uygulandı. Hastaya eşzamanlı ve adjuvan temozolamid tedavisi uygulandı. İlk radyoterapi tedavisi sonrası 50. ayda primer alan içinde relaps saptanması üzerine lezyona fraksiyon başına 6 Gy'den toplam 30 Gy fSRC uygulandı. fSRC ile eşzamanlı temozolamid tedavisi uygulandı. Progresyon altındayken 3 ay hastalık kontrolü sağlandı ancak hasta 9. ayda yaygın hastalık progresyonu nedeniyle kaybedildi.

### **Olgu 3**

Cerrahi sonrası patoloji sonucu glioblastom olarak raporlanan 42 yaşındaki kadın hastanın kitle lojuna fraksiyon başına 2 Gy'den toplam 60 Gy eksternal radyoterapi uygulandı. Hastaya eşzamanlı ve adjuvan temozolamid tedavisi uygulandı. Takipte alan dışı nüks gelişmesi üzerine ilk radyoterapi tedavisi sonrası 3. ayda fraksiyon başına 6 Gy'den toplam 30 Gy fSRC



uygulandı. fSRC ile eşzamanlı bevasizumab tedavisi uygulandı. Hasta 21. ayda bevasizumaba bağlı toksisite nedeniyle kaybedildi.

#### **Olgu 4**

Cerrahi sonrası patoloji raporu glioblastom olarak raporlanan 42 yaşındaki kadın hastanın kitle lojuna fraksiyon başına 2 Gy'den toplam 60 Gy eksternal radyoterapi uygulandı. Hastaya eşzamanlı temozolamid tedavisi uygulandı. Takipte primer bölgede alan içi nüks gelişmesi nedeniyle ilk radyoterapi sonrası 33. ayda nüks kitleye fraksiyon başına 5 Gy'den toplam 27.5 Gy fSRC uygulandı. fSRC ile eşzamanlı temozolamid alan hasta 28 aylık takipte radyolojik ve klinik olarak stabil hastalıkla uyumlu bulgularla izlenmektedir.

#### **Olgu 5**

Cerrahi sonrası patoloji raporu glioblastom olarak raporlanan 37 yaşında erkek hastanın kitle lojuna fraksiyon başına 2 Gy'den toplam 60 Gy eksternal radyoterapi uygulandı. Hasta radyoterapi ile eşzamanlı temozolamid aldı. Takipte ilk radyoterapi sonrası 12. ayda primer bölgede nüks gelişmesi üzerine nüks kitleye 20 Gy SRC uygulandı. Hastaya eşzamanlı bevasizumab tedavisi uygulandı. Hasta 6. ayda primer SRC alan içinde nüks gelişmesi üzerine kaybedildi.

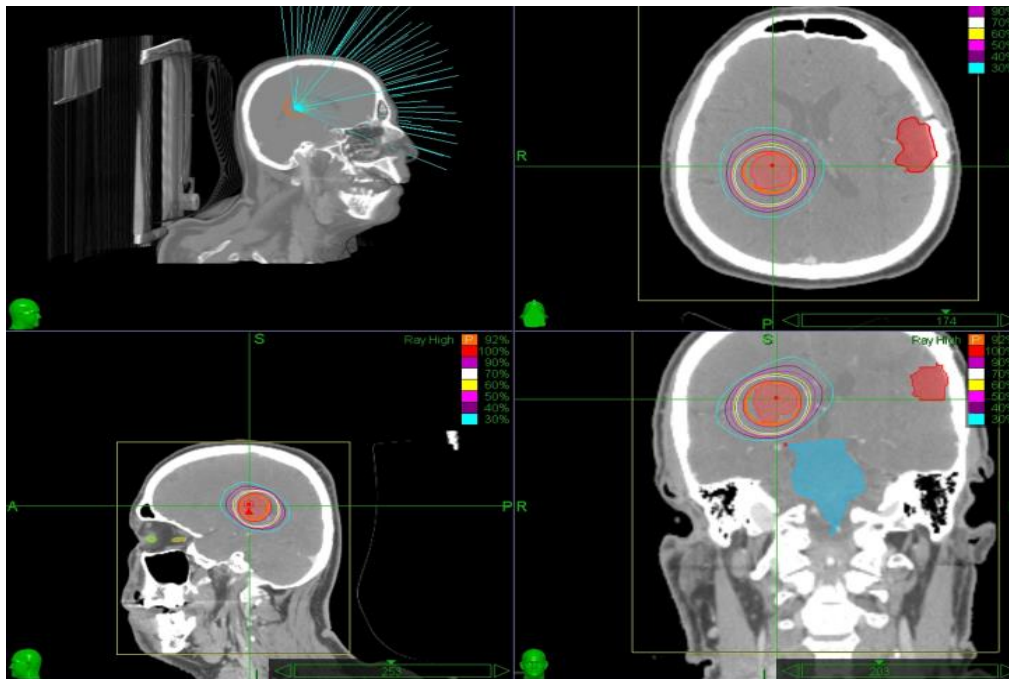
#### **Olgu 6**

Cerrahi sonrası patoloji sonucu oligodendrogliom olarak raporlanan 30 yaşındaki erkek hasta 15 yıl sorunsuz izlendikten sonra primer bölgede nüks gelişmesi üzerine yapılan cerrahi sonucunda patoloji raporu anaplastik oligodendrogliomla uyumlu saptanmıştır. Cerrahi sonrası tümör lojuna fraksiyon başına 2 Gy'den toplam 60 Gy radyoterapi uygulandı. Eşzamanlı ve adjuvan temzolamid uygulandı. Alan dışı nüks gelişmesi üzerine nüks kitleye radyoterapi sonrası 76. ayda fraksiyon başına 6 Gy'den toplam 30 Gy fSRC

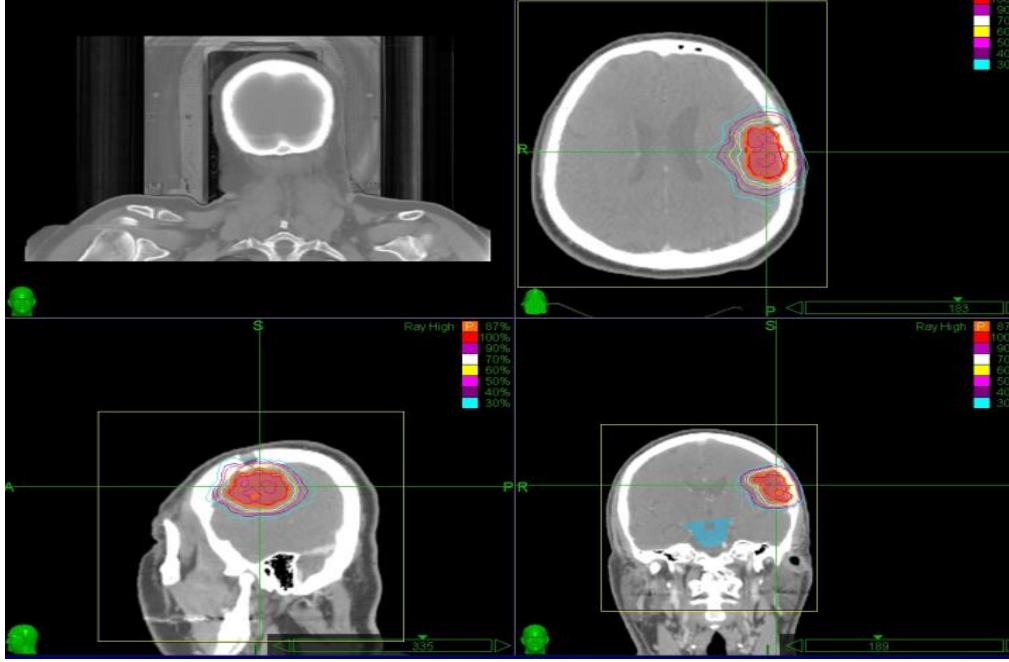
uygulandı. fSRC sonrası 16. ayda alan dışı nüks gelişmesi üzerine bu bölgeye 20 Gy fSRC uygulandı. Hasta eşzamanlı bevasizumab tedavisi aldı. fSRC sonrası 3. ayda ilk fSRC alanında rekürrens gelişti. Tedavisine kemoterapi ile devam edilen hastanın 6. ay MRG bulguları leptomenengial ve parankimal yaygın metastatik hastalıkla uyumlu olarak raporlanmıştır. Hasta ilk fSRC sonrası 26. ayda progresif hastalıkla uyumlu bulgularla takip edilmektedir.

### Olgu 7

Cerrahi sonrası patoloji sonucu glioblastom olarak raporlanan 58 yaşında erkek hastanın kitle lojuna fraksiyon başına 2 Gy'den 60 Gy radyoterapi uygulandı. Hastaya eşzamanlı ve adjuvan temozolamid uygulandı. Alan içi ve alan dışında (karşı hemisfer) olmak üzere 2 bölgede nüks gelişmesi üzerine bevasizumab tedavisi başlandı ve kitlelere ilk radyoterapi sonrası 14. ayda fraksiyon başına 6 Gy'den toplam 18 Gy fSRC uygulandı. Hasta tedavi sonrası 4. ayda yaygın progresif hastalık nedeniyle kaybedildi. Hastanın planlama görüntüleri Şekil 1 ve Şekil 2'de görülmektedir.



**Şekil 1.** GTV 1 (sağ periventriküler kitle) planlama görüntüsü



**Şekil .2.** GTV 2 (sol paryetal lobdaki kitle) planlama görüntüsü

### Olgu 8

Cerrahi sonrası patoloji sonucu glioblastom olarak raporlanan 62 yaşındaki bayan hastanın kitle lojuna fraksiyon başına 2 Gy'den toplam 60 Gy radyoterapi uygulandı. Hasta adjuvan temozolamid tedavisi aldı. Primer bölgede alan içi nüks gelişmesi üzerine ilk radyoterapi sonrası 40. ayda fraksiyon başına 6 Gy'den toplam 30 Gy fSRC uygulandı. Hasta eşzamanlı temozolamid tedavisi aldı. Takip MRG bulguları 3. ayda stabil bulgular, 6. ayda psödoprogresyon, 12. ayda kemoterapiye bağlı değişiklikler olarak raporlanmıştır. Hasta 16. ayda primer kitlede progresyon nedeniyle kaybedildi.

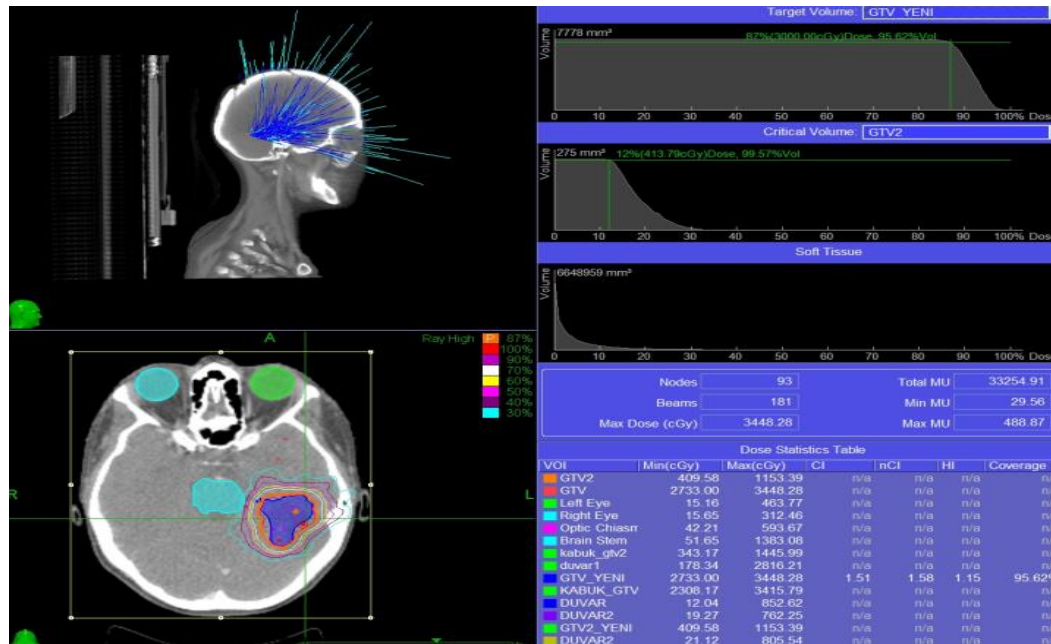
### Olgu 9

Cerrahi sonrası patoloji sonucu oligodendrogliom olarak raporlanan 45 yaşındaki erkek hastanın kitle lojuna fraksiyon başına 2 Gy'den toplam 54 Gy radyoterapi uygulandı. Uzun dönem takibinde rekürrens saptanmayan hastada 12. yılda nüks saptanması üzerine tekrar cerrahi yapıldı. Patoloji

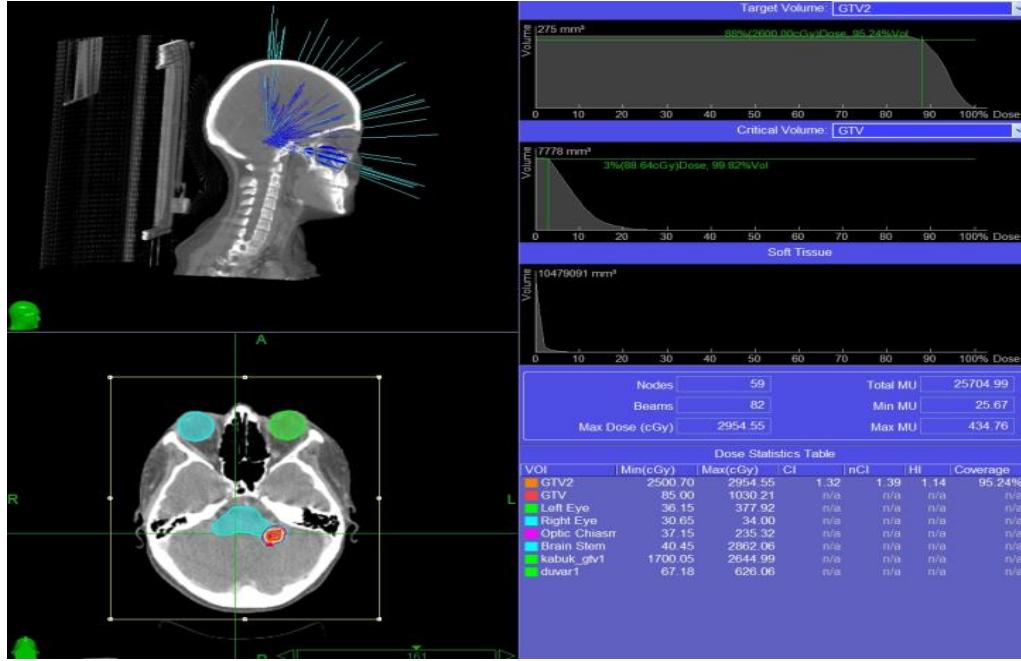
raporu anaplastik oligodendrogliomla uyumlu gelen hastaya temozolamid tedavisi başlandı. Kontrol MRG bulguları progresyonla uyumlu saptanınca ilk radyoterapi sonrası 184. ayda primer bölge alan içi nüksle uyumlu kitleye fraksiyon başına 5 Gy'den toplam 25 Gy fSRC uygulandı. Hasta 11. ayda stabil hastalıkla uyumlu bulgularla izlenmektedir.

### Olgu 10

Cerrahi sonrası patoloji sonucu glioblastom olarak raporlanan 18 yaşındaki kadın hastanın kitle lojuna fraksiyon başına 2 Gy'den toplam 60 Gy radyoterapi uygulandı. Hasta eşzamanlı ve adjuvan temozolamid tedavisi aldı. Takiplerinde alan içinde 2 ayrı odakta nüks gelişmesi üzerine radyoterapi sonrası 14.ayda GTV1'e (sol temporookspital bölgedeki kitle) fraksiyon başına 6 Gy'den toplam 30 Gy, GTV 2'ye (beyin sapı komşuluğundaki kitle) fraksiyon başına 5.2 Gy'den toplam 26 Gy fSRC uygulandı. Hasta eşzamanlı bevasizumab tedavisi aldı. Takipte 3. ayda progresyon saptanan hastanın sistemik tedavi protokolü değiştirildi. Hasta 10. ayda alan içi progresif hastalık nedeniyle kaybedildi. Hastanın fSRC planlama görüntüleri aşağıda verilmiştir.



Şekil 3. GTV 1 (sol temporookspital kitle) planlama görüntüsü



**Şekil 4.** GTV 2 (beyin sapı komşuluğundaki kitle) planlama görüntüsü

#### Olgu 11

Cerrahi sonrası patoloji sonucu anaplastik astrositom olarak raporlanan 23 yaşındaki kadın hastanın kitle lojuna fraksiyon başına 2 Gy'den toplam 60 Gy radyoterapi uygulandı. Hasta eşzamanlı ve adjuvan temozolamid tedavisi aldı. Primer bölgede alan içi nüks saptanınca ilk radyoterapi sonrası 19. ayda nüks kitleye fraksiyon başına 8 Gy'den toplam 40 Gy fSRC uygulandı. Hastanın 4. ay MRG sonucu tedaviye iyi yanıtla uyumluyken geniş tedavi alanı (tümör hacmi 62 ml), fSRC doz yüksekliği nedeniyle hasta 6. ayda muhtemelen radyonekroz nedeniyle kaybedildi.

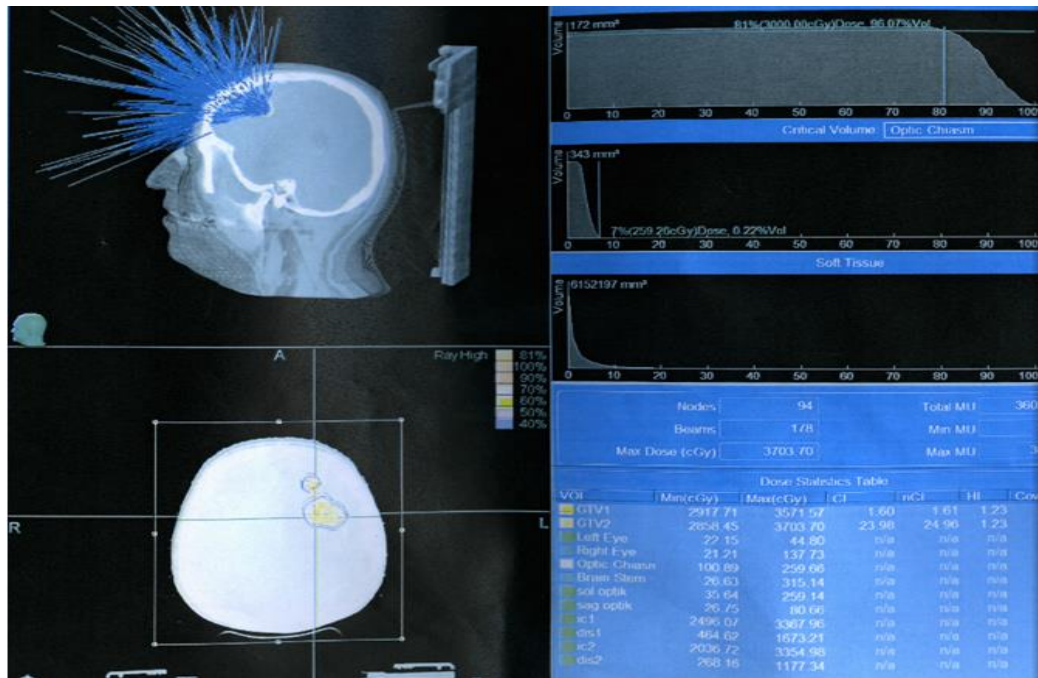
#### Olgu 12

Cerrahi sonrası patoloji sonucu oligodendrogliom olarak raporlanan 40 yaşında erkek hastanın kitle lojuna fraksiyon başına 2 Gy'den toplam 54 Gy radyoterapi uygulandı. Tanı sonrası 43. ayda nüks saptanan hastaya PCV kemoterapisi uygulandı. Kemoterapi altında progresyon saptanınca ilk radyoterapi sonrası 46. ayda nüks kitleye fraksiyon başına 6 Gy'den toplam

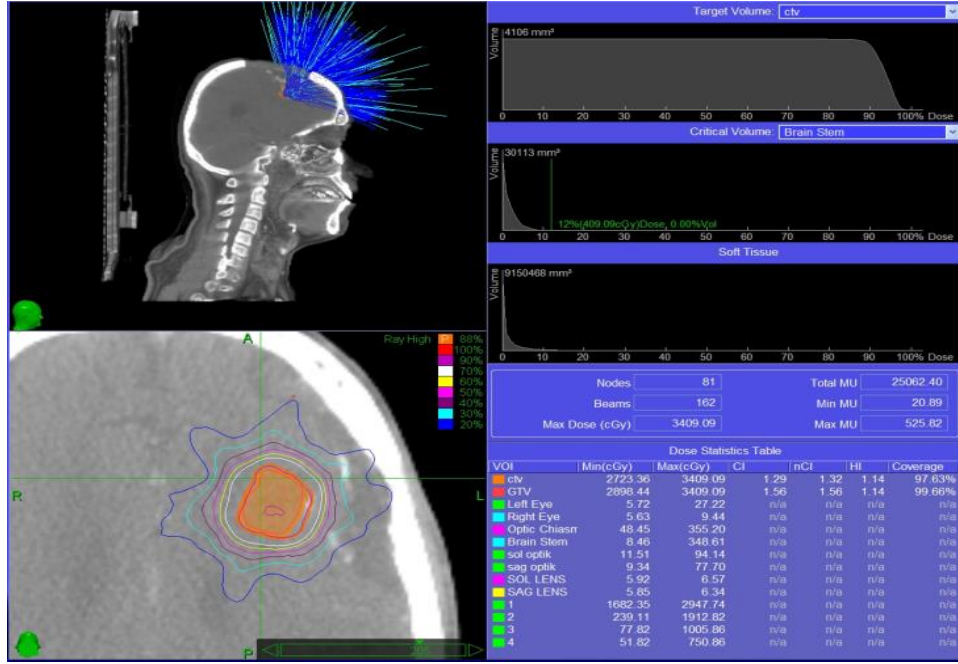
30 Gy fSRC uygulandı. fSRC sonrası 18. ayda primer bölgede progresyon, temporal lobda radyonekrozla uyumlu bulgular saptandı. Hasta 23. ayda alan içi progresyon ve radyonekroz nedeniyle kaybedildi.

### Olgu 13

Cerrahi sonrası patoloji sonucu anaplastik oligodendrogliom olarak raporlanan erkek hastanın kitle lojuna fraksiyon başına 2 Gy'den toplam 60 Gy radyoterapi uygulandı. Hasta eşzamanlı ve adjuvan temozolamid aldı. Primer bölgede alan içi nüks saptanması üzerine ilk radyoterapi sonrası 40. ayda birbirine komşu 2 kitleye fraksiyon başına 6 Gy'den toplam 30 Gy fSRC uygulandı. Hasta eşzamanlı olarak temozolamid aldı. Takip MRG bulgularında progresyon saptanan kitleye reirradiasyon sonrası 4. ayda tekrar fraksiyon başına 6 Gy'den toplam 30 Gy fSRC uygulandı. Hasta ilk fSRC sonrası 33. ayda primer bölgede alan içi progresyon ve radyonekroz nedeniyle kaybedildi. Hastanın fSRC planlama görüntüleri Şekil 5 ve Şekil 6'da gösterilmiştir.



Şekil 5. İlk fSRC planlama görüntüsü (Primer bölgede alan içi birbirine komşu kitleler)



**Şekil 6.** fSRC planlama görüntüsü (Reirradasyon sonrası 4. ayda tekrar fSRC uygulanan alan içi progresif kitle)

#### Olgu 14

Cerrahi sonrası patoloji sonucu anaplastik oligodendrogliom olarak raporlanan 50 yaşındaki erkek hastanın kitle lojuna fraksiyon başına 2 Gy'den toplam 60 Gy radyoterapi uygulandı. Hasta eşzamanlı ve adjuvan temozolamid tedavisi aldı. Primer bölgede nüks saptanınca radyoterapi sonrası 46. ayda fraksiyon başına 6 Gy'den toplam 30 Gy fSRC uygulandı. fSRC sonrası 18. ayda progresyon saptanan hastaya bevasizumab tedavisi başlandı. Hasta 30. ayda radyolojik ve klinik olarak tedaviye iyi yanıtla bulgularla izlenmektedir.

#### Olgu 15

Cerrahi sonrası patoloji sonucu glioblastom olarak raporlanan 58 yaşındaki kadın hastanın kitle lojuna fraksiyon başına 2 Gy'den toplam 60 Gy radyoterapi uygulandı. Hasta eşzamanlı ve adjuvan temozolamid tedavisi aldı. Primer bölgede alan içinde 3 ayı odakta nüks gelişen hastanın

kitlelerine yönelik fraksiyon başına 6 Gy'den toplam 30 Gy fSRC uygulandı. Eşzamanlı bevasizumab uygulanan hastanın 3. ay MRG bulguları progresif hastalıkla uyumlu olarak saptandı. Geniş tedavi alanı nedeniyle bu hastada hastalık kontrolü sağlanamamıştır. fSRC ile ancak geçici palyasyon sağlanabilmiştir. Hasta 5. ayda alan içi progresif hastalık nedeniyle kaybedildi.

### **Olgu 16**

Cerrahi sonrası patoloji sonucu astrositom olarak raporlanan 41 yaşındaki erkek hastanın kitle lojuna fraksiyon başına 1.2 Gy'den günde 2 kez olacak şekilde toplam 72 Gy radyoterapi uygulandı. Uzun dönem izlemde remisyonda izlenen hastaya 16. yılda primer bölgede alan içi nüks gelişmesi üzerine temozolamid tedavisi başlandı. Kemoterapi altında progresyon saptanması üzerine ilk radyoterapi sonrası 232. ayda kitleye fraksiyon başına 6 Gy'den toplam 30 Gy fSRC uygulandı. fSRC sonrası erken dönemde MRG bulguları stabil hastalıkla uyumluyken hasta 12. ayda kaybedildi. Genel durumda ani bozulma olması nedeniyle hasta takip dışına çıkmıştır bu yüzden bu olguda radyonekroz/progresyon ayrımı net yapılamamıştır.

### **Olgu 17**

Cerrahi sonrası patoloji sonucu glioblastom olarak raporlanan 49 yaşındaki erkek hastanın kitle lojuna fraksiyon başına 2 Gy'den toplam 60 Gy radyoterapi uygulandı. Hasta eşzamanlı ve adjuvan temozolamid tedavisi aldı. Primer bölgede alan içi nüks nedeniyle ilk radyoterapi sonrası 25. ayda nüks kitleye fraksiyon başına 6 Gy'den toplam 30 Gy fSRC uygulandı. Eşzamanlı temozolamid tedavisi aldı. Takipte 3. ay MRG bulguları iyi yanıtla uyumluyken 6. ayda alan içi progresyon saptanmıştır. Hasta yoğun bakımda izlenmektedir.



### **Olgu 18**

Cerrahi sonrası patoloji sonucu glioblastom olarak raporlanan 28 yaşındaki kadın hastanın kitle lojuna fraksiyon başına 2 Gy'den toplam 60 Gy radyoterapi uygulandı. Hasta eşzamanlı ve adjuvan temozolamid tedavisi aldı. İzlemde primer bölgede alan içi nüks saptanınca ilk radyoterapi sonrası 23. ayda nüks kitleye fraksiyon başına 6 Gy'den toplam 30 Gy fSRC uygulandı. fSRC sonrası MRG bulguları 3. ayda tedaviye iyi yanıtla, 6. ayda radyonekrozla uyumlu olarak saptandı. Hasta 9. ayda radyonekroz nedeniyle kaybedildi.

### **Olgu 19**

Cerrahi sonrası patoloji sonucu astrositom olarak raporlanan 38 yaşındaki kadın hastanın kitle lojuna fraksiyon başına 2 Gy'den toplam 54 Gy radyoterapi uygulandı. Takipte 4 yıl sorunsuz izlenen hastanın primer bölgede alan içi nüks gelişmesi üzerine tekrar cerrahi uygulandı. Patoloji sonucu glioblastomla uyumlu olarak raporlanan hastaya temozolamid başlandı. Kemoterapi altında progresyon saptanması üzerine ilk radyoterapi sonrası 60.ayda primer bölgede birbirine komşu 2 odak şeklindeki nüks kitlelere fraksiyon başına 6 Gy'den toplam 30 Gy fSRC uygulandı. Hasta eşzamanlı bevasizumab tedavisi aldı. fSRC sonrası MRG bulguları 3. ayda tam yanıtla uyumluyken 6. ayda gliomatozis serebri tablosu gelişti. Hasta 17. ayda yaygın hastalık progresyonu nedeniyle kaybedildi. Bu hastanın MRG ve tedavi planlama görüntüleri Şekil 5.4-5.7'de gösterilmiştir.

### **Olgu 20**

Cerrahi sonrası patoloji sonucu anaplastik astrositom olarak raporlanan 38 yaşındaki kadın hastanın kitle lojuna fraksiyon başına 2 Gy'den toplam 60 Gy radyoterapi uygulandı. Uzun dönem takibinde sorunsuz izlenirken primer bölgede alan içi nüks saptanınca kitleye fraksiyon başına 10

Gy'den toplam 20 Gy fSRC uygulandı. Hasta fSRC sonrası 12. ayda radyolojik ve klinik olarak stabil hastalıkla uyumlu bulgularla izlenmektedir.

### **Olgu 21**

Cerrahi sonrası patoloji sonucu glioblastom olarak raporlanan 40 yaşındaki erkek hastanın kitle lojuna fraksiyon başına 2 Gy'den toplam 60 Gy radyoterapi uygulandı. Hasta eşzamanlı ve adjuvan temozolamid tedavisi aldı. Primer bölgede alan içi nüks gelişmesi üzerine ilk radyoterapi sonrası 17. ayda nüks kitleye fraksiyon başına 6 Gy'den toplam 30 Gy fSRC uygulandı. Hasta eşzamanlı bevasizumab tedavisi aldı. Hasta fSRC sonrası 6. ayda muhtemelen hastalık progresyonu, kemoterapi toksisitesi ve radyonekroz nedeniyle kaybedildi.

### **Olgu 22**

Cerrahi sonrası patoloji sonucu oligoastrocitom olarak raporlanan 35 yaşındaki kadın hastanın kitle lojuna fraksiyon başına 2 Gy'den toplam 54 Gy radyoterapi uygulandı. Takipte 23. ayda primer bölgede alan içi nüks saptanması üzerine cerrahi uygulandı. Cerrahi sonrası patoloji sonucu glioblastomla uyumlu olarak raporlanan hastaya temozolamid tedavisi başlandı. Kemoterapi altında da progresyon saptanınca ilk radyoterapi sonrası 33. ayda nüks kitleye fraksiyon başına 6 Gy'den toplam 30 Gy fSRC uygulandı. Hasta eşzamanlı bevasizumab tedavisi aldı. Takip MRG bulguları 3. ayda tam yanıtla uyumluyken 6. ayda alan dışı progresyon gelişmiştir. Hasta fSRC sonrası 9. ayda alan dışı yaygın leptomeningeal metastaz nedeniyle kaybedilmiştir.

### **Olgu 23**

Cerrahi sonrası patoloji sonucu anaplastik astrocitom olarak raporlanan 35 yaşındaki erkek hastanın kitle lojuna fraksiyon başına 2

Gy'den toplam 60 Gy radyoterapi uygulandı. Hasta eşzamanlı ve adjuvan temozolamid tedavisi aldı. Primer bölgede alan içi nüks gelişmesi üzerine tekrar cerrahi rezeksiyon uygulandı. Takipte progresyon saptanınca ilk radyoterapi sonrası 28. ayda kitleye fraksiyon başına 6 Gy'den toplam 30 Gy fSRC uygulandı. Hastanın 4. ay MRG bulguları radyonekrozla uyumludur. fSRC uygulanan tümör hacminin büyük (100 ml) olması nedeniyle hasta 14. ayda radyonekroz nedeniyle kaybedilmiştir.

#### **Olgu 24**

Cerrahi sonrası patoloji sonucu glioblastom olarak raporlanan 44 yaşındaki kadın hastanın kitle lojuna fraksiyon başına 2 Gy'den toplam 60 Gy radyoterapi uygulandı. Hasta eşzamanlı ve adjuvan temozolamid tedavisi aldı. Takipte primer bölgede alan içi nüks saptanması üzerine ilk radyoterapi sonrası 20. ayda fraksiyon başına 6 Gy'den toplam 30 Gy fSRC uygulandı. Hasta eşzamanlı temozolamid tedavisi aldı. Hastanın MRG sonuçları 3. ayda progresyon, 6. ayda psödoprogresyon, 9. ayda regresyon olarak raporlanmıştır. Hasta 20. ayda alan içi ve dışı progresif hastalık nedeniyle kaybedildi.

#### **Olgu 25**

Cerrahi sonrası patoloji sonucu glioblastom olarak raporlanan 54 yaşındaki erkek hastanın kitle lojuna fraksiyon başına 2 Gy'den toplam 60 Gy radyoterapi ile eşzamanlı temozolamid tedavisi uygulandı. Takipte primer bölgede alan içi nüks saptanması üzerine ilk radyoterapi sonrası 17. ayda nüks kitleye fraksiyon başına 6 Gy'den toplam 30 Gy fSRC uygulandı. Hasta eşzamanlı bevasizumab tedavisi aldı. fSRC sonrası 6. ayda tedaviye iyi yanıtla uyumlu olarak izlenmektedir.

**Olgu 26**

Cerrahi sonrası patoloji sonucu glioblastom olarak raporlanan 70 yaşındaki erkek hastanın kitle lojuna fraksiyon başına 2 Gy'den toplam 60 Gy radyoterapi uygulandı. Hasta eşzamanlı ve adjuvan temozolamid tedavisi aldı. Primer bölgede alan içi nüks gelişince ilk radyoterapi sonrası 11. ayda nüks kitleye fraksiyon başına 6 Gy'den toplam 30 Gy fSRC uygulandı. Eşzamanlı bevasizumab uygulandı. Hasta fSRC sonrası 6. ayda radyonekroz nedeniyle kaybedildi.

**Olgu 27**

Cerrahi sonrası patoloji sonucu anaplastik astrositom olarak raporlanan 52 yaşındaki kadın hastanın kitle lojuna fraksiyon başına 2 Gy'den toplam 60 Gy radyoterapi uygulandı. Hasta eşzamanlı temozolamid tedavisi aldı. Takipte primer bölgede alan içi nüks gelişmesi üzerine ilk radyoterapi sonrası 13. ayda fraksiyon başına 6 Gy'den toplam 30 Gy fSRC uygulandı. Hasta 8. ayda stabil bulgularla takip edilmektedir.

**Olgu 28**

Cerrahi sonrası patoloji sonucu anaplastik astrositom olarak raporlanan 31 yaşındaki erkek hastanın kitle lojuna fraksiyon başına 2 Gy'den toplam 60 Gy radyoterapi uygulandı. Hasta eşzamanlı temozolamid tedavisi aldı. Takipte primer bölgede alan içi nüks saptanması üzerine ilk radyoterapi sonrası 12. ayda nüks kitleye fraksiyon başına 6 Gy'den toplam 30 Gy fSRC uygulandı. Hasta fSRC sonrası 36. ay takibinde radyolojik olarak progresyon bulgularıyla izlenmektedir.

**Olgu 29**

Cerrahi sonrası patoloji sonucu anaplastik astrositom olarak raporlanan 28 yaşındaki kadın hastanın kitle lojuna fraksiyon başına 2 Gy'den toplam 60 Gy radyoterapi uygulandı. Hasta adjuvan temozolamid tedavisi aldı. Primer bölgede alan kenarında düşük doz bölgesinde nüks gelişince ilk radyoterapi sonrası 7.ayda kitleye fraksiyon başına 8 Gy'den toplam 24 Gy fSRC uygulandı. Hasta eşzamanlı bevasizumab tedavisi aldı. Hasta fSRC sonrası 6. ayda radyolojik ve klinik stabil bulgularla izlenmektedir.

**Olgu 30**

Cerrahi sonrası patoloji sonucu anaplastik astrositom olarak raporlanan 32 yaşındaki erkek hastanın kitle lojuna fraksiyon başına 2 Gy'den toplam 60 Gy radyoterapi uygulandı. Hasta eşzamanlı ve adjuvan temozolamid tedavisi aldı. Primer bölgede alan içi nüks gelişince ilk radyoterapi sonrası 40. ayda kitleye fraksiyon başına 8 Gy'den toplam 40 Gy fSRC uygulandı. Hasta eşzamanlı temozolamid tedavisi aldı. Hasta fSRC sonrası 13. ayda primer bölgede alan içi progresif hastalık nedeniyle kaybedildi.

**Olgu 31**

Cerrahi sonrası patoloji sonucu anaplastik oligodendrogliom olarak raporlanan 51 yaşındaki erkek hastanın kitle lojuna fraksiyon başına 2 Gy'den toplam 60 Gy radyoterapi uygulandı. Hasta eşzamanlı temozolamid tedavisi aldı. Primer bölgede alan içi nüks gelişince ilk radyoterapi sonrası 27. ayda kitleye fraksiyon başına 6 Gy'den toplam 30 Gy fSRC uygulandı. Hasta fSRC sonrası 25. ayda klinik ve radyolojik olarak tedaviye iyi yanıtla uyumlu bulgularla izlenmektedir.