

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

**GLİOBLASTOM HASTALARINDA TEDAVİ
SONUÇLARIMIZIN VE PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. NİYAZİ VOLKAN DEMİRCAN**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. ÖZGE PETEK ERPOLAT**

**ANKARA
TEMMUZ 2020**

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|----|
| 1- GİRİŞ | 1 |
| 2-GENEL BİLGİLER | 2 |
| 2.1 Sağkalım..... | 2 |
| 2.2 Prognostik Faktörler | 3 |
| 2.3 Nüks Paternleri ve Konturlama Kılavuzları | 8 |
| 2.4 Kurtarma Tedavileri | 12 |
| 2.5 Güncel Tedaviler | 17 |
| 3-GEREÇ ve YÖNTEM..... | 20 |
| 3.1 Hasta Seçimi..... | 20 |
| 3.2 Değerlendirme Kriterleri | 21 |
| 3.3 Radyoterapi Planlama | 23 |
| 3.4 Kemoterapi ve Steroid Dozları..... | 26 |
| 3.5 İstatistiksel Analiz..... | 26 |
| 4-BULGULAR | 27 |
| 4.1 Hasta Özellikleri | 27 |
| 4.2 Genel Sağkalım Analizleri | 31 |
| 4.3 Progresyonsuz Sağkalım Analizleri | 38 |
| 4.4 Prognostik Faktörlerin Değerlendirilmesi | 44 |
| 4.5 Lenfopeni Değerlendirmesi | 48 |
| 4.5.1 Radyoterapi Rejim-Lenfopeni İlişkisi | 49 |
| 4.5.2 Radyoterapi Rejim-PTV İlişkisi | 50 |
| 4.5.3 Doz Hacim Yüzdeleri-Lenfopeni İlişkisi | 50 |
| 4.5.4 Lenfopeni-Steroid İlişkisi | 51 |
| 4.6 Nüks veya Progres Oranları, Kurtarma Tedavileri ve Nüks/Progresyondan Sonra Sağkalım Sonuçları | 52 |
| 4.7 Yan Etkiler..... | 56 |
| 5- TARTIŞMA..... | 57 |
| 6- SONUÇLAR..... | 66 |
| 8- ÖZET..... | 91 |
| 9- SUMMARY..... | 92 |
| 10- ÖZGEÇMİŞ..... | 94 |

1- GİRİŞ

Glioblastom (GB), erişkinlerde en sık görülen yüksek dereceli santral sinir sistemi tümörüdür. Görülme sıklığı 2-4/100.000 kişidir (1). Tedavide cerrahi rezeksiyon sonrası radyoterapi (RT) ile eşzamanlı ve adjuvan kemoterapi (KT) uygulanması standarttır. Agresif tedaviye rağmen hastaların prognozu oldukça kötüdür ve sağkalım oranları düşüktür.

GB hastalarında progresyonsuz sağkalımı (*progresyon free survival*, PFS) ve genel sağkalımı (*overall survival*, OS) etkileyen birçok prognostik faktör tanımlanmıştır. Hastanın yaşı ve performansı, tümörün lokalizasyonu, cerrahi rezeksiyon genişliği, RT ve KT uygulanıp uygulanmaması, adjuvant RT zamanlaması, MGMT (O6-metilguanin DNA metiltransferaz) metilasyon durumu ve IDH-1 mutasyonu bunlardan bazılarıdır (2,3,4).

Günümüzde bu faktörlere ek olarak, tedavi sırasında gözlenen lenfopeninin PFS ve OS ile ilişkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur. Tedaviye bağlı lenfopeninin RT, KT ve steroid ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (5). Ayrıca, RT alan genişliğinin lenfopeni derecesi ile ilişkili olduğu ve bunun OS süresi üzerine etkili olabileceği bildirilmiştir (6).

Son yıllarda cerrahi sonrası RT başlama zamanının prognostik önemi yeniden irdelenmeye başlanmıştır (7). Geniş hasta grupları ile yapılmış

retrospektif çalışmalarda cerrahi sonrası optimal RT zamanlaması 4-6 hafta arası olarak bildirilmiştir (7). Ancak, güncel veriler ışığında optimal RT zamanlaması halen tartışmalıdır.

GB hastalarında hemen her zaman rekürrens izlenmektedir (8). Ancak, rekürrens sonrası tedavide nasıl bir yol izleneceği konusunda henüz ortak bir görüş oluşmamıştır. Bunun nedeni, reirradiyasyon, ikinci seri cerrahi ve sistemik tedavilerin tek başına veya bir arada kullanılmasının karşılaştırıldığı çalışma sonuçlarının çelişkili olmasıdır.

Bu bilgiler doğrultusunda, kliniğimizde son on yılda güncel yöntemler ile tedavi edilen GB hastalarının verilerini toplayarak PFS ve OS sürelerinin değerlendirilmesi, tedavi sonuçlarını etkileyen prognostik faktörlerin incelenmesi ve sonuçlarımızın literatür eşliğinde yorumlanması amaçlanmıştır.

2-GENEL BİLGİLER

2.1 Sağkalım

GB, primer intrakraniyal tümörlerin %15-20'sini oluşturmaktadır (9). Histolojik olarak yüksek selüler polimorfizm, mitotik aktivite, mikrovasküler proliferasyon ve nekroz ile karakterizedir. Histolojik özelliklerinden anlaşılacağı üzere agresif seyirli bir tümör olması nedeniyle sağkalım oranları çok düşüktür.

1990'lı yıllarda yapılan çalışmalarda, 2 yılın üzerindeki OS oranı %2,2, 5 yıllık OS oranı ise < %10 olarak raporlanmıştır (10,11). Toplum bazlı çalışmalarda ise ortalama OS süresi 2000-2003 yılları arasında 8,1 ay, 2005-2008 yılları arasında 9,7 ay olarak bildirilmiştir (12). Stupp ve arkadaşlarının RT ile eş zamanlı ve adjuvan temozolamid (TMZ) kullanımının ortalama OS süresini 14,6 aya kadar uzadığını göstermesi sonrasında bu tedavi rejimi standart hale gelmiştir (13). Sonraki yıllarda rekürrent hastalıkta belirgin fayda gösteren bevacizumab (BEV), TMZ ile birlikte standart tedavi için de denenmiş ancak beklenen OS katkısı görülmemiştir (14). Günümüzde TMZ'ye ek olarak farklı kemoterapötik ajanların da kullanılmaya başlanmasına, cerrahi ve RT tekniklerindeki büyük gelişmelere rağmen ortalama OS süresi, 12-19 ay arasında rapor edilmektedir (15).

PFS süresi ortalama 7 aydır (13,16). Ancak progresyondan eksitusa kadar geçen ortalama süre 4,5 ay civarında bildirilmektedir (16). Bu nedenle hastaların ikinci seri tedavilerden belirgin fayda sağlayabileceği düşünülmektedir (17).

2.2 Prognostik Faktörler

OS ve PFS sürelerinden de anlaşılacağı üzere bu konudaki yoğun çalışmalara rağmen hastalığın prognozu genel olarak kötüdür. Ancak, hastalar arasında OS açısından belirgin farklar olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle GB

hastalarını kendi aralarında sınıflamak ve en önemli prognostik faktörleri belirlemek amacıyla çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların sonucunda, yaş, performans skoru, MGMT durumu ve cerrahi rezeksiyonun genişliği GB'nin seyirindeki en belirleyici faktörler olarak öne çıkmıştır (18). Bunların arasından MGMT, Hegi ve arkadaşlarının çalışmasında (18 ayda MGMT metilasyonu olanlarda OS %62, olmayan grupta OS %8, p=0.002) OS için bağımsız bir prognostik olarak raporlanmıştır (19). Son yıllarda, bu faktörlere ek olarak, Krebs siklusunda önemli bir enzim olan izositrat dehidrogenaz (IDH1) mutasyonunun da GB hastalarının yaklaşık olarak %12'sinde bulunduğu ve iyi prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (20).

Cerrahi rezeksiyon, hastaları tümör yükünden kurtarmak, hastaların bası veya ödeme bağlı semptomlarını iyileştirmek, sitoredüksiyon gibi amaçlarla genel durumu elverişli olan tüm hastalara önerilmektedir. İdeal olan, görülebilen tümörün tamamen çıkarılmasıdır. Ancak, tümörün yerleşimi (cerrahi tekniklerle erişilmesi güç bölgelerde olması veya kritik organlara ve nöromotor kortekse yakın olması) nedeniyle her hastada total eksizyon yapılamamaktadır. Cerrahi rezeksiyon genişliği ile PFS ve OS süresinin doğru orantılı olduğu raporlanmıştır (21-26) (Tablo-1).

Tablo-1

Cerrahi rezeksiyon genişlikleri ile OS ilişkisi

| Yayın | Hasta Sayısı | Rezeksiyon Genişliği (%) | Ortanca OS |
|-----------------|--------------|--------------------------|------------|
| Keleş ve ark. | 107 | 100 | 23,3 ay |
| | | 75-99 | 22,1 ay |
| | | 50-74 | 15,7 ay |
| | | 25-49 | 14,1 ay |
| | | <25 | 8 ay |
| Lacroix ve ark. | 416 | >98 | 13 ay |
| | | <98 | 8,8 ay |
| Pope ve ark. | 110 | 100 | 22,1 ay |
| | | 90-99 | 17,1 ay |
| | | 20-89 | 11,1 ay |
| | | <20 | 7,4 ay |

RTOG tarafından ilk olarak 1993 yılında gliomlarda OS tahmini amacıyla oluşturulmuş olan recursive partitioning analysis (RPA) nomogramında ana faktörler yaş, histoloji, performans skoru, mental durum ve cerrahi rezeksiyon genişliği olarak belirlenmiştir (27). Daha sonra RPA nomogramı güncellenerek cinsiyet, ırk, eğitim durumu, nörolojik semptom ve bulgular, tümör çapı ve lokalizasyonu, kronik hastalıklar, tümör lateralizasyonu ve hemoglobin seviyesi gibi birçok parametre de eklenmiştir (28). Son yıllarda moleküler biyolojideki gelişmelere paralel olarak testin genetik analizlerle (c-Met protein, MGMT) de desteklenmesi için çalışmalar yapılmaktadır (29).

GB’de, yaygın olarak kullanılan RPA sınıflamasının gruplarına göre OS tahminleri Tablo-2’de gösterilmiştir (30).

Tablo-2

RPA risk sınıflamasına göre sağkalımlar

| Glioblastom için RPA sınıfları | Tanımlama | Ortanca OS | 2-yıllık OS oranı | 5-yıllık OS oranı |
|--------------------------------|---|------------|-------------------|-------------------|
| III | <50 yaş, WHO PS 0 | 18,7 ay | %40,5 | %28 |
| IV | <50 yaş, WHO PS 1-2 veya ≥50 yaş, tam veya parsiyel cerrahi, MMSE ≥27 | 16,3 ay | %29,1 | %8,9 |
| V | ≥50 yaş, sadece biyopsi, MMSE<27 | 10,7 ay | %18,2 | %3,4 |

WHO: World Health Organization, PS: Performans Skoru, MMSE: Mini-mental test, RPA: Recursive partitioning analysis

Son yıllarda RPA sınıflamasında yer alan prognostik faktörlere ek olarak steroid kullanımının ve lenfopeninin de OS ile ilişkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur. Steroidler, cerrahiye, KRT’ ye veya tümörün kendisine bağlı olarak oluşan vazojenik ödemi azaltmak amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Geniş bir yan etki profiline sahip bu ilaçların tedavi etkinliğinde azalmaya neden olup olmadığı araştırılmıştır. Öncelikle steroidlerin sitokin kaskadları üzerindeki baskılayıcı etkileri ile tedavilerin sitotoksik

etkinliğini azaltabileceği değerlendirilmiştir (31). Ancak, sonrasında lenfopeninin daha belirleyici olduğu anlaşılmıştır. Bu doğrultuda yapılan çalışmalarda steroid dozları sınıflandırılarak yapılan analizlerde steroid dozunun lenfopeni ile ilişkili olduğu ve OS üzerinde negatif etkisinin olduğu bildirilmiştir (32, 33, 34).

Lenfopeninin OS'yi etkileyen bağımsız bir risk faktörü olduğunun yapılan çalışmalarda (35, 36) gösterilmesinden sonra tedavi sırasında lenfopeniye neden olabilecek faktörler araştırılmaya başlanmıştır ve RT'nin önemli faktörlerden biri olabileceği ortaya konmuştur. Byun ve arkadaşlarının çalışmasında YART (yoğunluk ayarlıklı RT) tekniğinin ve düşük PTV (*planning target volume, planlanan tedavi hacmi*) hacimlerinin lenfopeni insidansını düşürdüğü gösterilmiştir (37). Rudra ve arkadaşlarının çalışmasında ise sınırlı alan RT uygulamasının lenfopeni sıklığını azalttığı; OS ve PFS'yi olumsuz etkilemediği bildirilmiştir. Ayrıca, lenfopeni oluşumu için V25 Gy (25 Gy doz alan hacim) hacminin eşik değer olarak kullanılabilmesi belirtilmiştir (38).

Cerrahi sonrasında RT başlangıcına kadar geçen sürenin de hastalığın prognozunda etkili olduğu bilinmektedir. Ancak, bu konuda yayınlanan makalelerde birbiriyle çelişen sonuçlar bulunmuştur. Bu çalışmalardaki örneklem boyutlarının farklılığı ve tedavi yöntemlerinin standart olmaması bu durumun temel nedenidir. İlk başlarda GB'nin agresif ve hızlı büyüyen yapısı nedeniyle cerrahi sonrası RT başlamayı ertelemek hem hastalar hem de

klinsiyenler açısından tedirginlik oluşturmaktaydı. Ancak, RT'ye doku iyileşmesini beklemeden başlamak postoperatif hipoksiye bağlı olarak radyoduyarlılığı azaltmaktadır. Ayrıca, erken dönemde mikrovasküler hasarı arttırarak doku iyileşmesini geciktirmekte, bu da hastanın genel durumunda bozulmaya yol açmaktadır (39). Deneysel çalışmalarda, cerrahi sonrası yara iyileşmesi tamamlanmadan (3 haftadan kısa sürede) RT başlanması halinde beyindeki doku hasarının artabileceği ve sağkalım üzerinde negatif etki gösterebileceği raporlanmıştır (39). Diğer bir görüş ise GB'un ortalama tümör duplikasyon zamanının 24 gün olması nedeniyle adjuvant RT'nin başlanmasına kadar geçen sürenin uzaması (4 haftadan sonra) durumunda OS süresinin kısaldığıdır (40). RT'nin cerrahi sonrası 48 günden fazla gecikmesinin, tümör repopulasyonuna bağlı olarak OS süresinde belirgin azalmaya yol açabileceği saptanmıştır (41). Bu bilgilerle uyumlu olarak, Blumenthal ve arkadaşlarının yaptığı RTOG çalışmasında optimal RT zamanlaması cerrahi sonrası 4-6 hafta arası olarak belirtilmiştir (42).

2.3 Nüks Paternleri ve Konturlama Kılavuzları

GB'de nüks görülmesi kaçınılmazdır (43). Nükslerin birçoğu 6-9 ay arasında gelişmektedir. KRT'ye dirençli progenitör kök hücreler nüks gelişmesine neden olmaktadır (44,45). GB'de, nüks hastalık nedeniyle eksitus olan hastalarda yapılan postmortem topografik çalışmalarda, nükslerin 80-85%'lik kısmının RT alanı içerisinde kaldığı gösterilmiştir (46). Ayrıca,

nükslerin 80%'lik kısmının kontrast tutan lezyondan 2 cm'lik marj içerisinde kaldığı radyolojik olarak saptanmıştır (47). Böylece, GB'nin sadece fokal bir tümör olmadığı ve çevre beyin parankimine de infiltre olabildiği anlaşılmıştır. Buna göre, GB hastalarında RT alanının konturlama stratejisi oluşturulmuştur. Konturlama için RTOG (*Radiation Therapy Oncology Group*) ve EORTC (*European Organization of Research and Treatment of Cancer*) gruplarının farklı önerileri bulunmaktadır. RTOG grubu konturlamada peritümöral ödem alanının içerisinde histolojik olarak tümör varlığının gösterildiği çalışmaları (46,48) göz önünde bulundurarak ödem alanını da RT alanı içerisine dahil etmektedir. EORTC grubu ise, nükslerin kontrast tutan lezyona yakınlığını ön plana alarak ödem alanının bir kısmını RT alanı dışarısında bırakmaktadır. Konturlama kriterleri, doz ve iki protokol arasındaki farklılıklar ayrıntılı olarak Tablo-3'te gösterilmiştir

Tablo-3

RTOG ve EORTC kılavuzlarına göre konturlama önerileri

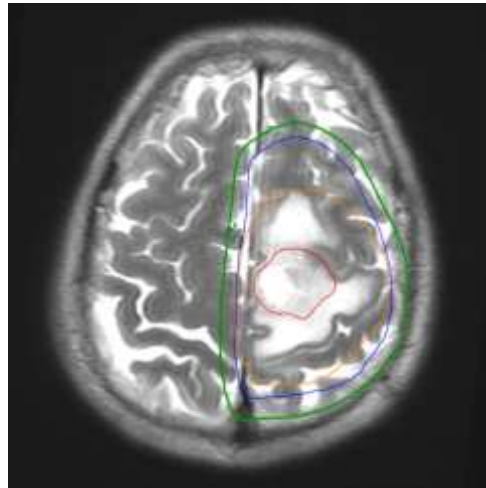
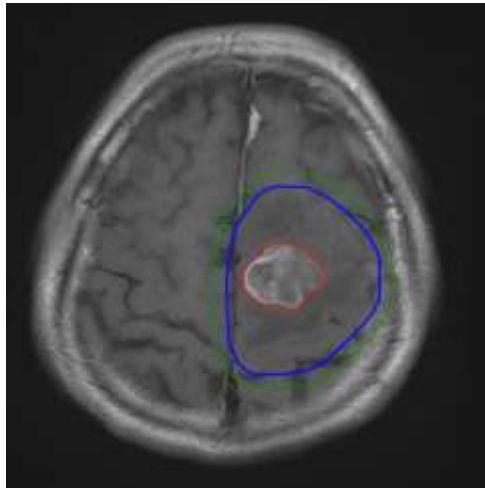
| EORTC tedavi hacimleri | RTOG tedavi hacimleri |
|--|---|
| Faz 1 (30 fraksiyonda 60 Gy) GTV= Cerrahi rezeksiyon kavitesi + kontrast tutan alanlar + rezidü tümör (kontrastlı T1 MR) | Faz 1 (23 fraksiyonda 46 Gy) GTV1= Cerrahi sonrası rezeksiyon kavitesi + kontrast tutan alanlar + |

| | |
|---|---|
| <p>CTV= GTV + 2 cm</p> <p>PTV= CTV + 3-5 mm</p> | <p>rezidü tümör (kontrastlı T1 MR) + ödem alanı (T2 veya FLAIR MR)</p> <p>CTV1= GTV1 + 2 cm (Çevresel ödem alanı yoksa kontrast tutan lezyon + 2.5 cm)</p> <p>PTV1= CTV1 + 3-5 mm</p> <p>Faz 2 (7 fraksiyonda 14 Gy)</p> <p>GTV2= Cerrahi rezeksiyon kavitesi + rezidü tümör kontrast tutan alanlar (kontrastlı T1 MR)</p> <p>CTV2= GTV2 + 2 cm</p> <p>PTV2= CTV2 + 3-5 mm</p> |
|---|---|

GTV: Gross total volume, CTV: Clinical target volume, PTV: Planning target volume

Resim-1

EORTC ve RTOG kılavuzlarına göre konturlanmış hasta örnekleri



Soldaki resim EORTC kılavuzuna göre, sağdaki resim RTOG kılavuzuna göre konturlanmış hastalardan örnektir. Sol taraf için: Kırmızı: GTV (gross target volume), Mavi: CTV (clinical target volume) 60 Gy (GTV+2 cm), Yeşil: PTV (planning target volume) (CTV60 Gy+0.5 cm). Sağ taraf için: Kırmızı: GTV, Turuncu: CTV 60 Gy (GTV+2 cm), Mavi: CTV 40 Gy (ödem alanı+2 cm), Yeşil: PTV (CTV 40 Gy+ 0.5 cm). Her iki taraftaki resimde de CTV hacimleri, anatomik bariyer olması nedeniyle falks serebriden 5 mm mesafede tıraşlanmıştır.

EORTC ve RTOG kılavuzlarına göre RT alan hastaların sonuçlarını karşılaştıran randomize çalışma bulunmamaktadır. Ancak, her iki yönetime de izin verilen CENTRIC ve RTOG 0525 çalışmalarında iki yöntem arasında PFS ve OS açısından farklılık görülmemiştir (49,50). Bunun yanında, Chang ve arkadaşlarının retrospektif çalışmasında, peritümöral ödem alanını RT alanına dahil etmenin nüks paternlerini değiştirmede gösterilmiştir. Geniş alan ışınlamanın doz alan normal beyin dokusu miktarını arttırdığına dikkat çekilmiştir (51).

EORTC veya RTOG kılavuzuna göre konturlanan hastalarda anatomik yapılar ve kritik organlar göz önünde bulundurulmaktadır. Hastalığın ilerlemesi açısından bariyer görevi gören yapılara ve doz sınırlaması gerektiren kritik organlara göre CTV hacimlerinin modifiye edilmesi tavsiye edilmektedir. PTV hacimlerinin değiştirilmesi önerilmemektedir. Ancak, PTV hacmi, planlama sırasında istenilen doz değerlerinin elde edilemediği durumlarda kritik organ hacimlerinin dışarısında bırakılabilmektedir (52).

2.4 Kurtarma Tedavileri

Nüks gerçekleşmesinin beklendiği bu süre içerisinde eş zamanlı KRT ve adjuvant TMZ kullanımına bağlı olarak psödoprogresyon görülme olasılığı literatürde %9-30 aralığında raporlanmıştır (53,54). Radyonekroz, MR görüntülemeye kontrast tutarak psödoprogresyon olarak görülebilmekte ve nüks ile karışabilmektedir. Bu durumda, MR perfüzyon, MR spektroskopi ayırıcı tanıda yardımcı olmaktadır (55,56). Ayrıca, son zamanlarda PET/MR da nüks-psödoprogresyon ayırımında kullanılabilir (57). Bunun yanısıra, glial tümörlerin radyolojik yanıt değerlendirilmesi amacıyla geliştirilmiş olan McDonald ve RANO kriterleri de progrese hastalığı saptamada yaygın olarak kullanılmaktadır (58,59).

Rekürrent GB tanısı doğrulandıktan sonra ikinci seri tedavi için izlenecek yolun belirlenmesi gerekmektedir. Bu konuda ortak bir görüş birliği yoktur. Bu nedenle ikinci seri cerrahi, RT, KT ve bu tedavi modalitelerinin kombinasyonları hasta özelinde klinisyenlerin tercihine göre uygulanmaktadır.

İkinci seri cerrahinin, OS üzerine etkisini inceleyen çalışmaların sonuçları çelişkilidir (60, 61, 62, 63). Ancak, 21 çalışmayı içeren 8.630 hasta sayılı Zhao ve arkadaşlarının meta-analizinde ikinci seri cerrahinin hastalara OS avantajı sağlayabileceği gösterilmekle beraber, cerrahi zamanlamasının ve uygun hasta seçiminin önemi vurgulanmıştır (64). Erken yaş, preoperatif

KPS>80 olması, tümör çapının <4 cm olması ve kritik yapılardan uzak tümör yerleşimi reoperasyon tercihi için önemli kriterlerdir (65, 66).

RT, ikinci seri tedavide tek başına ya da diğer tedavi yöntemleri ile birlikte kullanılabilir. RT, farklı tekniklerle ve farklı fraksiyon şemaları kullanarak uygulanabilir. Tümörün yerleşim yeri, kritik organlara yakınlığı, tümörün hacmi, hastanın yaşı ve performans skoru gibi faktörler hastanın hangi RT tekniği ve hangi fraksiyon şeması ile ışınlanacağına karar verilmesi için göz önünde bulundurulmaktadır.

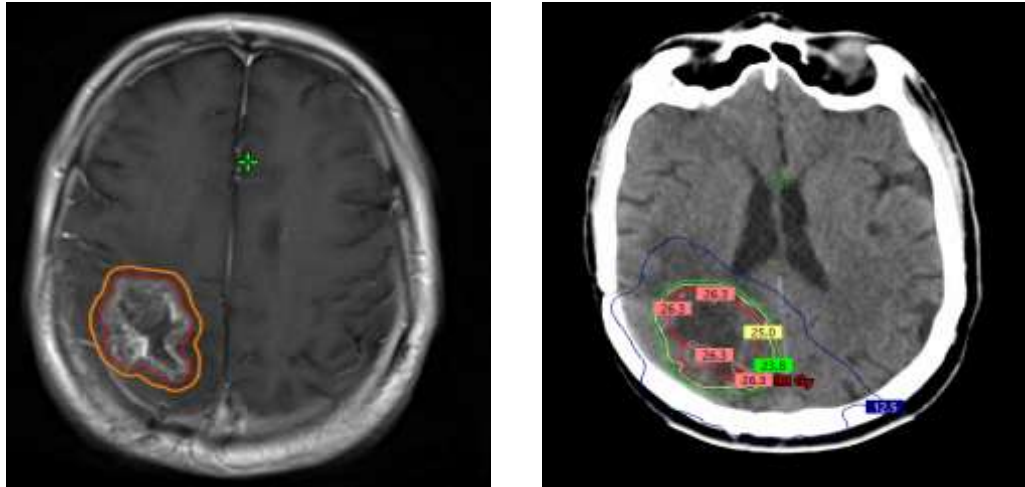
Reirradiyasyon farklı cihazlarda farklı tekniklerle uygulanabilir. Uygulanabilecek teknikler arasında 3B-KRT, yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART), volümetrik ark tedavisi (VMAT), stereotaktik radyocerrahi (SRC) gibi bulunmaktadır. SRC, ablatif dozda RT'nin intrakranial tümörlere tek fraksiyonda verilmesidir. Beş fraksiyon ve altında fraksiyone SRC adını almaktadır.

Speigel ve Wycis'ten sonra Lars Leksell 1949 yılında özel bir çerçeve tasarlamıştır (67). Sonrasında, Lars Leksell stereotaktik çerçeve ile iyonizan radyasyonun eşlenebileceğini ortaya koymuştur. Yapılan çalışmalar sonucunda ilk Gamma-knife cihazı 1967 yılında İsveç'te kurulmuştur. Daha sonra, SRC teknolojisi daha da geliştirilerek Cyberknife, Novalis, Tomoterapi, Trubeam gibi cihazlarla da uygulanabilir hale getirilmiştir. Cyberknife ve gamma-knife dozimetrik olarak benzer özellik göstermektedir. Cyberknife'in gamma-

knife'tan önemli üstünlükleri fraksiyone tedavi kolaylığı, tümör lokasyon kısıtlaması olmaması, daha geniş hacimlerin ışınlanabilmesi ve non-koplanar planlama yapılabilmesidir (68). Cyberknife ile LINAC tabanlı SRC teknolojisi karşılaştırıldığında dozimetrik olarak konformite indeksleri arasında anlamlı farklılık görülmesi de gradient indeksi açısından Cyberknife üstün bulunmuştur (69). Ancak, tedavi süresi açısından LINAC cihazları lehine büyük avantaj mevcuttur (69).

Resim-3

LINAC cihazında SRC kontrolması ve planlaması için örnek



LINAC'ta SRC (stereotaktik radyocerrahi) planlaması için örnek. Sağ tarafta nüks lezyon için kontrolama yapılmış. Kırmızı: GTV, Turuncu: PTV (GTV+3 mm). Sol tarafta ise 5 Gy x 5 fraksiyon için izodoz eğrileri. Kırmızı: GTV, Sarı: %100, Yeşil: %95, Pembe: %105, Mavi: %50

Tümör boyutunun, SRC tekniği için uygun olmadığı veya SRC teknolojisine erişilemediği durumlarda konvansiyonel veya hipofraksiyone rejimler tercih edilebilmektedir. Fraksiyon dozunun 1.8-2 Gy aralığında olduğu

tedaviler konvansiyonel olarak, >2 Gy olduğu tedaviler ise hipofraksiyone olarak adlandırılmaktadır. Reirradiasyon için, standart bir doz fraksiyonasyon şeması bulunmamaktadır. Hastanın eski RT planında almış olduğu kritik organ dozları, ilk RT'den sonra geçen süre, nüks kitlenin yerleşimi ve hacimi ve hastanın performans skoru gibi faktörler göz önünde bulundurularak hasta özelinde klinisyen deneyimi ile karar verilmektedir. YART, VMAT ve 3B-KRT arasında homojenite ve konformite indeksleri açısından bakıldığında belirgin fark bulunmamaktadır (70). Ancak, VMAT kritik organları koruma konusunda diğeri iki teknikten de üstün bulunmuştur. Monitör ünite sayısı açısından ise YART tekniği öne çıkmaktadır. 3B-KRT ise seçili hastalarda küçük doz hacmini en aza indirmek amacıyla kullanılabilir (70).

Literatürde, GB'de reirradiasyon ile ilgili yapılmış çalışmaların sonuçları analiz edildiğinde 2. seri RT'nin hastalık kontrolü ve OS açısından katkı sağladığı gösterilmiştir (71).

SRC ile birlikte BEV uygulanmasının rekürrent GB hastalarında OS'ye (ortanca OS 14,4 ay) katkı sağladığını gösteren retrospektif çalışmalar mevcuttur (72, 73). Bu çalışmalarda doz seçimi tümör boyutuna göre belirlenmektedir. Rezidü tümör ya da kavite boyutu <3 cm olan hastalar için 18-24 Gy tek fraksiyon tercih edilirken, 3-5 cm arası ışınlamalar için sıklıkla 5x5 Gy'lik rejim kullanılmaktadır (74). Daha sonra yayınlanan, prospektif randomize faz 2 bir çalışma olan RTOG 1205'de ise SRC ile eş zamanlı BEV uygulanan hastalarda

PFS'nin (PFS6: %54 vs %29) belirgin şekilde uzadığı buna rağmen bunun OS'ye (10,1 ay vs 9,7 ay) bir katkı sağlamadığı raporlanmıştır (75). Bu çalışmada RT hipofraksiyone olarak, 10 fraksiyonda 35 Gy olacak şekilde uygulanmıştır.

RTOG 0525 çalışmasında ise, kurtarma tedavilerinin (RT, KT veya KRT) OS'yi uzattığı gösterilmiştir. OS süreleri RT, KT ve KRT için sırasıyla 8.2, 10.6 ve 12.2 ay olarak raporlanmış ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (76). Bu çalışma sistemik tedavi kolunda TMZ kullanmamış hastalar olması nedeniyle eleştirilmiştir. Oysaki, literatürdeki diğer çalışmalarda kurtarma tedavisinde RT ile eş zamanlı TMZ kullanımının OS'de anlamlı iyileşme sağladığı gösterilmiştir (77, 78). RT dozu (>41.4 Gy), reoperasyonda GTR'nin sağlanmış olması ve metillenmiş MGMT durumu rekürren tümörlerde eşzamanlı RT+TMZ tedavisinin başarısını arttıran faktörlerdir (79). Literatürde, kurtarma tedavisinde TMZ'nin eş zamanlı kullanılmasının yanında tek başına denendiği yayınlar da mevcuttur. RESCUE, çalışmasında hastalar adjuvant tedavi sırasında nüks ettiği aralığa göre 3 gruba ayrılmıştır. Buna göre, 6 kür adjuvant TMZ sırasında nüks görülenler erken grup, 6 kür TMZ tamamlandıktan sonra fakat adjuvant tedavi bitmeden nüks görülenler genişletilmiş grup, adjuvant tedavi bittikten sonra nüks görülenler ise mücadele grubu olarak adlandırılmıştır. Hastalar, nüksten sonra kurtarma tedavisine TMZ ile devam etmiştir. TMZ'nin devam edilmesinden en çok faydayı mücadele grubu görmüştür. Çalışmada GB grubunda TMZ ile 6 aylık

PFS, %24 olarak raporlanmıştır. Bir yıllık OS süreleri gruplar arasında farklılık göstermekle birlikte ortalama %24 olarak bildirilmiştir (80).

Sistemik tedavide karmustin, lomustin gibi ajanlar da kullanılmaktadır. Ancak, 6 aylık PFS başarılarının %19 olması ve %50'den fazla hastada grad 3 hematolojik toksisite yaratmaları nedeniyle tercih edilmemektedir (81). Bunların haricinde son yıllarda hedefe yönelik ajanlar da ikinci seri tedavide denenmeye başlanmıştır (82).

Rekürrent hastalarda diğer bir tedavi seçeneği BEV/irinotekan kombinasyonudur. Bu kombinasyon ilk olarak 2004 yılında Dr. Stark-Vance tarafından kullanılmıştır (83). Radyolojik olarak iyi yanıtların görülmesi üzerine BEV/irinotekan rejimi, faz 2 çalışmayla değerlendirilmiştir. Buna göre, 6 aylık PFS ve OS (6 aylık) sırasıyla %46 ve %77; tedaviye yanıt oranı %57 olarak raporlanmıştır (84). O dönemde rekürrent GB için denenilen diğer rejimlerde (TMZ, sisplatin, karmustin, prokarbazin) en iyi sonuçlar 6 aylık PFS için %30, tedavi yanıtı için %20 bulunmuştur (85, 86). Bu sonuçlar neticesinde BEV/irinotekan kombinasyonu, rekürrent hastalarda yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.

2.5 Güncel Tedaviler

GB, düşük tümör mutasyonel yükü, az sayıda tümör infiltran T hücresi ve düşük PD-1/PD-L1 ekspresyonu ile immünolojik açıdan sessiz bir tümördür (87). Ayrıca, peritümöral ödem tedavisi için sıklıkla steroid kullanılması, immüsupresif etki göstererek immünoterapötiklerin etkinliğini azaltmaktadır (88). Buna rağmen, PD-1, PD-L1, CTLA-4 gibi immün checkpoint inhibitörleri ile yapılan faz 1 çalışmada, tek başına nivolumab kullanımının rekürrent GB'de kabul edilebilir yan etki profili ile %40 oranında 1 yıllık OS sağladığı gösterilmiştir (89). Bunun üzerine tasarlanan faz 3 Checkmate çalışmasında , rekürrent GB hastalarında BEV ve nivolumab (Ig G4 monoklonal antibody, anti-PD-L1) karşılaştırılmıştır. Ancak, nivolumab lehine OS avantajı (9.8 ay nivolumab, 10 ay BEV) görülmemiştir (90). Bunun dışında, pembrolizumabın (anti-PD-L1) rekürrent GB'de cerrahi ile birlikte neoadjuvant+adjuvant kullanımı ile sadece adjuvant kullanımının karşılaştırıldığı Cloughesy ve arkadaşlarının çalışmasında, neoadjuvant pembrolizumab kolunda diğer kola göre OS avantajı (13,7 aya karşı 7,5 ay) gösterilmiştir (91). İmmünoterapi, diğer kanserler de olduğu gibi GB için de çok güncel bir konudur. Halihazırda, birçok ajanın rekürrent GB hastalarında etkinliğini değerlendiren klinik araştırmalar devam etmektedir. Ancak, şu ana kadar rutin kullanıma giren bir immünoterapötik ajan bulunmamaktadır.

Tumor treating fields (TTF), GB tedavisinde son yıllarda kullanıma girmiş bir tedavi yöntemidir. Alternatif elektrik alan kullanılan bu yöntem, mitoz sırasında tübulin dimerlerinin pozisyonlarını değiştirerek mikrotübüllerin

normal polimerizasyon ve depolimerizasyonuna engel olmaktadır. Bunun sonucunda da mitotik arrest gelişmekte ve hücreler mitotik ölüme gitmektedir (92).

TTF'ye ait ilk klinik faz 3 çalışma 2012 yılında yayımlanmıştır. Çalışmada, rekürrent GB hastalarında uygun olan KT seçeneği ile TTF tedavisi karşılaştırılmıştır. TTF kolunda çok daha az yan etki gözlemiş olsa da, çalışmada OS açısından (OS 6.6 ay TTF, 6 ay KT) TTF lehine anlamlı farklılık gözlenmemiştir (93). Diğer faz 3 çalışmada ise, standart tedavi (maksimum cerrahi sonrası eş zamanlı KRT) sonrasında hastalar adjuvant TMZ ile birlikte TTF uygulanan ve sadece adjuvant TMZ alanlar olmak üzere 2 gruba randomize edilmiştir. Tedaviye TTF eklenen grup hem PFS açısından (7,1 aya karşı 4 ay) hem de OS açısından (20,9 aya karşı 16 ay) istatistiksel anlamlı şekilde daha üstün bulunmuştur (94). Ancak, bu çalışmada standart tedavi sonrası progresyon gelişen, Karnofsky performans skoru <70 olan ve infratentoryal tümör yerleşimi olan hastaların çalışma dışarısında bırakılması sonuçları tartışmalı hale getirmektedir. Yine de, yapılan her iki faz 3 çalışmada da, tedaviyi bıraktıracak herhangi bir yan etki gelişmeden iyi sonuçlar alınması üzerine TTF, FDA onayı almış ve kılavuzlara girmiştir. Ancak, aylık 21.000 dolarlık maliyeti ve günde yaklaşık 18 saat boyunca cihaz takma gerekliliği gibi nedenlerden dolayı yaygın olarak kullanılamamaktadır.

Bu bilgiler ışığında son 10 yılda tedavi görmüş 169 GB hastasının OS ve PFS verilerinin analiz edilmesi ve bunlar üzerinde etkili olan faktörlerin araştırılması amaçlanmaktadır. Lenfopeniyi etkileyen faktörlerin irdelenmesi ve lenfopeninin PFS ve OS ilişkisinin incelenmesi planlanmaktadır. Bunun yanında, RT zamanlamasının tedavi sonuçları ile ilgili olup olmadığı ve ilgili ise hangi hasta gruplarında bunun daha önemli olduğu araştırılacaktır. İlavaten rekürrens hasta grubunda tedavi seçimlerine göre sağkalım sürelerinin nasıl değiştiği analiz edilecektir.

3-GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Hasta Seçimi

2009-2019 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi ve Medicana International Ankara Hastanesi'nde tanı almış ve cerrahi sonrası adjuvant RT ile eşzamanlı KT verilerek tedavi edilmiş, 18 yaşın üzerinde 169 GB hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara ait demografik veriler, performans skorları, RT başı, ortası, sonu ve RT tamamlandıktan bir ay sonra elde edilen laboratuvar sonuçları, cerrahi rezeksiyon genişlikleri ve tarihleri, tümör boyutları ve lokalizasyonları, RT teknikleri ve doz-hacim parametreleri, RT ile eşzamanlı, ardışık ve nükste kullanılan KT protokolleri, steroid kullanımı ve dozları, nüks tarihleri, nüks yerleri, nüks sonrası tedavi

yöntemleri, tedaviler sırasında ortaya çıkan yan etkiler hasta dosyalarından ve hastanelerin elektronik veri tabanından taranarak toplanmıştır. Verileri tam olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Standart yaklaşımından farklı tedavi almış hastalar, 18 yaşın altında hastalar, multisentrik tümörü olan hastalar ve primer tedavi için hipofraksiyone rejim kullanılan hastalar çalışma dışarısında bırakılmıştır. Ayrıca, RT tedavisini tamamlayamamış veya RT sırasında ara verilmiş hastalar çalışmaya alınmamıştır. Çalışmamız için Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 25.04.2020 tarihli toplantıda 298 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

3.2 Değerlendirme Kriterleri

Cerrahi rezeksiyon genişliği GTR (gross total rezeksiyon), STR (subtotal rezeksiyon) ve biyopsi olarak sınıflandırılmıştır. Bu gruplama için cerrahi notlarından ve postoperatif MR görüntülerinden yararlanılmıştır. Buna göre, görülebilir rezidiv kitle (kitlenin > %95'inden fazlası rezeke edilmiş) olmayan hastalar GTR olarak kabul edilmiş (24); sadece stereotaktik biyopsi alınan hastalar biyopsi grubuna dahil edilmiştir. Kalan hastalar ise, STR grubuna alınmıştır. STR grubundaki hastaların çoğunluğunda kitlenin >%50'lik kısmı rezeke edilmiştir

Lenfopeni değerlendirmesi CTCAE versiyon 5.0 kullanılarak yapılmıştır. Buna göre grade 1 lenfopeni için $>800 \times 10^3/x/uL$, grade 2 için 500-

800 10^3 /uL, grade 3 için 200-500 10^3 /uL, grade 4 için <200 10^3 /uL sınır değerler olarak kabul edilmiştir. Grade 3-4 lenfopenisi olan hastalar akut ağır lenfopeni (*acute severe lymphopenia*, ASL) olarak sınıflandırılmıştır. Grade 1 anemi için hemoglobin normal değer-10 g/dL arası, grade 2 anemi için hemoglobin 8-10 g/dL arası baz alınmıştır. Nötropeni için ise grade 1 normal değer-1500 10^3 /uL aralığı, grade 2: 1000-1500 10^3 /uL aralığı, grade 3: 500-1000 10^3 /uL aralığı, grade 4 <500 10^3 /uL olarak kabul edilmiştir.

Nüks/progres değerlendirmesi modifiye RANO kriterlerine göre yapılmıştır. Buna göre bir ay arayla çekilmiş iki MR incelemesine göre de, %25 boyut artışı veya $>$ %40 hacim artışı saptanan hastalar, T2 ve FLAIR kesitlerinde belirgin ödem artışı görülen hastalar ve yeni lezyon saptanan hastalar nüks olarak değerlendirilmiştir. Bulgular MR perfüzyon ve spektroskopi bulguları ile de desteklenmiştir. Modifiye RANO kriterleri Tablo-4'te gösterilmiştir (59).

Buszek ve arkadaşlarının 45.942 hastalık çalışması göz önünde bulundurularak RT zamanlaması için 0-4 hafta, 4-6 hafta ve 6-8 haftalık dilimler kullanılmıştır (7).

Tablo-4

Modifiye RANO kriterleri

| Kriter | CR | PR | SD | PD |
|--------|----|----|----|----|
|--------|----|----|----|----|

| | | | | |
|------------------|---------------|---------------|------------------|---------------|
| T1 C+ | Lezyon yok | ≥ %50 ↓ | <%50 ↓ ve <%25 ↑ | ≥%25 ↑ |
| T2/FLAIR | Stabil veya ↓ | Stabil veya ↓ | Stabil veya ↓ | ↑ |
| Yeni lezyon | Yok | Yok | Yok | Var |
| Steroid | Yok | Stabil veya ↓ | Stabil veya ↓ | Farketmez |
| Klinik durum | Stabil veya ↑ | Stabil veya ↑ | Stabil veya ↑ | ↓ |
| Yanıt kriterleri | Hepsi | Hepsi | Hepsi | Herhangi biri |

CR: Tam yanıt, PR: Parsiyel yanıt, SD: Stabil hastalık, PD: Progresif hastalık, C+: Kontrastlı

Nüks/progres yerleri ise santral, alan içi, marjinal ve alan dışı olarak sınıflandırılmıştır. Nüks tümörün >%95'lik kısmı 60 Gy izodoz çizgisinin içerisinde kaldı ise santral; nüks tümörün %80-95'lik kısmı 60 Gy izodoz çizgisinin içerisinde kaldı ise alan içi; nüks tümörün %20-80'lik kısmı 60 Gy izodoz çizgisinin içerisinde kaldı ise marjinal; nüks tümörün <%20'lik kısmı 60 Gy izodoz çizgisinin içerisinde kaldı ise alan dışı nüks olarak değerlendirilmiştir.

3.3 Radyoterapi Planlama

Tüm RT planlamaları kontrastsız bilgisayarlı tomografi üzerinden Eclipse planlama sisteminde yapılmıştır. Planlama için 3B-KRT ve YART teknikleri kullanılmıştır. Konturlama için EORTC veya RTOG kılavuzu uygulanmıştır. EORTC kılavuzlarına göre RT başlamadan preoperatif ve RT başlamadan 1 hafta öncesine kadar çekilmiş postoperatif MR görüntüleri

planlama sistemine yüklenerek BT görüntüleri ile füzyon (rigid fleksible) yapılmıştır. EORTC kılavuzuna göre GTV konturlanması için tüm hastalarda pre- ve postoperatif T1 kontrastlı MR görüntüleri kullanılmıştır. Kontrast tutan alan ve rezeksiyon kavitesi GTV olarak konturlanmıştır. Daha sonra CTV60 Gy için GTV'ye 2 cm marj verilmiştir. CTV60 hacmi karşı beyin hemisferine uzanmayan tümörler için falks cerebriden, ventriküllerden, tentoryumdan 5 mm ile sınırlandırılmıştır. Kranyumdan dışarı uzanan CTV hacmi kemik yapılarla bitişik olacak şekilde modifiye edilmiştir. Beyin sapı, optik sinir gibi kritik yapılara yakın yerleşimli tümörlerde kritik organlar CTV60 hacminden çıkarılmıştır. Son olarak, 5 mm PTV marjı verilerek tüm hacme 60 Gy doz reçete edilmiştir. PTV hacimlerinin kritik organlara göre küçültülmesi önerilmemekle birlikte, kritik organlar için referans değerlerin sağlanamadığı durumlarda, PTV hacmi de kritik organlarla arasında 1 mm mesafe olacak şekilde sınırlandırılmıştır.

RTOG kılavuzu için ise, iki fazlı tedavi planlanmıştır. T1 kontrastlı MR üzerinden rezidü kitle veya rezeksiyon kavitesi GTV olarak, T2 ve FLAIR MR kesitlerinden ise ödem alanı CTV olarak konturlanmıştır. Sonrasında, CTV'ye 2 cm marj verilerek CTV46 Gy hacmi oluşturulmuştur. GTV+2 cm ise CTV60 Gy olarak tanımlanmıştır. PTV için 5 mm marj eklenmiştir. Hedef hacimler yukarıda bahsedildiği şekilde anatomik sınırlara ve kritik organlara göre modifiye edilmiştir. Tüm planlar için PTV hacminin %95'lik kısmının toplam dozun %95'ini alması sağlanmıştır.

Ayrıca, RT planlama sistemi üzerinden hastalara ait PTV hacimleri, V0.5, V3, V5, V10, V15, V20, V25, V30, V40, V50, V60 Gy değerleri hesaplanarak SPSS dosyasına aktarılmıştır.

Kritik organlar için doz sınırlamaları Tablo-5'teki verilere göre hesaplanmıştır (52). Kritik organlar konturlandıktan sonra 3-5 mm PRV (*planning organ at risk volume*) marjı eklenmiştir.

Tablo-5

Kritik organ doz sınırları

| Kritik Organ | Doz sınırlaması |
|--------------|--|
| Beyinsapı | $D_{\max} \leq 54 \text{ Gy}$ veya $10 \text{ cc} < 59 \text{ Gy}$ |
| Optik kiazma | $D_{\max} < 55 \text{ Gy}$ |
| Kohlea | Tek taraf $D_{\text{ort}} < 45 \text{ Gy}$ |
| Göz –makula | $< 45 \text{ Gy}$ |
| Lens | $< 6 \text{ Gy}$ veya $D_{\max} < 10 \text{ Gy}$ |
| Optik sinir | $D_{\max} < 54-55 \text{ Gy}$ |
| Hipofiz | $D_{\max} < 50 \text{ Gy}$ |

D_{\max} : Maksimum doz, D_{ort} : Ortalama doz

3.4 Kemoterapi ve Steroid Dozları

Tüm hastalara, RT eş zamanlı TMZ, 75 mg/m² dozdan reçete edilmiştir. RT sonrası adjuvant tedavi için ise ilk kür 150 mg/m² dozdan başlanmıştır. Hastanın laboratuvar değerlerine ve ilaç toleransına göre devam eden kürlerde 200 mg/m² doza çıkılmıştır.

RT sırasında steroid, ödeme bağlı klinik bulgular görüldüğünde reçete edilmiştir. Steroid dozu, semptomların şiddetine göre ayarlanmıştır. Buna göre, deksametazon günlük 4, 8, 12, 16 ve 24 mg'lık dozlarda verilmiştir. Deksametazon, hastaların semptomları düzeldiğinde azaltarak kesilmiştir.

3.5 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımlarının normal olup olmadığı, Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler için ortalama \pm standart sapma, normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler için ortanca (minimum- maksimum), kategorik değişkenler için ise frekans (vaka sayısı) ve yüzde kullanıldı. Normal dağılıma sahip iki grup arasındaki karşılaştırmalar için T-testi kullanıldı. Normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U Testi, üç ve daha fazla grup arasındaki farklılık karşılaştırmasında ise Kruskal Wallis Testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler de

Pearson Ki-Kare ve Fischer Exact testi ile belirlendi. Normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon katsayısı ile hesaplandı. Tekrarlı ölçümler için gruplar arası farklılıklar Tekrarlı Ölçümler Karma ANOVA analizi kullanılarak incelendi. Sağkalım eğrileri Kaplan-Meier tahmincisi tarafından oluşturuldu. Gruplar arası farklılık değerlendirilmesinde log rank testi kullanıldı. Tüm olası risk faktörleri tek değişkenli Cox regresyon analizi ile değerlendirildi. Tek değişkenli analizde anlamlı olan değişkenler, çok değişkenli analize dahil edildi. P değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4-BULGULAR

4.1 Hasta Özellikleri

Çalışmamızda, ortalama yaş 55 (18-76 arasında) idi. Hastaların %61'i erkekti, %42'sinde komorbidite vardı ve ortalama Karnofsky Performans Skor (KPS)'ları 85 (60-100) olarak hesaplandı. Ortalama tümör çapı 4 (1.3-9) cm olarak bulundu. Kırk altı (%27) hastada frontal, 61 (%36) hastada pariyetal, 42 (%25) hastada temporal, 20 (%12) hastada oksipital yerleşimli tümör mevcuttu. Cerrahi rezeksiyon 102 (%60) hastada GTR, 52 hastada (%31) STR, 15 (%9) hastada ise biyopsi olarak raporlanmıştı. Hastaların tamamı cerrahi sonrasında 30 fraksiyonda 60 Gy RT aldı. Cerrahiden sonra RT'ye başlama süresi (RT zamanlaması) ortalama 32 gündü. Hastalar RT zamanlaması için 0-4 hafta, 4-6

hafta ve 6-8 hafta olmak üzere üç gruba ayrıldı. Çalışmamızda hastaların %56'sına (n=95) cerrahi sonrası 0-4 hafta arasında, %33'üne (n=56) 4-6 hafta arasında, %11'ine (n=18) ise 6-8 hafta arasında RT başlanmıştır. Hastaların %71'inde YART (%71) %29'unda 3B-KRT (%29) tekniği; 108 (%64) hastada RTOG, 61 (%36) hastada EORTC kılavuzu kullanıldı. Hastaların %79'una (n=133) adjuvant KT (TMZ), %45'ine eşzamanlı kemoradyoterapi (KRT) esnasında steroid (deksametazon) verildi. Adjuvant KT için ortanca kür sayısı 6'ydı. En sık kullanılan deksametazon dozu 8 mg idi. Hastalara ait özellikler Tablo-6 da gösterildi.

Tablo-6

Hasta Özellikleri

| Özellikler | Hasta sayısı ve oranlar (n=169, %) |
|------------|------------------------------------|
| Yaş | Ortalama 54.8 |
| < 50 | 51 (%30) |
| ≥ 50 | 118 (%70) |
| Cinsiyet | |
| Kadın | 66 (%39) |
| Erkek | 103 (%61) |

| | |
|-----------------|---------------|
| Komorbidite | 71 (%42) |
| HT | 43 (%60,5) |
| DM | 25 (%35,5) |
| Diğer | 3 (%4) |
| KPS | Ortalama 85 |
| ≤ 70 | 29 (%17) |
| >70 | 140 (%83) |
| Tümör çapı | Ortalama 4 cm |
| < 4 cm | 70 (%41) |
| ≥ 4 cm | 91 (%54) |
| Bilinmiyor | 8 (%5) |
| Tümör yeri | |
| Frontal | 46 (%27) |
| Pariyetal | 61 (%36) |
| Temporal | 42 (%25) |
| Oksipital | 20 (%12) |
| IDH-1 mutasyonu | |
| Var | 10 (%6) |
| Yok | 36 (%21) |
| Bilinmiyor | 123 (%73) |
| Cerrahi | |
| GTR | 102 (%60) |

| | |
|-------------------|-----------|
| STR | 52 (%31) |
| Biyopsi | 15 (%9) |
| RT tekniği | |
| YART | 120 (%71) |
| 3B-KRT | 49 (%29) |
| RT rejim | |
| RTOG | 108 (%64) |
| EORTC | 61 (%36) |
| RT başlama zamanı | |
| 0-4 hafta | 95 (%56) |
| 4-6 hafta | 56 (%33) |
| 6-8 hafta | 18 (%11) |
| Adjuvant KT | |
| Var | 133 (%79) |
| Yok | 36 (%21) |
| Steroid | |
| Var | 76 (%45) |
| Yok | 93 (%55) |
| Steroid dozları | |
| 4 mg | 3 (%3) |
| 8 mg | 39 (%51) |
| 12 mg | 6 (%8) |

| | |
|--------|----------|
| 16 mg | 22 (%29) |
| ≥24 mg | 7 (%9) |

KPS: Karnosky performans skoru, GTR: Gross total rezeksiyon, STR: Subtotal rezeksiyon, YART: Yoğunluk ayarlıklı radyoterapi, 3B-KRT: 3 boyutlu konformal radyoterapi

4.2 Genel Sağkalım Analizleri

Ortalama 19 (3,27-104,4) ay takip süresi sonunda ortalama OS süresi 20,5±1,2 (18-23) ay, 6, 12, 24, ve 60 aylık OS oranları sırayla %91, %68, %31 ve %2,8 olarak saptandı. OS üzerine etki edebilecek prognostik faktörlerin sağkalım süreleri incelendi. Hasta yaşının, komorbidite varlığının, KPS skorunun, tümör çapının, cerrahi rezeksiyon genişliğinin, tümör yerinin, RT başlama zamanının, ASL varlığının, adjuvant KT almanın, adjuvant KT kür sayısının, KRT esnasında steroid kullanımının ve PTV haciminin OS sürelerini anlamlı olarak değiştirdiği saptandı ve sonuçlar Tablo 7’de özetlendi ve Şekil-1’de gösterildi.

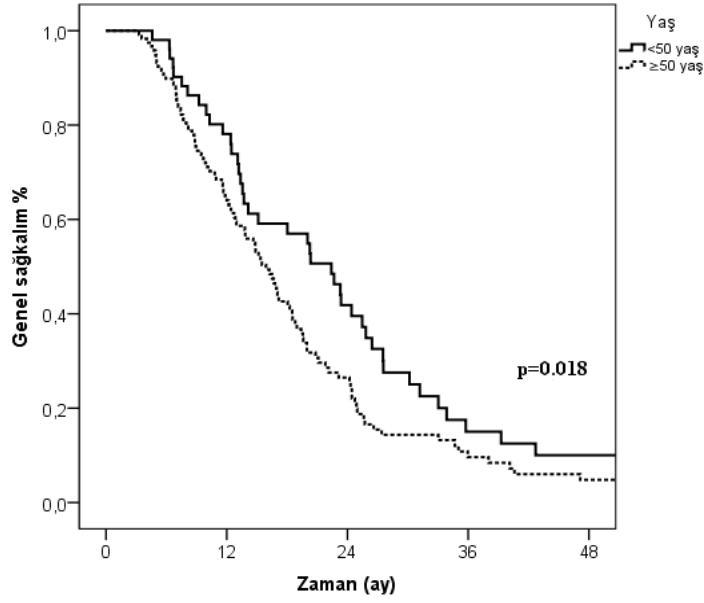
Tablo-7

Risk faktörleri için Kaplan-Meier OS analizi

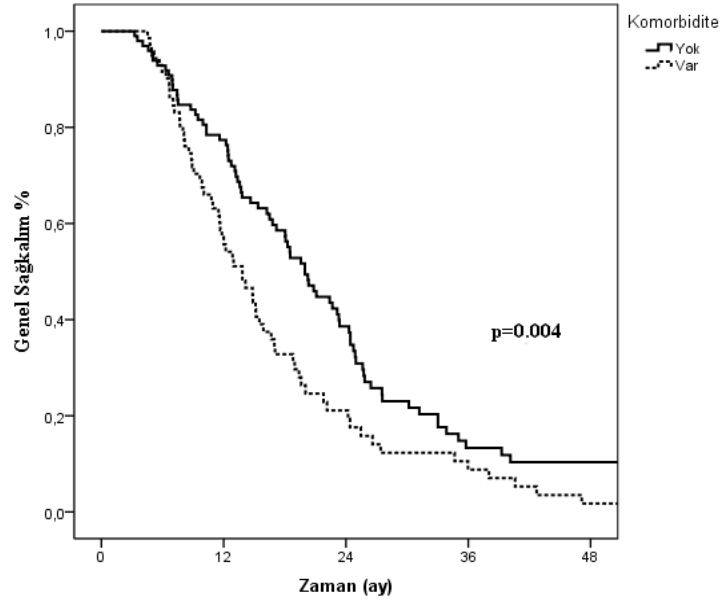
| Değişken | Genel sağkalım analizi | | | | | |
|------------|---------------------------------------|-----------------------|-------|-------|-------|---|
| | Ortalama OS ± sd (min-maks), p değeri | Sağkalım oranları (%) | | | | |
| | | 6 ay | 12 ay | 24 ay | 60 ay | |
| Yaş | | | | | | |
| ≥50 | 18,6±1,2 (16,1-21,2) | 0.018 | 89 | 64 | 25 | 3 |
| <50 | 24,5±2,5 (19,5-29,5) | | 96 | 78 | 42 | 5 |

| | | | | | | |
|----------------------|-----------------------|-------------------|------|------|------|-----|
| Komorbidite | | | | | | |
| Var | 17±1,45 (14-19,8) | | 90 | 57 | 21 | 2 |
| Yok | 23,2±1,76 (19,7-26,6) | 0.004 | 93 | 77 | 38 | 5 |
| KPS | | | | | | |
| ≤70 | 8±0,7 (6,6-9,4) | <0.0001 | 65,5 | 10 | 0 | 0 |
| >70 | 23±1,4 (20,5-25,8) | | 98 | 81 | 38 | 7,9 |
| Tümör çapı | | | | | | |
| ≥4 cm | 18±1,4 (15,4-21) | 0.016 | 91 | 59 | 25 | 2 |
| <4 cm | 24±2 (19,5-28) | | 93 | 78 | 40 | 6 |
| Cerrahi tipi | | | | | | |
| GTR | 24±1,7 (20,5-27) | <0.0001 | 93 | 75 | 40 | 6 |
| STR | 16,5±1,4 (13,7-19) | | 90 | 65 | 23 | 0 |
| Biyopsi | 11,4±1,3 (8,7-14) | | 87 | 4 | 0 | 0 |
| Adjuvan KT | | | | | | |
| Var | 22,5±1,4 (19,8-25) | <0.0001 | 95 | 75 | 36 | 5 |
| Yok | 12,8±1,4 (10-15,6) | | 85 | 48 | 5 | 0 |
| Steroid | | | | | | |
| Var | 23,1±1,8 (19,5-26,7) | 0.026 | 93 | 79,5 | 38 | 5 |
| Yok | 18±1,64 (14,8-21,3) | | 92 | 57 | 25 | 3 |
| PTV | | | | | | |
| ≤278 cm ³ | 25±3 (19,1-30,9) | 0.031 | 95 | 83 | 38,5 | 1 |
| >278 cm ³ | 18,9±1,2 (16,3-21,3) | | 90 | 61 | 29 | 1 |
| RT başlama | | | | | | |
| 0-4 hafta | 21±1,6 (17,7-24) | | 93 | 68 | 33 | 3 |
| 4-6 hafta | 22,1±2,4 (17,4-27) | 0.038 | 91 | 73 | 33 | 7,2 |
| 6-8 hafta | 13,7±1,5 (10,7-16,7) | | 94 | 55 | 16 | 0 |
| ASL | | | | | | |
| Var | 13±1,5 (10-16) | <0.0001 | 81 | 43 | 9 | 0 |
| Yok | 21,7±1,34 (19-24) | | 94 | 72 | 34 | 4,3 |
| RT yöntem | | | | | | |
| YART | 19,±1,5 (16,7-22,7) | 0.2 | 91 | 63 | 27 | 3,6 |
| 3B-KRT | 22,8±2 (18,9-26,7) | | 96 | 74 | 40 | 4 |
| RT rejim | | | | | | |
| RTOG | 21,2±1,5 (18,3-24,1) | 0.386 | 93 | 72 | 33,4 | 4,2 |
| EORTC | 19±2 (15,1-23) | | 92 | 63 | 27 | 3 |
| Cinsiyet | | | | | | |
| Kadın | 22±2 (18,1-26) | 0.289 | 96 | 70 | 36 | 4,5 |
| Erkek | 19,5±1,5 (16,5-22,3) | | 90 | 68 | 28 | 3 |
| KT kür sayı | | | | | | |
| ≤6 | 22±1,6 (18,9-25) | 0.313 | 95 | 70 | 33,5 | 5 |
| >6 | 25±2 (21-29) | | 95 | 95 | 50 | 0 |
| Tümör yeri | | | | | | |
| Frontal | 24±2,5 (19-29) | | 91 | 76 | 42 | 5 |
| Parietal | 19±2 (15-23,6) | 0,086 | 92 | 62 | 24 | 3 |
| Temporal | 17±1,8 (18,4-27) | | 90 | 61 | 20 | 0 |
| Oksipital | 22,7±2 (19-28,5) | | 95 | 84 | 50 | 0 |
| Steroid doz | | | | | | |
| ≤8 mg | 18,6±2,6 (13,5-27,7) | 0.996 | 94 | 54 | 28 | 3,5 |
| >8 mg | 17,8±1,9 (14-21,4) | | 90 | 60 | 24 | 0 |

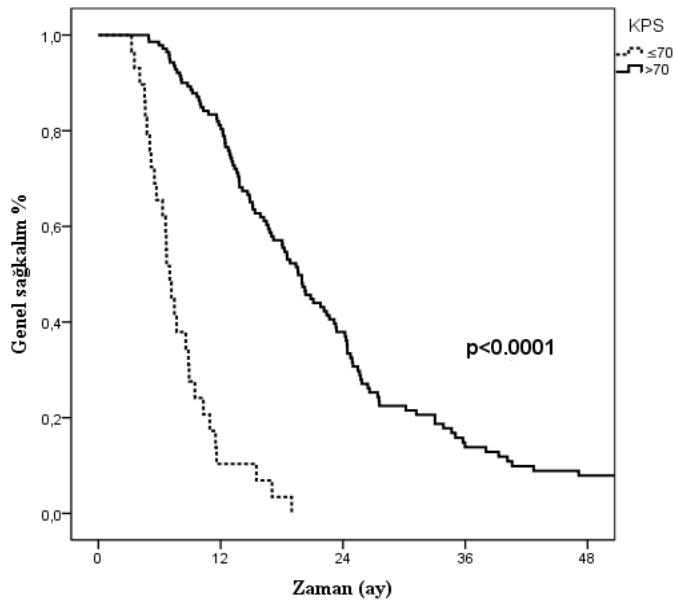
KPS: Karnofsky performans skoru, GTR: Gross total rezeksiyon, STR: Subtotal rezeksiyon, YART: Yoğunluk ayarlıklı radyoterapi, 3B-KRT: 3 boyutlu konformal radyoterapi, ASL: Akut ağır lenfopeni, PTV: Planlama hedef hacmi



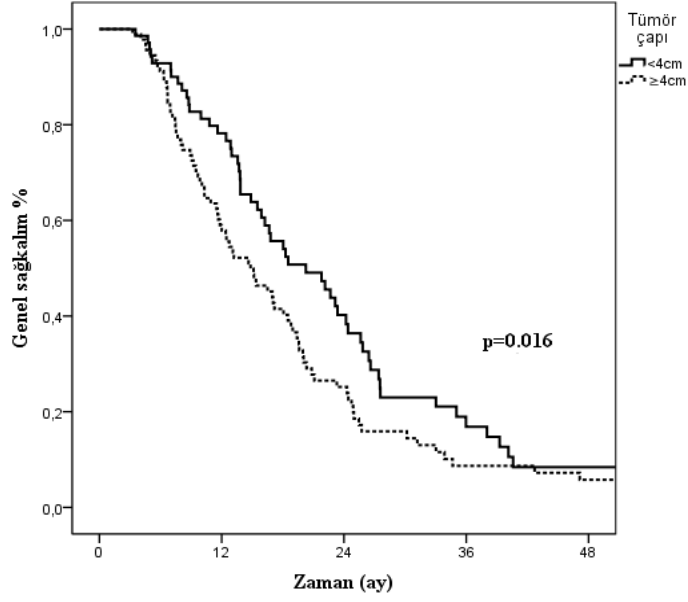
A



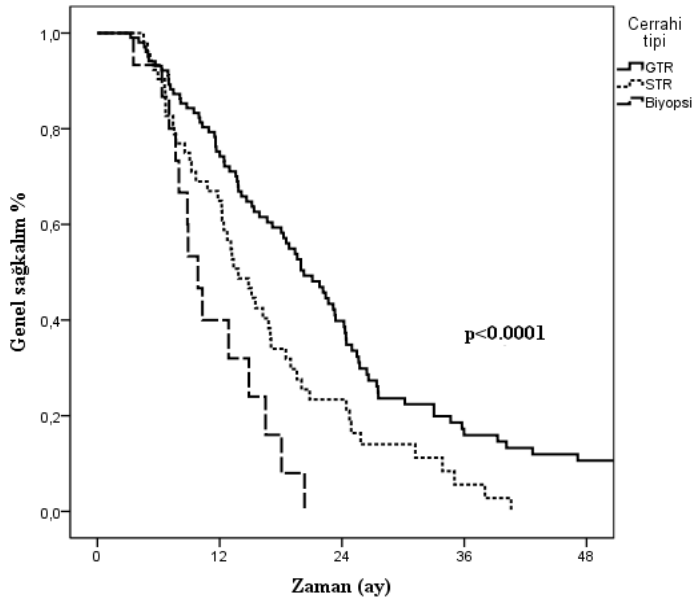
B



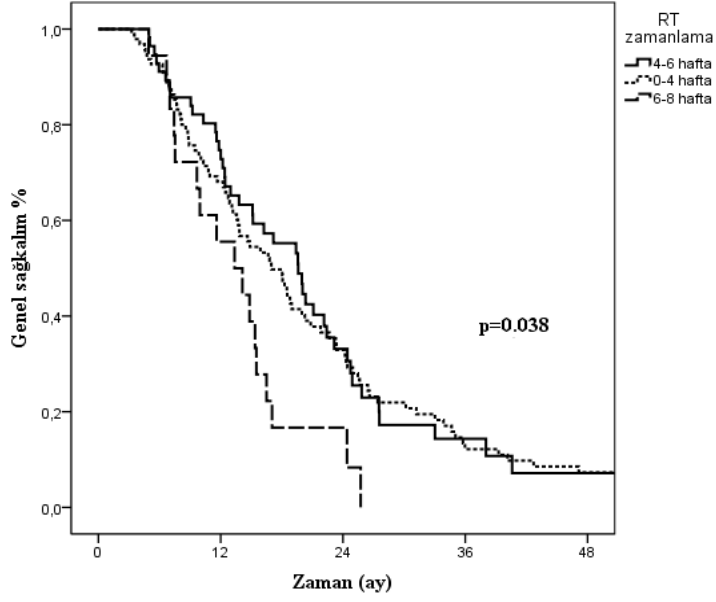
C



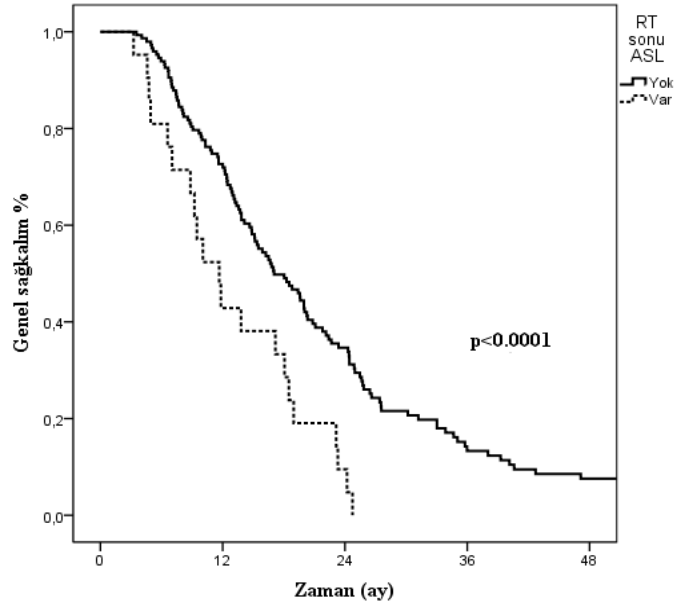
D



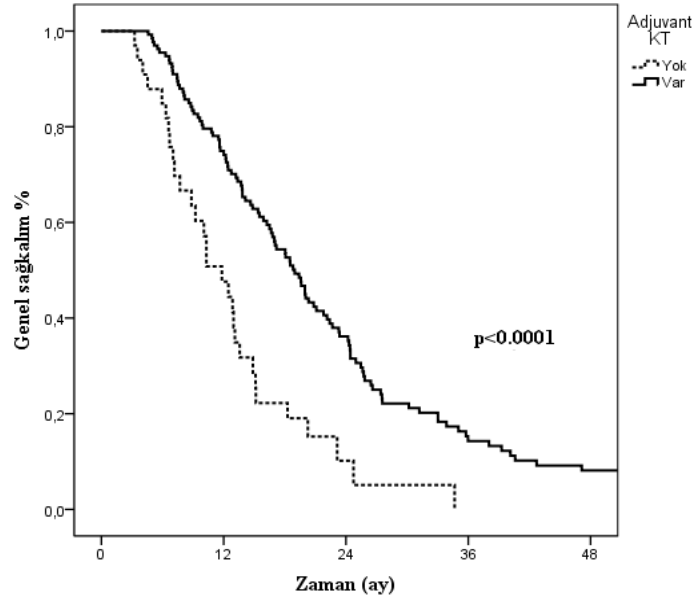
E



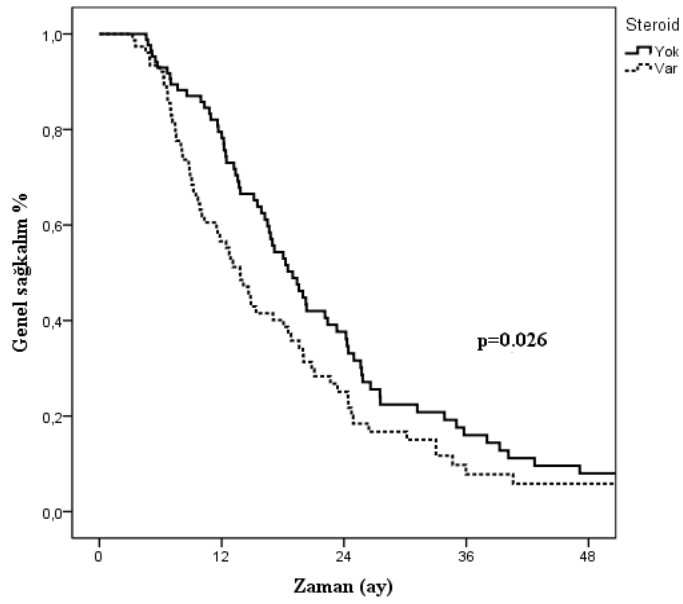
F



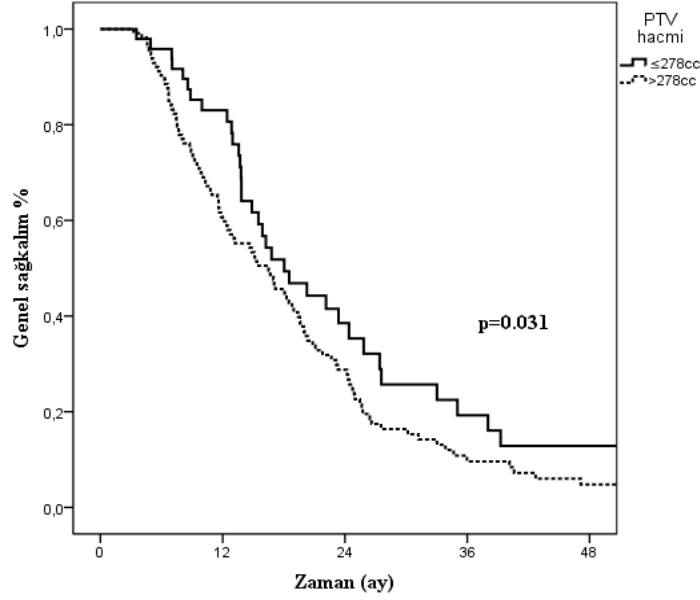
G



H



I



J

Şekil-1 OS ile ilişkili faktörlere ait Kaplan-Meier sağkalım eğrileri (A: Yaş, B: Komorbodite, C: KPS, D: Tümör çapı, E: Cerrahi tipi, F: RT zamanlama, G: RT sonu ASL varlığı, H: Adjuvant KT kullanımı, I: Steroid kullanımı, J: PTV hacmi)

4.3 Progresyonsuz Sağkalım Analizleri

Çalışmamızda ortalama PFS süresi 10,8 (2,5-36) aydı. Takip sürecinde 6, 12, 24 ve 60 aylık PFS oranları sırasıyla %74, %30, %7,3 ve %0 olarak saptandı. PFS üzerine etki edebilecek prognostik faktörlerin sağkalım süreleri incelendi. KPS skorunun, tümör çapının, cerrahi rezeksiyon genişliğinin, ASL

varlığının, adjuvant KT almanın, KRT esnasında steroid kullanımının ve PTV hacminin PFS sürelerini anlamlı olarak değiştirdiği saptandı ve sonuçlar Tablo 8’de özetlendi ve Şekil-2’de gösterildi.

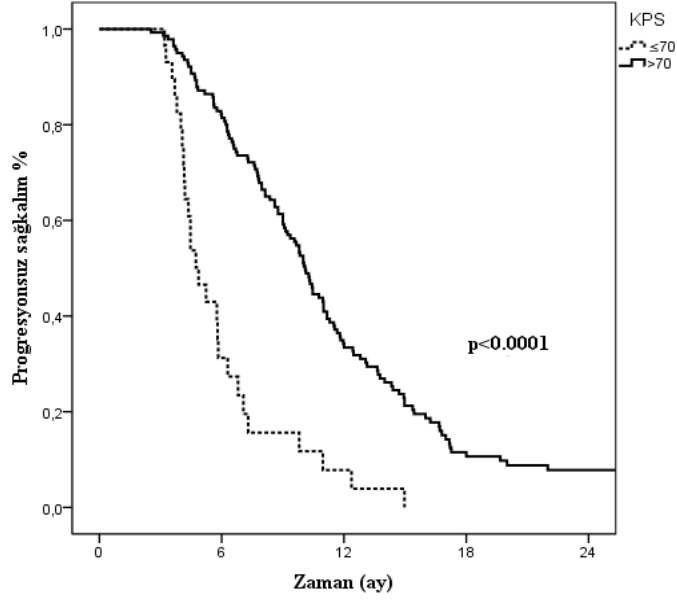
Tablo-8

Risk Faktörleri için Kaplan-Meier PFS analizi

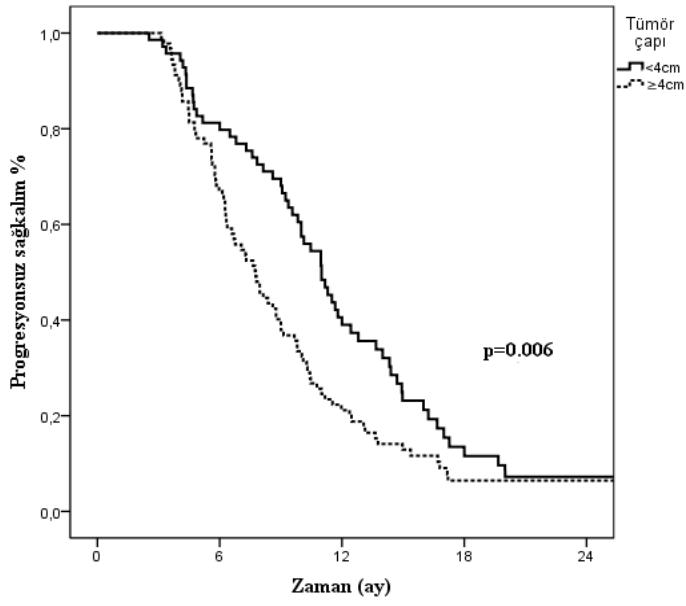
| Değişken | Progresyonsuz sağkalım analizi | | | | | |
|----------------------|--|-----------------------|-------|-------|-------|---|
| | Ortalama PFS ± sd (min-maks), p değeri | Sağkalım oranları (%) | | | | |
| | | 6 ay | 12 ay | 24 ay | 60 ay | |
| Yaş | | | | | | |
| ≥50 | 10,2±(8,9-11,5) | 0.097 | 72 | 36 | 8 | 0 |
| <50 | 12,1±1,2(9,9-14,4) | | 78 | 27 | 6 | 0 |
| Komorbidite | | | | | | |
| Var | 10,2±0,9 (8,3-12) | 0.147 | 69 | 25 | 7 | 0 |
| Yok | 11,3±0,7 (9,9-12,7) | | 77 | 33 | 6 | 0 |
| KPS | | | | | | |
| ≤70 | 6±0,5 (4,8-7,1) | <0.0001 | 31 | 8 | 0 | 0 |
| >70 | 11,8±0,6 (10,5-13) | | 82 | 41 | 25 | 0 |
| Tümör çapı | | | | | | |
| ≥4 cm | 9,6±0,7 (10,4-14,1) | 0.006 | 67 | 40 | 7 | 0 |
| <4 cm | 12,2±0,9 (8,2-11,1) | | 81 | 43 | 3 | 0 |
| Cerrahi tipi | | | | | | |
| GTR | 12,3±0,8 (10,7-13,9) | <0.0001 | 82 | 37 | 9 | 0 |
| STR | 9±0,7 (7,5-10,4) | | 65 | 24 | 3 | 0 |
| Biyopsi | 6,2±0,7 (4,7-7,6) | | 43 | 0 | 0 | 0 |
| Tümör yeri | | | | | | |
| Frontal | 12,1±1,2 (9,8-14,5) | 0.145 | 78 | 42 | 9 | 0 |
| Parietal | 11±1 (8,9-13,2) | | 68 | 30 | 8 | 0 |
| Temporal | 9,1±0,8 (7,4-10,8) | | 71 | 17 | 3,5 | 0 |
| Oksipital | 10,4±1,1 (8,2-12,6) | | 85 | 27 | 0 | 0 |
| Adjuvan KT | | | | | | |
| Var | 11,8±0,7 (0,5-13,1) | <0.0001 | 80 | 34 | 8 | 0 |
| Yok | 7,1±0,7 (5,8-8,5) | | 50 | 17 | 0 | 0 |
| Steroid | | | | | | |
| Var | 9,4±0,7 (8-10,9) | 0.007 | 67 | 23 | 5 | 0 |
| Yok | 12,2±0,8 (10,5-14) | | 81 | 38 | 8 | 0 |
| PTV | | | | | | |
| ≤278 cm ³ | 13,6±1,4 (10,9-16,3) | 0.002 | 83 | 45 | 12 | 0 |
| >278 cm ³ | 9,7±0,8 (8,5-10,9) | | 70 | 23 | 5 | 0 |

| | | | | | | |
|--------------------|----------------------|--------------|------|----|---|---|
| RT başlama | | | | | | |
| 0-4 hafta | 10,6±1 (8,5-12,7) | 0.594 | 73 | 33 | 7 | 0 |
| 4-6 hafta | 11,2±0,8 (9,6-12,7) | | 73 | 29 | 5 | 0 |
| 6-8 hafta | 9,3±1 (7,3-11,4) | | 78 | 17 | 0 | 0 |
| ASL | | | | | | |
| Var | 7,6±0,9 (5,7-9,5)) | 0.009 | 71,4 | 19 | 0 | 0 |
| Yok | 11,3±0,6 (10-12,5) | | 78 | 31 | 0 | 0 |
| RT yöntem | | | | | | |
| YART | 10,5±0,7 (9,1-11,8) | 0.266 | 71 | 27 | 6 | 0 |
| 3B-KRT | 11,8±1 (9,7-13,9) | | 82 | 37 | 7 | 0 |
| RT rejim | | | | | | |
| RTOG | 11±0,7 (9,6-12,5) | 0.479 | 76 | 31 | 7 | 0 |
| EORTC | 10,3±0,9 (8,5-12,1) | | 70 | 27 | 7 | 0 |
| Cinsiyet | | | | | | |
| Kadın | 12±1 (9,9-14) | 0.071 | 77 | 36 | 7 | 0 |
| Erkek | 10,2±0,7 (8,8-11,6) | | 72 | 26 | 6 | 0 |
| Steroid doz | | | | | | |
| ≤8 mg | 10,2±1,4 (7,4-12,9) | 0.994 | 62 | 27 | 9 | 0 |
| >8 mg | 9,6±0,9 (7,8-11,3) | | 71 | 24 | 0 | 0 |
| KT kür sayı | | | | | | |
| ≤6 | 11,4±0,7 (10-12,8) | 0.109 | 78 | 30 | 8 | 0 |
| >6 | 13,4±1,2 (11,1-15,8) | | 95 | 55 | 7 | 0 |

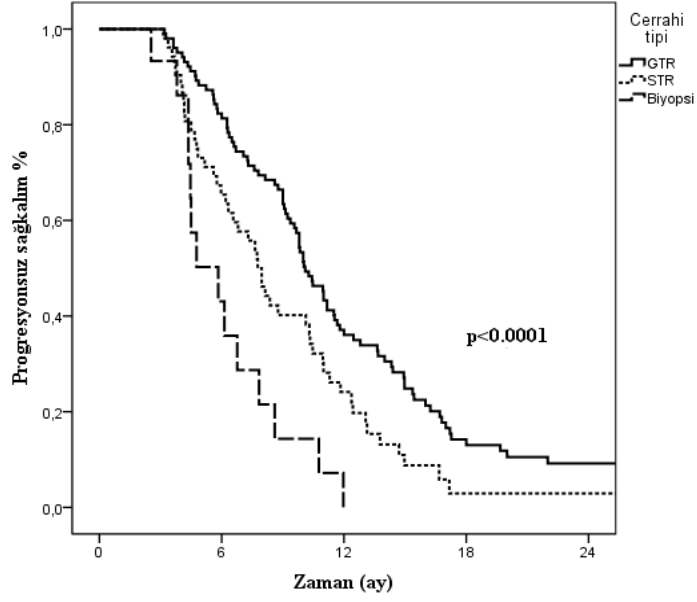
KPS: Karnofsky performans skoru, GTR: Gross total rezeksiyon, STR: Subtotal rezeksiyon, YART: Yoğunluk ayarlıklı radyoterapi, 3B-KRT: 3 boyutlu konformal radyoterapi, ASL: Akut ağır lenfopeni, PTV: Planlama hedef hacmi



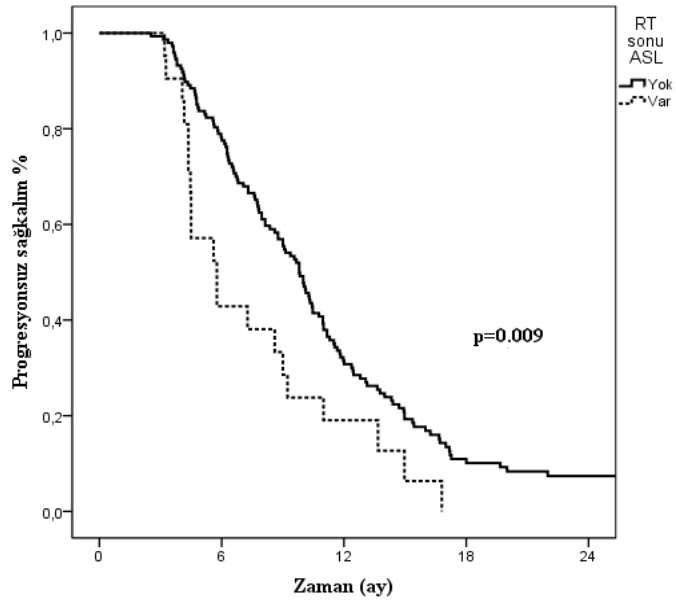
A



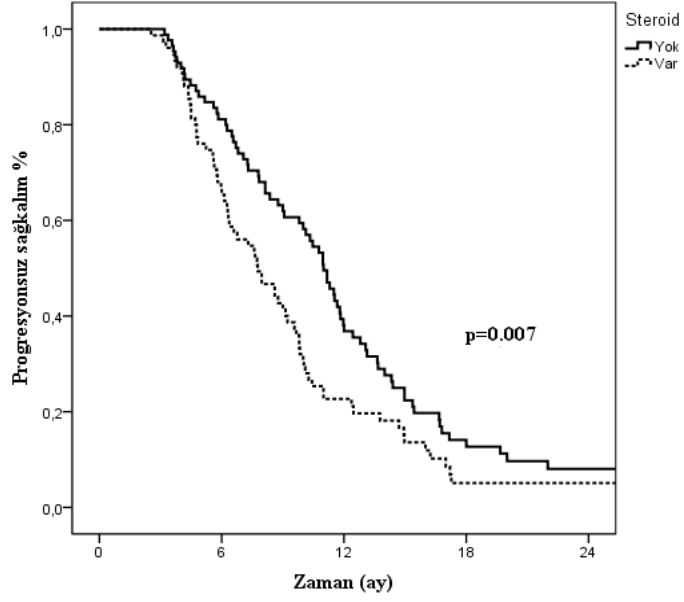
B



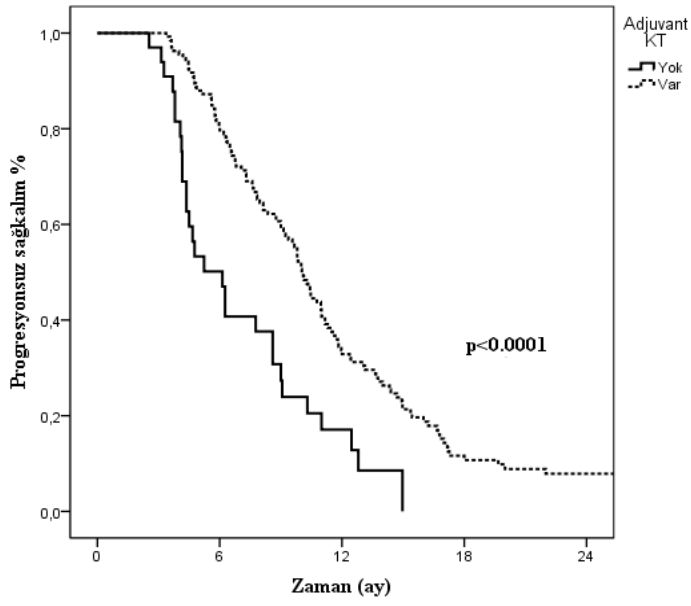
C



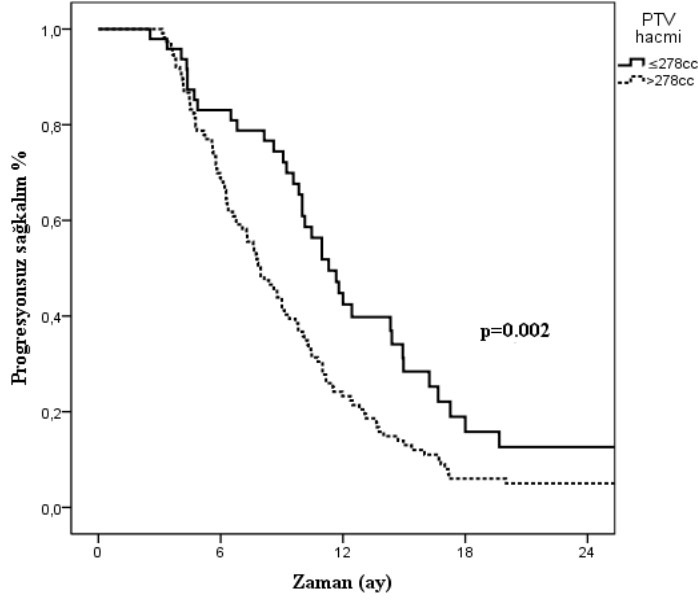
D



E



F



G

Şekil-2 PFS ile ilişkili faktörlere ait Kaplan-Meier eğrileri (A:KPS, B: Tümör çapı, C:Cerrahi tipi, D:RT sonu ASL varlığı, E: Steroid kullanımı, F:Adjuvant KT kullanımı, G: PTV hacmi)

4.4 Prognostik Faktörlerin Değerlendirilmesi

OS ve PFS için, tek ve çok değişkenli analiz sonuçları, sırasıyla Tablo-7 ve Tablo-8 de gösterilmiştir.

Tek değişkenli analizde KPS'nin 70 ve altı olması, STR ve biyopsi yapılması, tümör çapının 4 cm ve üzeri olması, RT başlama zamanının 6-8 hafta arasında olması, RT sonu ASL varlığı, adjuvant KT kullanılmaması, KRT esnasında steroid kullanımı ve PTV hacminin $>278 \text{ cm}^3$ olması OS'yi olumsuz

etkileyen bağımlı değişkenler olduğu saptandı. Çok değişkenli analizde ise KPS'nin 70 ve altı olması, biyopsi yapılması ve adjuvant KT kullanılmaması istatistiksel olarak anlamlılığını korudu (Tablo-9).

Tablo-9

Genel Sağlık için Cox Proportional Tek ve Çok Değişkenli Analizi

| Değişken | Tek Değişkenli Analiz | | | Çok Değişkenli Analiz | | |
|---|-----------------------|------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|
| | HR | %95 GA | P değeri | HR | %95 GA | P değeri |
| Cinsiyet Kadın(ref) Erkek | 1,19 | 0,85-1,68 | 0,29 | | | |
| Yaş <50 (ref) ≥50 | 1,54 | 1,07-2,22 | 0,19 | | | |
| Komorb Yok(ref) Var | 1,6 | 1,15-2,24 | 0,19 | | | |
| KPS >70(ref) ≤70 | 7,73 | 4,85-12,3 | <0,0001 | 6,05 | 3,5-10,47 | <0,0001 |
| Cerrahi GTR(ref) STR Biyopsi | 1,74 3,5 | 1,2-2,5 1,95-6,4 | 0,003 <0,0001 | 1,3 2,56 | 0,83-2,01 1,35-4,87 | 0,243 0,004 |
| Çap <4cm(ref) ≥4cm | 1,5 | 1,08-2,14 | 0,017 | 1,1 | 0,63-1,93 | 0,729 |
| Tm yeri Oks(ref) Frontal Parietal Temporal | 1,02 1,42 1,69 | 0,56-1,82 0,8-2,51 0,94-3,03 | 0,946 0,22 0,078 | | | |
| RTzaman 4-6 (ref) | | | | | | |

| | | | | | | |
|------------------------------------|------|-----------|-------------------|------|-----------|--------------|
| 0-4 | 1,1 | 0,76-1,59 | 0,598 | 1,01 | 0,67-1,54 | 0,93 |
| 6-8 | 2,03 | 1,15-3,59 | 0,014 | 1,28 | 0,63-2,62 | 0,488 |
| ASL Yok(ref) | | | | | | |
| Var | 2,23 | 1,38-3,59 | 0,001 | 1,14 | 0,64-2,03 | 0,636 |
| Adj KT Yok(ref) | | | | | | |
| Var | 2,4 | 1,59-3,6 | <0,0001 | 2,03 | 1,22-3,39 | 0,006 |
| KT kür >6(ref) | | | | | | |
| ≤6 | 1,31 | 0,77-2,24 | 0,315 | | | |
| Steroid Yok(ref) | | | | | | |
| Var | 1,46 | 1,04-2,04 | 0,027 | 1,15 | 0,78-1,71 | 0,458 |
| PTV ≤278 cm ³ | | | | | | |
| >278 cm ³ | 1,52 | 1-2,25 | 0,03 | 1,29 | 0,68-2,44 | 0,423 |

Komorb: Komorbidite, KPS: Karnofsky performans skoru, GTR: Gross total rezeksiyon, STR: Subtotal rezeksiyon, ASL: Akut ağır lenfopeni, PTV: Planlama hedef hacim, Adj KT: Adjuvant KT

Tek değişkenli Cox regresyon analizinde KPS'nin 70 ve altı olması, STR ve biyopsi yapılması, RT sonu ASL varlığı, adjuvant KT kullanılmaması, KRT esnasında steroid kullanımı ve PTV hacminin >278 cm³ olması PFS'yi olumsuz etkileyen bağımlı değişkenler olduğu saptandı. Çok değişkenli analizde ise KPS'nin 70 ve altı olması, biyopsi yapılması, adjuvant KT kullanılmaması ve PTV> 278 cm³ olması istatistiksel olarak anlamlılığını korudu (Tablo 10).

Tablo-10

Progresyonsuz sağkalım için Cox Proportional Tek ve Çok Değişkenli Analizi

| Değişken | Tek Değişkenli Analiz | | | Çok Değişkenli Analiz | | |
|--|-----------------------|------------------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------|
| | HR | %95 GA | P değeri | HR | %95 GA | P değeri |
| Cinsiyet Kadın(ref) Erkek | 1,35 | 0,97-1,87 | 0,073 | | | |
| Yaş <50 (ref) ≥50 | 1,34 | 0,94-1,89 | 0,099 | | | |
| Komorb Yok(ref) Var | 1,26 | 0,9-1,75 | 0,149 | | | |
| KPS >70(ref) ≤70 | 3,57 | 2,31-5,52 | <0,0001 | 3,4 | 2,1-5,5 | <0,0001 |
| Cerrahi GTR(ref) STR Biyopsi | 1,65 3,56 | 1,15-2,35 1,98-6,38 | 0,006 <0,0001 | 1,19 2,91 | 0,8-1,78 1,59-5,29 | 0,383 <0,0001 |
| Çap <4cm(ref) ≥4cm | 1,58 | 1,13-2,2 | 0,07 | 1,005 | 0,59-1,71 | 0,985 |
| T yeri Front(ref) Parietal Temporal Oksipital | 1,19 1,65 1,17 | 0,79-1,79 1,06-2,5 0,67-2,04 | 0,391 0,024 0,565 | | | |
| RTzaman 0-4(ref) 4-6 6-8 | 1,09 1,29 | 0,77-1,56 1,76-2,19 | 0,603 0,33 | | | |
| ASL Yok(ref) Var | 1,85 | 1,15-2,98 | 0,01 | 1,09 | 0,61-1,93 | 0,767 |
| Adj KT Yok(ref) Var | 2,3 | 1,51-3,5 | <0,0001 | 2,57 | 1,62-4,08 | <0,0001 |
| KT kür >6(ref) ≤6 | 1,51 | 0,9-2,5 | 0,112 | | | |
| Steroid Yok(ref) | | | | | | |

| | | | | | | |
|----------------------|------|-----------|--------------|------|-----------|--------------|
| Var | 1,56 | 1,12-2,17 | 0,008 | 1,34 | 0,93-1,93 | 0,108 |
| PTV | | | | | | |
| ≤278 cm ³ | | | | | | |
| >278 cm ³ | 1,77 | 1,22-2,58 | 0,003 | 1,59 | 1,08-2,35 | 0,019 |

Komorb: Komorbidite, KPS: Karnofsky performans skoru, GTR: Gross total rezeksiyon, STR: Subtotal rezeksiyon, ASL: Akut ağır lenfopeni, PTV: Planlama hedef hacim, Adj KT: Adjuvant KT, T yeri: Tümör yeri

4.5 Lenfopeni Değerlendirmesi

Çalışmamızda, RT öncesi hiçbir hastada ASL saptanmadı. Sonrasında sırasıyla eş zamanlı tedavi ortası, tedavi sonu ve tedaviden 1 ay sonraki dönemlerde ASL oranları %3,6 (n=6), %12,4 (n=21) ve %7,1 (n=12) olarak görüldü (Tablo-11).

RT başlangıcından itibaren RT ortası, RT sonu ve RT sonrası 1. ayda lenfosit değerlerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla ortalama lenfosit değerleri: 1,794, 1,519, 1,166, 1,327 10³x/uL, p<0.001).

Tablo-11 Tedavi sırasında ASL görülme sıklığı

| | |
|----------------------|----------|
| ASL | |
| Tedavi öncesi | 0 (%0) |
| Tedavi ortası | 6 (%4) |
| Tedavi sonu | 21 (%12) |
| Tedaviden 1 ay sonra | 12 (%7) |

ASL: Akut ağır lenfopeni.

RT sonu ASL varlığının OS süresini anlamlı olarak etkilediği gösterildi ($p<0.0001$). ASL gelişen hastalarda ortalama OS süresi $13\pm1,5$ (10-16) ay iken ASL gelişmeyenlerde $21,7\pm1,34$ (19-24) aydı. ASL gelişen hastalarda 6, 12, 24 ve 60 aylık OS oranları sırasıyla %81, %43, %9, %0; ASL gelişmeyen hastalarda 6, 12, 24 ve 60 aylık OS oranları sırasıyla %94, %72, %34 ve %4.3 olarak bulundu.

RT sonu ASL varlığının benzer şekilde PFS süresini anlamlı olarak etkilediği gösterildi ($p=0.009$). ASL gelişen hastalarda ortalama PFS süresi $7,6\pm0,9$ (5,7-9,5) ay iken, gelişmeyenlerde $11,3\pm0,6$ (10-12,5) aydı. ASL gelişen hastalarda 6, 12, 24 ve 60 aylık PFS oranları sırasıyla %71, %19, %0, %0; ASL gelişmeyen hastalarda 6, 12, 24 ve 60 aylık PFS oranları sırasıyla %78, %31, %0 ve %0 olarak bulundu. Tek değişkenli analizde RT sonu ASL varlığının hem OS hem de PFS açısından anlamlı bir risk faktörü olarak görülürken çok değişkenli analizde anlamlı bulunmadı (Tablo 7 ve 8). Bununla birlikte ASL varlığı, OS için 1,14 kat, PFS için 1,09 kat riskli bulundu.

4.5.1 Radyoterapi Rejim-Lenfopeni İlişkisi

RT sırasında görülen lenfosit değişimler ile RT rejimleri (RTOG-EORTC) ve RT yöntemleri (YART-3B-KRT) arasında ilişki gözlenmedi (sırasıyla $p=0.484$, $p=0.793$). Ayrıca ki-kare yöntemiyle yapılan

karşılaştırmalarda RT yöntemi ve RT rejimi ile RT sonu ASL gelişmesi arasında ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0.135$, $p=0.491$).

4.5.2 Radyoterapi Rejim-PTV İlişkisi

RTOG ve EORTC rejimleri için PTV hacimleri kıyaslandığında anlamlı farklılık saptandı ($p=0.039$). RTOG rejiminde ortalama PTV hacmi 400 cm^3 olarak, EORTC rejiminde ise $341,5 \text{ cm}^3$ olarak hesaplandı. PTV hacmi ile doğrudan ilişkili olan tümör çapı açısından her iki rejim arasında fark izlenmedi ($p=0.092$). RTOG rejimine göre konturlanan hastaların ortalama tümör çapı $4,2 \text{ cm}$ iken, EORTC rejimine göre konturlanan hastaların ortalama tümör çapı $3,6 \text{ cm}$ olarak bulundu. Her iki rejim arasında RT sonu lenfopeni ya da ASL açısından da fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.321$ ve $p=0.630$).

RT sonunda lenfopeni ve ASL gelişmesi ile PTV hacimleri arasında anlamlı bir ilişki gösterilemedi (sırasıyla $p=0.081$, 0.095). Ancak, OS ve PFS ile PTV hacmi ilişkisinde 278 cm^3 anlamlı bir eşik değer olarak görüldü. PTV hacmi $>278 \text{ cm}^3$ olan hastalar OS açısından 1.52 kat, PFS açısından ise 1.77 kat daha riskli bulundu.

4.5.3 Doz Hacim Yüzdeleri-Lenfopeni İlişkisi

Doz hacimleri ile lenfopeni ve ASL ilişkileri değerlendirildiğinde ise $V0.5$, $V3$, $V5$, $V10$, $V15$, $V20$, $V25$, $V30$, $V40$, $V50$ ve $V60 \text{ Gy}$ doz yüzdeleri

için eşik değerler sırasıyla %96, %96, %94, %87, %78, %70, %58, %47, %47, %42, %20 olarak saptandı. Lenfopeni ile V0.5, V3, V5, V10, V15 ve V40 Gy doz yüzdeleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki görüldü (sırasıyla $p=0.049$, $p=0.012$, $p=0.016$, $p=0.037$, $p=0.033$, $p=0.030$). V20, V25, V30, V50 ve V60 Gy doz yüzdeleri ile lenfopeni ilişkisi ise gösterilemedi (sırasıyla $p=0.157$, $p=0.056$, $p=0.159$, $p=0.087$, $p=0.100$). RT sonu ASL varlığı için ise daha fazla parametrede anlamlı ilişki raporlandı. Buna göre, V3, V5, V10, V15, V20, V25, V30, V40, V60 Gy doz yüzdeleri ASL gelişmesinde etkili bulundu (sırasıyla $p=0.025$, $p=0.010$, $p=0.035$, $p=0.008$, $p=0.022$, $p=0.014$, $p=0.018$, $p=0.003$, $p=0.015$). V0.5 ve V50 Gy doz yüzdelerinin ise ASL ile ilişkisi saptanmadı (sırasıyla $p=0.116$, $p=0.101$).

4.5.4 Lenfopeni-Steroid İlişkisi

Lenfopeni ve ASL için bir diğer önemli risk faktörü steroid kullanımıdır. Çalışmamızda steroid kullanımı ile lenfopeni veya ASL gelişmesi arasında ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0.559$, $p=0.221$). Steroid dozlarına göre değerlendirildiğinde ASL-doz ilişkisi de anlamsız bulundu ($p=0.191$). Ancak steroid dozlarının RT sonu lenfopeni gelişmesi için anlamlı olabileceği gösterildi ($p=0.011$). Dekametazonu 8 mg üzeri kullanan hastalarda, lenfopeni gelişmesi riski daha yüksek bulundu.

4.6 Nüks veya Progres Oranları, Kurtarma Tedavileri ve Nüks/Progresyondan Sonra Sağkalım Sonuçları

Çalışmamızda, nüks veya progres oranı %92 (n=156) olarak görüldü. Nükslerin %33'ü (n=52) santral, %54'ü (n=84) alan içi, %4'ü (n=6) marjinal, %3'ü (n=5) alan dışı, %6'i (n=8) alan içi ve dışı lezyon aynı anda olacak şekilde gerçekleşti.

Tablo-12

Nüks/Progres Yerleri ve Oranları

| | |
|----------------------|-----------|
| Nüks/Progres | |
| Var | 156 (%92) |
| Yok | 13 (%8) |
| Nüks yeri | |
| Santral | 52 (%33) |
| Alan içi | 84 (%54) |
| Marjinal | 6 (%4) |
| Alan dışı | 5 (%3) |
| Alan içi + alan dışı | 8 (%6) |

RT rejimi ve yöntemi ile nüks paternleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde belirgin bir farklılık gözlenmemiştir (sırasıyla $p=0.859$, $p=0.684$).

Nüks/progres gelişen 156 hastanın 83'ü (%53) kurtarma tedavisi aldı. Hastaların %15'i (n=12) sadece cerrahi ile, %2'si (n=2) cerrahi+RT ile, %12'si (n=10) cerrahi+KT ile, %5'i (n=4) cerrahi+KRT ile, %12'si (n=10) sadece RT ile, %42'si (n=35) sadece KT ile, %12'si (n=10) ise KRT ile tedavi edildi.

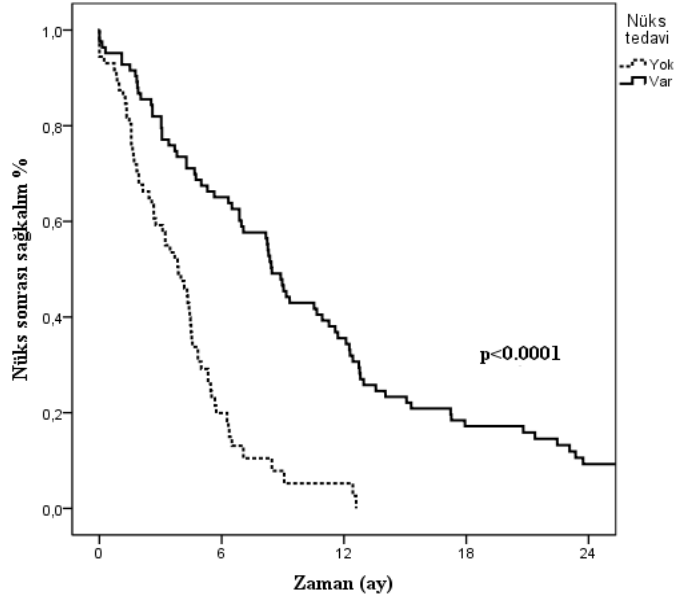
Nüks veya progresse olan hastalarda ortalama PPS (postprogresyon sağkalım) 8,9 (6,7-11,1) ay olarak saptandı. PPS için 6, 12 ve 24 aylık sağkalım oranları sırasıyla %44, %22 ve %5 olarak raporlandı. Nüks sonrasında tedavi uygulanan ve uygulanmayan hastalar için ve tedavi türlerine göre sağkalım sonuçları Tablo-13'de özetlendi ve Şekil-3'te gösterildi.

Tablo- 13

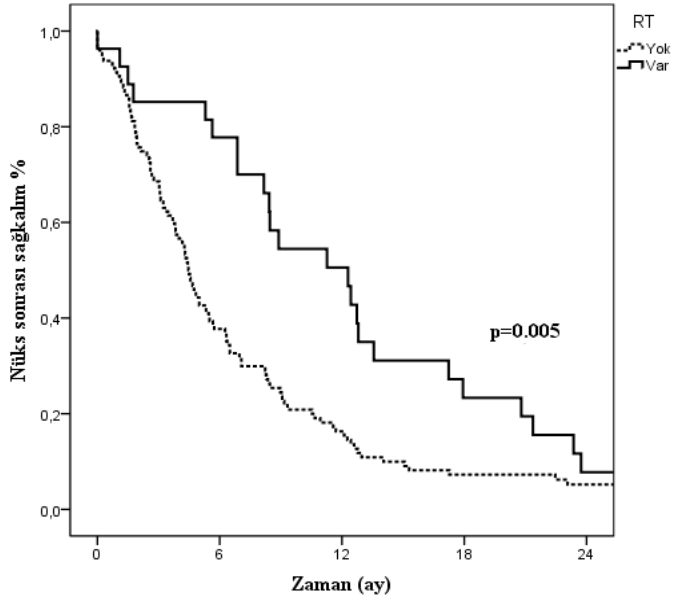
Nüks/progresyon sonrası tedaviler için Kaplan-Meier sağkalım analizi

| Değişken | Progresyon/nüks sonrası sağkalım analizi | | | | |
|----------------|--|-----------------------|-------|-------|----|
| | Ortalama OS ± sd (min-maks), p değeri | Sağkalım oranları (%) | | | |
| | | 6 ay | 12 ay | 24 ay | |
| Tedavi | | | | | |
| Var | 12,8±1,83(9,2-16,4) | <0.0001 | 65 | 36 | 9 |
| Yok | 4,1±0,4(3,3-4,8) | | 25 | 0 | 0 |
| RT | | | | | |
| Var | 13,2±2 (9,3-17,1) | 0.005 | 78 | 50 | 8 |
| Yok | 8,5±1,4 (5,7-11,3) | | 36 | 16 | 5 |
| KT | | | | | |
| Var | 11,7±1,2 (9,2-14,2) | <0.0001 | 74 | 41 | 6 |
| Yok | 7,2±1,6 (4-10,5) | | 26 | 10 | 1 |
| Cerrahi | | | | | |
| Var | 17,6±4,2 (9,4-22,6) | <0.0001 | 67 | 47 | 13 |
| Yok | 6,5±0,6 (5,3-7,7) | | 39 | 16 | 3 |

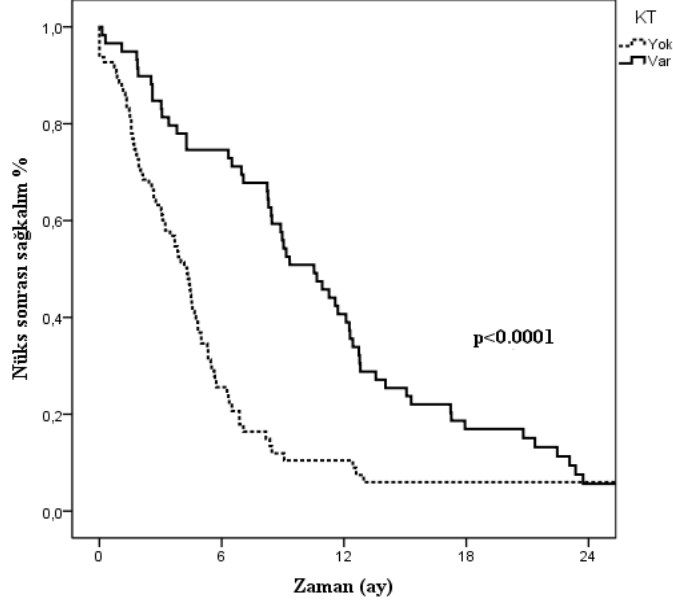
RT: Radyoterapi, KT: Kemoterapi



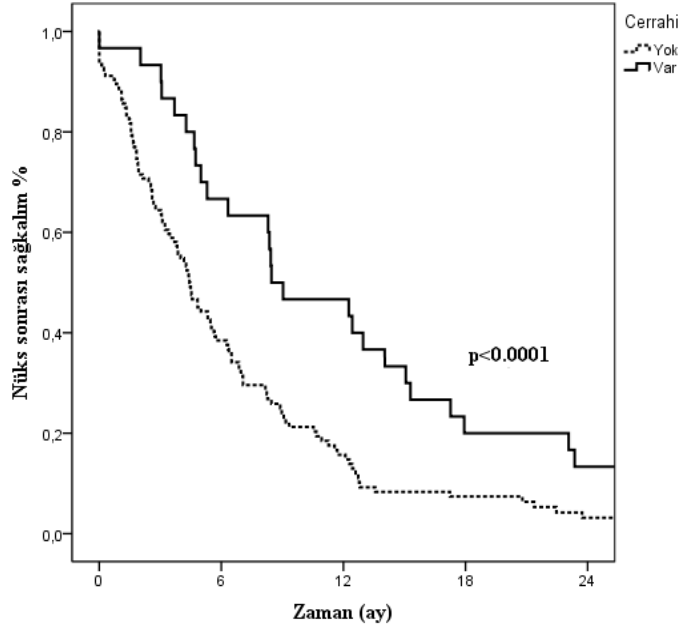
A



B



C



D

Şekil-3 Nüks/progres sonrası tedavi yöntemlerine göre Kaplan-Meier sağkalım eğrileri (A: Herhangi bir kurtarma tedavisi, B: Kurtarma RT, C: Kurtarma KT, D: Kurtarma cerrahi)

4.7 Yan Etkiler

Eşzamanlı KRT sırasında hastaların %80'inde halsizlik, %48'inde bulantı ve/veya kusma görüldü. Hastaların %70'inde lokal alopesi gelişti. Tedavi sürecinde 5 hasta epileptik nöbet geçirdi ve bu nedenle anti-epileptik ilaç ve steroid dozları yeniden ayarlandı. Eş zamanlı KRT sonunda hastaların %24'ünde trombositopeni gelişti. Bunların %18'i grade 1, %3'ü grade 2, %0,6'sı grade 3, %1,8'si ise grade 4'tü. Eş zamanlı tedavi sırasında hastaların %17'sinde (n=29) KT'ye kısa süreli ara verilmesini gerektirecek yan etki gelişti. Bunların %93'ünü (n=27) hematolojik yan etkiler, %7'sini (n=2) fırsatçı patojenlere (Pneumocystis jiroveci) bağlı pnömoni oluşturmaktaydı.

Geç dönemde hastaların klinik bulgulara, radyolojik görüntüler ve patoloji raporlarına göre hastaların %15'inde (n=25) psödoprogres ile uyumlu bulgular, %5'inde (n=8) radyonekroz saptandı. Kurtarma tedavisi için SRC tercih edilen grupta ise radyonekroz görülme sıklığı %13 olarak tespit edildi. Bunun haricinde RT'ye bağlı geç dönem yan etki olarak 2 hastada duyma kaybı yaşandı.

Adjuvant KT sırasında hastaların %13'ünde (n=23) yan etki görüldü. Eş zamanlı tedavi sırasında görülen yan etkilere benzer şekilde yan etkilerin %78'i (n=18) hematolojikti. Pnömoni 4 hastada görülürken, 1 hastada ise ürosepsis gelişti.

5- TARTIŞMA

GB, 2000'li yılların başına kadar hastaların, genellikle ilk yıl içerisinde kaybedildiği agresif seyirli bir hastalıktır (27). Ancak 2005 yılında yayınlanan, Stupp ve arkadaşlarının yapmış olduğu, RT ile eş zamanlı ve adjuvant TMZ tedavisini değerlendiren faz 3 çalışmada elde edilen büyük başarı, sağkalım süresini neredeyse iki katına çıkararak 14,6 aya taşımıştır. PFS süresi ise, 5 aydan 6.9 aya çıkmıştır (13). GB tedavisinde modern çağı kapsayan 2009-2019 yılları arasındaki hastaların sonuçlarını incelediğimiz çalışmamızda ortalama OS süresi güncel literatür ile uyumlu olarak 20,5 (15,5- 23,2) ay olarak bulunmuştur. Ayrıca, çalışmamızda çok değişkenli analizde >70 KPS skoru olmasının, adjuvant KT verilmesinin ve GTR cerrahi yapılmasının anlamlı şekilde OS avantajı sağladığı gösterilmiştir. OS süremiz Stupp ve arkadaşlarının çalışması ile kıyaslandığında belirgin olarak uzamıştır. Bunun nedeni, Stupp çalışmasında GTR yapılmış hasta oranının %40 olması ve hastalara ortanca 3 kür TMZ uygulanması iken çalışmamızda GTR oranının %60 olması ve hastalara ortanca 6 kür TMZ verilmesi olabilir. İlâveten çalışmamızda ortalama hasta yaşının 55 olmasının ve hastaların %83'ünün KPS skorunun >70 olmasının iyi bir OS süresine katkı sağladığı düşünülmektedir. Bilindiği üzere RPA sınıflanmasında iyi performans skoruna sahip genç hasta grubunda ortanca OS 18,7 ay iken ileri yaşta, ko-morbiditeleri olan hastalarda ise ortanca OS 10,7 ay olarak raporlamıştır (29).

Geçmiş yıllarda kurtarma tedavisinde kullanılan sisplatin, prokarbazin, karmustin, TMZ gibi ajanlarla elde edilen en iyi PPS süresi ortalama 6 ay civarında raporlanmıştır (86, 96). Daha sonra yapılan faz 2 çalışmada, BEV/irinotekan kombinasyonunun rekürrent hastalarda 6 aylık OS oranını %77'ye çıkardığı gösterilmiştir. Ayrıca, RT tekniklerindeki gelişmelerle birlikte nüks lezyonların yüksek dozda ışınlanabilmesi SRC teknolojisi ile mümkün hale gelmiştir. Bu doğrultuda, nüks hastalık için 15-30 Gy doz aralığında SRC uygulanan hastalar için PPS ortalama 10 ay civarında raporlanmıştır (97,98). Rekürrent hastalık durumunda belirgin fayda sağlayan farklı tedavi modalitelerinin hasta özelinde tek başına ya da kombinasyon olarak kullanıma girmesi ile yeni yayınlarda OS süresi 19 aya kadar yükselmiştir (99). Çalışmamızda hastalarımızın %53'ünün güncel tedavi yaklaşımları ile rekürrens sonrası kurtarma tedavisi almış olması iyi OS sonuçlarımız ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda, ortalama PFS süresi ise 10,8 ay olarak saptanmıştır. Literatürde ise, ortalama PFS süresi 7 ay olarak raporlanmaktadır (13). Çok değişkenli analizde >70 KPS skoru, GTR, adjuvant KT verilmesi iyi PFS ile ilişkili bulunmuştur. GTR ve adjuvant KT'nin PFS yi artırdığı, literatürde de gösterilmiştir. Chaichana ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada tümörün %70'inden azının çıkarıldığı veya rezidüel tümör hacminin 5 cm³'ten fazla olduğu hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha kısa sürede rekürrens geliştiği raporlanmıştır (100). Haj ve arkadaşlarının 149 GB

hastasında yapmış olduğu çalışmada ise GTR yapılan hastalarda PFS 9,8 ay olarak belirtilirken, GTR yapılmayan grupta PFS 7,8 ay olarak izlenmiştir (p=0.042) (101).

Literatürde RTOG ve EORTC kılavuzlarına göre konturlanmış hastaların sonuçlarını değerlendiren randomize çalışma bulunmamaktadır. Ancak, her iki rejime de izin verilen CENTRIC ve RTOG 0525 çalışmalarında iki rejim arasında PFS ve OS açısından farklılık görülmemiştir (49,50). Bunun yanında, Chang ve arkadaşlarının retrospektif çalışmasında, peritümöral ödem alanını RT alanına dahil etmenin nüks paternlerini değiştirmedeği gösterilmiştir. Geniş alan ışınlamanın 46 Gy doz alan normal beyin dokusu miktarını (V46 Gy, %38' karşı %31, p=0.003) belirgin şekilde arttırdığı gösterilmiştir (51). Çalışmamızda da, RTOG ve EORTC rejimleri arasında OS ve PFS açısından herhangi bir farklılık görülmemiştir. Ayrıca, her iki rejim arasında nüks paternlerine göre de anlamlı bir fark yoktur. Bizim çalışmamızda da RTOG ve EORTC rejimleri arasında OS ve PFS açısından anlamlı bir fark yoktur.

Lenfositler, aşırı radyosensitif kan hücreleridir. Çok küçük (0,1 Gy) radyasyon dozlarından itibaren etkilenmeye başlamaktadır (102). Yovino ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada GB hastalarında 30 fraksiyonluk (60 Gy) tedavi sırasında dolaşımdaki lenfositlerin ne kadar oranda etkilendiği araştırılmıştır. İki cm çapında bir PTV hacmi (4,2 cm³) oluşturulduğunda 30 fraksiyonda dolaşımdaki lenfositlerin sadece %15'lik kısmı 0,5 Gy'den fazla doz alırken, 8

cm çapında bir PTV (268 cm³) hacmi oluşturulduğunda ise dolaşımdaki lenfositlerin %99'luk bölümünün >0,5 Gy doz aldığı raporlanmıştır (103). Çalışmamızda, PTV hacmi >278 cm³ olan hastalarda OS ve PFS'nin kısaldığı raporlanmıştır. Byun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PTV hacminin artışı ASL gelişmesi için risk faktörü (HR 1,02, %95 GA; 1-1,03, p=0.042) olarak raporlanmıştır. ASL gelişen grupta ortalama OS 18,2 ay iken, ASL gelişmeyen grupta 22 ay (p=0.028) olarak görülmüştür. YART tekniğinin kullanılması ise ASL için koruyucudur (HR 0,48, %95 GA; 0,27-0,87, p=0.015) (37). Literatürde raporlandığı üzere PTV'nin sağkalım üzerindeki etkisinin lenfopeni üzerinden olduğu düşünülmektedir. Tedavi sırasında lenfopeni görülen grupta ortalama OS 13,1 ay iken lenfopeni görülmeyen grupta 19,6 ay (p=0.002) olarak raporlanmıştır (104). Çalışmamızda lenfopeni ve RT sonu ASL ile PTV ilişkisi gösterilememiştir. Ancak, ASL gelişen hastalarda ortalama OS süresi 13 ay iken, ASL gelişmeyen grupta bu süre 21,6 aydır. PFS için ortalama süre ASL gelişen grupta 7,6 ay iken, ASL gelişmeyen grupta 11,3 ay olarak bulunmuştur. RT teknikleri (YART-3B-KRT) arasında ASL gelişmesi açısından bir farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızda PTV hacmi >278 cm³ olan hastalarda nüks/progres riskinin 1.55 kat artmasının büyük tümör hacimi veya STR/biyopsi ile ilgili olabileceği düşünülmüştür.

Rudra ve arkadaşlarının RT alan boyutlarının lenfopeni üzerindeki etkinliğini araştırdığı çalışmada, V25 Gy hacminin çok değişkenli analizde ASL için bağımsız prediktör olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde, ASL'nin de

OS için bağımsız prediktör olduğu saptanmıştır (6). Bu çalışmada, V25 Gy hacimleri sırasıyla %41 ve %53 oranında doz alan, standart ve sınırlı alan RT rejimleri arasında ASL gelişimi açısından anlamlı farklılık gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise V25 Gy doz yüzdesi için eşik değer %58 olarak saptanmıştır. İlâveten, V40 Gy hacmi %27'den büyük olan hastalarda artmış lenfopeni riski gözlenmiştir. Bunun yanında, lenfopeni için V0,5 ve V3 Gy gibi doz yüzdeleri de anlamlı bulunmuştur.

GB tedavisi sırasında lenfosit sayısını etkileyen bir diğer faktör de steroid kullanımudur. Tedavi sırasında oluşabilen vazojenik ödem önlemek amacıyla yaygın olarak kullanılan steroidler ile ilgili yapılan çalışmalarda steroid kullanımının hastaların prognozunu olumsuz yönde etkileyebileceği gösterilmiştir. Hui ve arkadaşlarının çalışmasında, GB eş zamanlı KRT sırasında kullanılan steroid dozunun OS ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Buna göre, tedavi sırasında günlük ortalama 2 mg'dan fazla steroid alan popülasyonda OS süresi 12,6 ay olarak saptanırken, ortalama steroid dozu <2 mg/gün olan grupta bu süre 17,9 ay ($p<0.001$) olarak bildirilmiştir (33). Ayrıca, yüksek doz steroid kullanımının ASL sıklığını arttırarak daha kısa OS görülmesine neden olduğu fakat PFS üzerinde etkili olmadığı raporlanmıştır. Petrelli ve arkadaşlarının 22 yayını ve 8752 hastayı içeren meta-analizinde ise GB tedavisi sırasında steroid kullanımının OS ve PFS üzerinde etkili olup olmadığı araştırılmıştır. İstatiksel analizin sonucunda steroid kullanan hastalar hem OS (HR=1,54 %95 GA 1,37-1,75; $p<0.01$) hem de PFS (HR=1,28 %95 GA 1,1-1,49; $p<0.01$) açısından

dezavantajlı olarak belirtilmiştir (32). Bir başka çalışmada ise, 73 hastalık bir grupta, RT ile eşzamanlı TMZ veya TMZ+BEV alan hastalarda steroid kullanımının OS ve PFS ile ilişkisi incelenmiştir. TMZ grubunda steroid kullanan hastalarda OS (12,7 aya karşı 22,6 ay, $p=0.003$) ve PFS (3,6 aya karşı 8,4 ay, $p<0.0001$) belirgin şekilde kötüleşmiştir. TMZ+BEV grubunda ise steroid kullanımı anlamlı bir farklılık (22,9 aya karşı 22,8 ay, $p=0.481$) yaratmamıştır. Çok değişkenli analizde ise steroid kullanımı OS açısından kötü prognostik faktör ($HR=1,72$ $p=0.045$) olarak raporlanmıştır (31). Ancak, bu çalışmada OS analizi için hasta sayısının yetersiz olması çalışmanın güvenilirliğini azaltmaktadır. Literatürde, steroid kullanımının lenfopeni ile ilişkisini gösteren yayınlar olmasına rağmen, 169 hastalık çalışmamızda steroid ile lenfopeni arasında anlamlı korelasyon görülmemiştir. Ancak, 8 mg ve üzeri dozlarda lenfopeni gelişme riskini belirgin şekilde arttırdığı saptanmıştır. Bunun yanında, steroid kullanılmayan grupta OS ve PFS süresi ortalama 23,1 ve 12,2 ay iken, steroid kullanılan hastalarda bu süreler sırayla 18 ve 9,4 aya düşmektedir.

Cerrahi sonrası RT başlanmasına kadar geçen sürenin hastalığın OS üzerinde etkili olabileceği literatürde yapılan çalışmalarda raporlanmıştır. Buna göre, Blumenthal ve arkadaşlarının yaptığı RTOG çalışmasında RT'ye erken dönemde (<2 hafta) başlamanın, sağkalım (9,2 aya karşı 12,5 ay, $p<0.0001$) üzerinde negatif etki gösterebileceği belirtilmiştir (42). Benzer şekilde, RT'nin cerrahi sonrası 48 günden fazla gecikmesinin, tümör repopulasyonuna bağlı

olarak OS süresinde belirgin azalmaya yol açabileceği saptanmıştır (40). Bu bilgilerle uyumlu olarak, Blumenthal ve arkadaşlarının yaptığı RTOG çalışmasında optimal RT zamanlaması cerrahi sonrası 4-6 hafta arası olarak belirtilmiştir (42). Benzer şekilde, çalışmamızda da en uzun süreli ortalama OS 22,1 ay olarak cerrahi sonrası 4-6 hafta arasında RT başlanan grupta görülmüştür.

Literatürde, RT zamanlaması için yapılmış çalışmalara kısaca göz atacak olursak, TMZ öncesi dönemde cerrahi sonrası 6 haftalık gecikmenin klinik seyri negatif yönde etkilediğini gösteren düşük hasta sayısı ile yapılmış çalışmalar mevcuttur (41, 105). Daha sonra yayınlanan 3000 olgulu RTOG çalışmasında ise 4 haftalık gecikmenin ilk 2 hafta içerisinde RT başlanmasına göre OS avantajı sağladığı gösterilmiştir (106). Temozolamid çağında ise RT zamanlamasını inceleyen RTOG ve diğer klinik çalışmalarda cerrahi sonrası 2-4 haftalık veya 4-6 haftalık süreçte RT başlanmasının OS üzerinde belirgin farklılık oluşturmadığı raporlanmıştır (107, 108, 109). Son olarak Buszek ve arkadaşlarının 2004-2015 yılları arasında tanı almış 45,942 GB hastasını kapsayan çalışmasında optimal RT başlama zamanı, cerrahi sonrası 4-8 hafta arası olarak vurgulanmıştır. Bu aralıkta OS (ortanca 15,2 ay) anlamlı şekilde daha iyi görülmüştür. Bunun haricinde, literatürdeki diğer çalışmalar bir arada değerlendirildiğinde optimal RT zamanlaması için kesişim noktasının cerrahi sonrası 4 ile 5. haftalar arasında olduğu gözlenmektedir (7, 42, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114).

Çalışmamızda, nüks sonrası herhangi bir kurtarma tedavisi alan grupta ortalama PPS 12,8 ay olarak gözlenirken, hiçbir tedavi almayan grupta 4,1 ay olarak saptanmıştır. Benzer şekilde, nüks sonrası RT alan ve almayan, KT verilen ve verilmeyen ve cerrahi olan ve olmayan gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında kurtarma tedavi uygulanmış hastalarda belirgin şekilde sağkalım avantajı izlenmektedir. Rekürrens sonrası RT uygulanan hastalarımızda ortalama PPS 13,2 ay iken, uygulanmayan grupta 8,5 ay olarak saptanmıştır. Literatürde, rekürrent GB için yapılmış çalışmalar incelendiğinde de benzer sonuçlar görülmektedir. Rekürrent GB hastalarında, SRC ile 15-30 Gy doz reçete edilen hastaların OS süresi ortalama 10 ay (4-15 ay arasında) olarak raporlanmıştır (115,116). Erken yaş, küçük tümör hacmi, yüksek performans skoru ve ikinci ışınlamaya kadar olan sürenin 12 aydan fazla olması pozitif prognostik faktörler olarak bildirilmiştir (117, 118, 119). SRC sonrası radyonekroz oranları %20-25 olarak saptanmıştır (120, 121). Bizim datamızda SRC'ye bağlı radyonekroz sadece 2 hastada (%13,3) gelişmiştir. Radyonekroz değerlendirmesi için yeterli hasta sayımız olmamasına rağmen SRC yapılan hastaların %50'sinde KT olarak BEV kullanılmış olması çalışmamızda literatüre göre daha düşük oranda radyonekroz raporlanmasını açıklayabilir.

Sonuç olarak, modern RT ve cerrahi tekniklerine ve gelişen KT ajanlarına rağmen GB hastaları için halen performans durumu, cerrahi rezeksiyon genişliği ve adjuvant KT verilmesi en önemli prognostik faktörler

olarak öne çıkmaktadır. RTOG ve EORTC rejimleri arasında farklılık saptanmamıştır. Ancak, küçük doz alan beyin hacminin artması ASL ile ilişkili bulunmuştur. RT sonunda ASL gelişen hastaların daha kısa OS ve PFS'ye sahip olduğu izlenmiştir. Güncel çalışmalarda, lenfosit sayısının immunoterapötik ajanların etkinliği için de önemli olduğu bilinmektedir. Geniş ve dar alan ışınlamalar arasında nüks paternleri açısından da bir farklılık olmadığı düşünülecek olursa, sınırlı alan RT uygulamanın daha avantajlı olabileceği düşünülmektedir. Bu konuda kesin bir karara varılması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Nüks/progresyon sonrası hastaların ikinci seri tedaviler için değerlendirilmesinin uzun OS süreleri için önemli olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızın avantajları, tek merkezli olması, modern RT tekniklerinin uygulanmış olması, hastaların özellikle rekürrens sonrası tedavi kararı için tümör konseylerinde multidisipliner yaklaşımla değerlendirilmiş olması ve kurtarma tedavisi uygulanmış olmasıdır. Ancak, GB hastaları çok heterojen bir gruptur. Bu nedenle son yıllarda hastaların daha iyi sınıflandırılabilmesi için moleküler ve genetik incelemelerden yararlanılmaktadır. Bunlardan IDH-1 mutasyonu ve MGMT metilasyonu öne çıkmaktadır. MGMT metilasyonunun ülkemizde halihazırda yaygın olarak bakılmaması ve IDH-1 mutasyonunun ancak son yıllarda rutin olarak değerlendirmeye başlanması sebebiyle hastaların prognozunda moleküler ve genetik incelemelerden faydalanılamamıştır. Bu nedenle ilerleyen yıllarda verilerimizin güncellenerek yeniden değerlendirilmesi planlanmaktadır.

6- SONUÇLAR

1- GB hastalarında ortalama OS 20,5 ay, ortalama PFS 10,8 ay ve ortalama PPS ise 8,9 ay olarak saptanmıştır.

2- Tek değişkenli analizde KPS, cerrahi rezeksiyon genişliği, tümör çapı, RT başlama zamanı, RT sonu ASL varlığı, adjuvant KT verilmesi, steroid kullanımı ve PTV hacmi OS ile ilişkili bulunmuştur. Çok değişkenli analizde ise sadece KPS, cerrahi rezeksiyon genişliği ve adjuvant KT'nin OS'yi etkilediği gösterilmiştir.

3- Tek değişkenli analizde ise KPS, cerrahi rezeksiyon genişliği, RT sonu ASL varlığı, adjuvant KT verilmesi, steroid kullanımı ve PTV hacmi PFS ile ilişkili bulunmuştur. Çok değişkenli analizde PFS için, KPS, cerrahi rezeksiyon genişliği, adjuvant KT ve PTV hacmi anlamlılık göstermiştir.

4- Cerrahi sonrası 4-6 hafta içerisinde RT başlanan hastalarda diğer gruplara göre (0-4 hafta, 6-8 hafta) daha uzun OS ve PFS gözlenmiştir.

5- ASL'nin OS ve PFS ile ilişkisi ortaya koyulmuştur. RT sonu ASL varlığı, kötü OS ve PFS ile bağlantılıdır. ASL ile PTV ilişkisi gösterilememiştir. Ancak,

doz yüzdeleri ile ASL ve lenfopeni arasında korelasyon saptanmıştır. ASL riskinin arttığı doz hacim yüzdeleri için eşik değerler belirlenmiştir.

6- RTOG ve EORTC rejimleri arasında OS ve PFS açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ayrıca, her iki rejim arasında ASL riski açısından da fark görülmemiştir. Ancak, ortalama PTV hacimleri arasında anlamlı farklılık vardır.

7- Steroid kullanımı ile lenfopeni ya da ASL ilişkisi saptanmamıştır. Ancak, yüksek doz steroid kullanan grupta lenfopeni riskinin arttığı gösterilmiştir.

8- OS ve PFS üzerinde etkili olan PTV için eşik değer belirlenmiştir. Buna göre, 278 cm³'nin üzerindeki PTV hacimleri kötü OS ve PFS ile ilişkilidir.

9- YART ve 3B-KRT teknikleri arasında OS, PFS, lenfopeni ve ASL açısından anlamlı farklılık görülmemiştir.

10- Nüks veya progresyon sonrasında herhangi bir tedavi alan hastalar, almayan gruba göre belirgin PPS avantajı göstermiştir. Kurtarma tedavisi için optimal tedavi bilinmemekle birlikte tüm modalitelerin (RT, KT, cerrahi) belirgin fayda sağladığı saptanmıştır.

7- KAYNAKLAR

1) Louis N, Perry A, Reifenberge RG, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: A summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131:803–20.

2) Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg.* 2001; 95(2): 190 -8.

3) Lamborn KR, Chang SM, Prados MD. Prognostic factors for survival of patients with glioblastoma: recursive partitioning analysis. *Neuro Oncol.* 2004; 6(3): 227 -35.

4) Helseth R, Helseth E, Johannesen TB, Langberg CW, Lote K, Ronning P, et al. Overall survival, prognostic factors, and repeated surgery in a consecutive series of 516 patients with glioblastoma multiforme. *Acta Neurol Scand.* 2010; 122(3) : 159 -67.

5) Grossman AS, Ye X, Lesser G, Sloan A, Carraway H, Desideri S, et al. Immunosuppression in Patients with High-Grade Gliomas Treated with Radiation and Temozolomide. *Clin Cancer Res.* 2011 Aug 15;17(16):5473-80.

- 6) Rudra S, Hui C, Rao YJ, Samson P, Lin AJ, Chang X, et al. Effect of Radiation Treatment Volume Reduction on Lymphopenia in Patients Receiving Chemoradiotherapy for Glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018 May 1;101(1):217-225.
- 7) Buszek SM, Al Feghali KA, Elhalawani H, Chevli N, Allen PK, Chung C. Optimal Timing of Radiotherapy Following Gross Total or Subtotal Resection of Glioblastoma: A Real-World Assessment using the National Cancer Database. *Sci Rep*. 2020 Mar 18;10(1):4926.
- 8) Ammirati M, Galicich JH, Arbit E, Liao Y. Reoperation in the treatment of recurrent intracranial malignant gliomas. *Neurosurgery* 1987;21:607–14.
- 9) Apuzzo ML. Park Ridge, IL: American Association of Neurological Surgeons; 1990. Malignant Cerebral Glioma (Neurosurgical Topics, 2).
- 10) Scott JN, Rewcastle NB, Brasher PM, Fulton D, Hagen NA, MacKinnon JA, et al. Long-term glioblastoma multiforme survivors: A population-based study. *Can J Neurol Sci*. 1998;25:197–201.
- 11) Kleihues P, Sobin LH. World Health Organization classification of tumors. *Cancer*. 2000;88:2887.

- 12) Johnson, D.R. and O'Neill, B.P. Glioblastoma survival in the United States before and during the temozolomide era. *J Neurooncol* 2012, 107: 359-64.
- 13) Stupp, R., Mason, W.P., van den Bent, M.J., Weller, M., Fisher, B., Taphoorn, M.J., et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005, 352: 987-96.
- 14) Chinot OL, de La Motte RT, Moore N, Zeaiter A, Das A, Philips H, et al. AVAglio: Phase 3 trial of bevacizumab plus temozolomide and radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Adv Ther.* 2011; 28(4): 334- 340.
- 15) Tezcan Y, Koc M. 3-D conformal radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolamide for patients with glioblastoma multiforme and evaluation of prognostic factors. *Radiol Oncol* 2011; 45(3): 213-219.
- 16) McNamara MG, Lwin Z, Jiang H, Chung C, Millar BA, Sahgal A, et al. Conditional probability of survival and post-progression survival in patients with glioblastoma in the temozolomide treatment era. *J. Neurooncol.* 2014;117(1):153–160.
- 17) Gorlia T, van den Bent MJ, Hegi ME, Mirimanoff RO, Weller M, Cairncross JG, et al. Nomograms for predicting survival of patients with newly diagnosed

glioblastoma: prognostic factor analysis of EORTC and NCIC trial 26981-22981/CE.3. *Lancet Oncol.* 2008 Jan;9(1):29-38. Epub 2007 Dec 21.

18) Parsons DW, Jones S, Zhang X, Lin JC, Leary RJ, Angenendt P, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science (New York, NY)*. 2008; 321(5897): 1807-12.

19) Hegi M, Diserens AC, Godard S, Dietrich PY, Regli L, Ostermann S et al. Clinical Trial Substantiates the Predictive Value of O-6-methylguanine-DNA Methyltransferase Promoter Methylation in Glioblastoma Patients Treated With Temozolomide. *Clin Cancer Res.* 2004 Mar 15;10(6):1871-4.

20) Cheng H-B, Yue W, Xie C, Zhang R-Y, Hu S-S, Wang Z. IDH1 mutation is associated with improved overall survival in patients with glioblastoma: a meta-analysis. *Tumor Biology.* 2013; 34: 3555-9.

21) Sanai N, Polley MY, McDermott MW, Parsa AT, Berger MS. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *J Neurosurg* 115: 3-8, 2011.

22) Bloch O, Han SJ, Cha S, Sun MZ, Aghi MK, McDermott MW et al. Impact of extent of resection for recurrent glioblastoma on overall survival. *J Neurosurg* 117: 1032-1038, 2012.

23) Lacroix M, Said DA, Fourney DR, Gokaslan ZL, Weiming S, Demonte F et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 95: 190-198, 2001.

24) Pope WB, Sayre J, Perlina A, Villablanca JP, Mischel PS, Cloughesy TF. MR imaging correlates of survival in patients with high grade gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005;26:2466-2474.

25) Keles GE, Anderson B, Berger MS. The effect of extent of resection on time to tumor progression and survival in patients with glioblastoma multiforme of the cerebral hemisphere. *Surg Neurol.* 1999;52:371-379.

26) D' Amico RS, Englander ZK, Canoll P, Bruce JN. Extent of resection in glioma- A review of the cutting edge. *World Neurosurg.* (2017) 103:538-549.

27) Curran WJ, Scott CB, Horton J, Nelson JS, Weinstein AS, Fischbach AJ, et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85:704-710.

28) Mirimanoff RO, Gorlia T, Mason W, van den Bent MJ, Kortmann RT, Fisher B, et al. Radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma:

recursive partitioning analysis of the EORTC 26981/22981-NCIC CE3 phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2563–2569.

29) Li J, Wang M, Won M, Shaw EG, Coughlin C, Curran WJ, et al. Validation and simplification of the Radiation Therapy Oncology Group recursive partitioning analysis classification for glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Nov 1;81(3):623–630.

30) Bell EH, Pugh SL, McElroy JP, Gilbert MR, Mehta M, Klimowicz AC, et al. Molecular-Based Recursive Partitioning Analysis (RPA) Model for Glioblastoma in the Temozolomide Era: A Correlative Analysis Based Upon NRG Oncology RTOG 0525. *JAMA Oncol.* 2017 June 01; 3(6): 784–792.

31) Shields LBE, Shelton BJ, Shearer AJ, Chen L, Sun DA, Parsons S et al. Dexamethasone administration during definitive radiation and temozolomide renders a poor prognosis in a retrospective analysis of newly diagnosed glioblastoma patients. *Radiat Oncol* 10(1):222, 2015.

32) Petrelli F, De Stefani A, Ghidini A, Bruschi L, Riboldi V, Dottorini L, et al. Steroids use and survival in patients with glioblastoma multiforme: a pooled analysis. *J Neurol.* 2020 Jan 30.

- 33) Hui CY, Rudra S, Ma S, Campian JL, Huang J. Impact of overall corticosteroid exposure during chemoradiotherapy on lymphopenia and survival of glioblastoma patients. *Journal of Neuro-Oncology* (2019) 143:129–136 .
- 34) Sur P, Sribnick EA, Patel SJ, Ray SK, Banik NL. Dexamethasone decreases temozolomide-induced apoptosis in human glioblastoma T98G cells. *Glia*. 2005;50(2):160–7.
- 35) Kim WJ, Dho YS, Ock CY, Kim JW, Choi SH, Lee ST, et al. Clinical observation of lymphopenia in patients with newly diagnosed glioblastoma. *Journal of Neuro-Oncology* (2019) 143:321–328.
- 36) Mendez JS, Govindan A, Leong J, Gao F, Huang J, Campian JL. Association between treatment-related lymphopenia and overall survival in elderly patients with newly diagnosed glioblastoma. *J Neuro- Oncol* 127:329–335, 2016.
- 37) Byun HK, Kim N, Yoon HI, Kang SG, Kim SH, Cho J, et al. Clinical predictors of radiation-induced lymphopenia in patients receiving chemoradiation for glioblastoma: clinical usefulness of intensity-modulated radiotherapy in the immuno-oncology era. *Radiat Oncol*. 2019 Mar 27;14(1):51.

38) Rudra S, Hui C, Rao YJ, Samson P, Lin AJ, Chang X, et al. Effect of Radiation Treatment Volume Reduction on Lymphopenia in Patients Receiving Chemoradiotherapy for Glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018 May 1;101(1):217-225.

39) Peker S, Abacioglu U, Sun I, Yuksel M, Pamir MN. Irradiation after surgically induced brain injury in the rat: timing in relation to severity of radiation damage. *J Neuro-Oncol*. 2004;70:17–21.

40) Burnet NG, Jena R, Jefferies SJ, Kirkby NF. Mathematical modelling of survival of glioblastoma patients suggests a role for radiotherapy dose escalation and predicts poorer outcome after delay to start treatment. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2006;18:93–103.

41) Irwin C, Hunn M, Purdie G, Hamilton D. Delay in radiotherapy shortens survival in patients with high grade glioma. *J Neurooncol*. 2007;85(3):339–343.

42) Blumenthal DT, Won M, Mehta MP, Curran WJ, Souhami L, Michalski JM, et al. Short delay in initiation of radiotherapy may not affect outcome of patients with glioblastoma: a secondary analysis from the Radiation Therapy Oncology Group database. *J Clin Oncol*. 2009;27(5):733–739.

- 43) Choucair AK, Levin VA, Gutin PH, Davis RL, Silver P, Edwards MS, et al. Development of multiple lesions during radiation therapy and chemotherapy in patients with gliomas. *J Neurosurg.* 1986;65:654–8.
- 44) T. Gupta, V. Nair, S.N. Paul, S. Kannan, A. Moiyadi, S. Epari, et al. Can irradiation of potential cancer stem-cell niche in the subventricular zone influence survival in patients with newly diagnosed glioblastoma? *J Neurooncol*, 109 (1) (2012 Aug), pp. 195-203.
- 45) L. Chen, K.L. Chaichana, L. Kleinberg, X. Ye, A. Quinones-Hinojosa, K. Redmond Glioblastoma recurrence patterns near neural stem cell regions. *Radiother Oncol*, 116 (2) (2015 Aug), pp. 294-300.
- 46) E.C. Halperin, G. Bentel, E.R. Heinz, P.C. Burger. Radiation therapy treatment planning in supratentorial glioblastoma multiforme: an analysis based on post mortem topographic anatomy with CT correlations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 17 (1989), pp. 1347-1350.
- 47) Gaspar LE, Fisher BJ, Macdonald DR, Leber DV, Halperin EC, Schold SC, et al. Supratentorial malignant glioma: patterns of recurrence and implications for external beam local treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 24 (1992), pp. 55-57.

48) Burger PC, Dubois PJ, Schold Jr SC, Smith KR, Odom GL, Crafts DC, et al. Computerized tomographic and pathologic studies of the untreated, quiescent, and recurrent glioblastoma multiforme. *J Neurosurg*, 58, (1983), pp. 159-169.

49) Stupp R, Hegi ME, Gorlia T, Erridge SC, Perry J, Hong YK, et al. Cilengitide combined with standard treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CENTRIC EORTC 26071–22072 study): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 15 (2014), pp. 1100-1108.

50) Gilbert MR, Wang M, Aldape KD, Stupp R, Hegi ME, Kurt AJ, et al. Dose-dense temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol*, 31 (2013), pp. 4085-4091.

51) Chang EL, Akyurek S, Avalos T, Rebuena N, Spicer C, Garcia J, et al. Evaluation of peritumoral edema in the delineation of radiotherapy clinical target volumes for glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 68 (2007), pp. 144-150.

52) Scoccianti S, Detti B, Gadda D, Talamonti C, Bordi L, Livi L, et al. Organs at risk in the brain and their dose-constraints in adults and in children: a radiation oncologist's guide for delineation in everyday practice. *Radiother Oncol*, 114 (2015), pp. 230-238.

53) Wick W, Chinot OL, Bendszus M, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, et al. Evaluation of pseudoprogression rates and tumor progression patterns in a phase III trial of bevacizumab plus radiotherapy/temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *Neuro Oncol* 2016;18:1434–1441.

54) Young RJ, Gupta A, Shah AD, Graber JJ, Zhang Z, Shi W, et al. Potential utility of conventional MRI signs in diagnosing pseudoprogression in glioblastoma. *Neurology* 2011;76:1918–1924.

55) H.S. Kim, M.J. Goh, N. Kim, C.G. Choi, S.J. Kim, J.H. Kim. Which combination of MR imaging modalities is best for predicting recurrent glioblastoma? Study of diagnostic accuracy and reproducibility *Radiology*, 273 (3) (2014 Dec), pp. 831-843.

56) V. Sawlani, R. Taylor, K. Rowley, R. Redfern, J. Martin, H. Poptani. Magnetic resonance spectroscopy for differentiating pseudo-progression from true progression in GBM on concurrent chemoradiotherapy. *Neuroradiol J*, 25 (5) (2012 Nov), pp. 575-586.

57) Jena A, Taneja S, Jha A, Damesha NK, Negi P, Jadhav GK, et al. Multiparametric evaluation in differentiating glioma recurrence from treatment-induced necrosis using simultaneous (18)F-FDG-PET/MRI: a single-institution retrospective study. *American Journal of Neuroradiology*. 2017;38(5):899–907.

58) Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC, Jr, Cairncross JG. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol.* 1990;8:1277–80.

59) Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol.* 2010;28(11):1963–1972.

60) Zanello M, Roux A, Ursu R, Peeters S, Bauchet L, Noel G, et al. Recurrent glioblastomas in the elderly after maximal first-line treatment: does preserved overall condition warrant a maximal second-line treatment? *J Neurooncol.* (2017) 135:285–97.

61) Azoulay M, Santos F, Shenouda G, Petrecca K, Oweida A, Guiot MC, et al. Benefit of re-operation and salvage therapies for recurrent glioblastoma multiforme: results from a single institution. *J Neurooncol.* (2017) 132:419–26.

62) Tugcu B, Postalci LS, Gunaldi O, Tanriverdi O, Akdemir H. Efficacy of clinical prognostic factors on survival in patients with glioblastoma. *Turk Neurosurg.* (2010) 20:117–25.

63) Goldman DA, Hovinga K, Reiner AS, Esquenazi Y, Tabar V, Panageas KS. The relationship between repeat resection and overall survival in patients with glioblastoma: a time-dependent analysis. *J Neurosurg.* (2018) 129:1231–39.

64) Zhao YH, Wang ZF, Pan ZY, Péus D, Fernandez JD, Pallud J et al. A Meta-Analysis of Survival Outcomes Following Reoperation in Recurrent Glioblastoma: Time to Consider the Timing of Reoperation. *Front Neurol.* 2019 Mar 26;10:286.

65) Barbagallo GM, Jenkinson MD, Brodbelt AR. ‘Recurrent’ glioblastoma multiforme, when should we reoperate? *Br J Neurosurg.* 2008;22:452–5.

66) Park JK, Hodges T, Arko L, Shen M, Dello Iacono D, McNabb A, et al. Scale to predict survival after surgery for recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol.* 2010;28:3838–43.

67) L Leksell: A stereotactic apparatus for intracerebral surgery. *Acta Chir Scand.* 99:229-233 1949.

68) Sio TT, Jang S, Lee SW, Curran B, Pyakuryal AP, Sternick ES. Comparing Gamma Knife and Cyberknife in patients with brain metastasis. *J Appl Med Phys.* 2014 Jan; 15(1): 14-16.

69) Han EY, Wang H, Luo D, Li J, Wang X. Dosimetric comparison of Fractionated Radiosurgery Plans Using Frameless Gamma Knife ICON and Cyberknife Systems With Linear Accelerator Based Radiosurgery Plans for Multiple Large Brain Metastasis. *J Neurosurg.* 2019 Apr 5; 1-7.

70) H. Kunhiparambath, M.A. Laviraj, G.K. Rath, S. Gupta, D.N. Sharma, M. Rajendran, et al. A Dosimetric Comparison of VMAT, IMRT, and 3DCRT in the Reirradiation of Recurrent Gliomas. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 87(2):S251-S252, October 2013.

71) Kazmi, F., Soon, Y. Y., Leong, Y. H., Koh, W. Y., Vellayappan, B. (2018). Re-irradiation for recurrent glioblastoma (GBM): a systematic review and meta-analysis. *J Neurooncol.* 2019 Mar;142(1):79-90.

72) Chun SJ, Park SH, Park CK, Kim JW, Kim TM, Choi SH, et al. Survival gain with re-Op/RT for recurred high-grade gliomas depends upon risk groups. *Radiother Oncol.* 2018;128:254–9.

73) Cabrera AR, Cuneo KC, Desjardins A, Sampson JH, McSherry F, Herndorn JE, et al. Concurrent stereotactic radiosurgery and bevacizumab in recurrent malignant gliomas: a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;86:873–9.

74) Flieger M, Ganswindt U, Schwarz SB, Kreth FW, Tonn JC, la Fougere C, et al. Re-irradiation and bevacizumab in recurrent high-grade glioma: an effective treatment option. *J Neurooncol.* 2014;117:337–45.

75) Christina Tsien, Stephanie Pugh, Adam Dicker, Jeffrey Raizer, Martha Matuszak, Enrico Lallana et al. RTOG 1205: randomized phase 2 trial of concurrent bevacizumab and re-irradiation vs. bevacizumab alone as treatment for recurrent glioblastoma. *Neuro-Oncology*, Volume 21, Issue Supplement_6, November 2019, Page vi20.

76) Shi W, Bryan MS, Gilbert MR, Mehta MP, Blumenthal DT, Brown PD, et al. Investigating the effect of reirradiation or systemic therapy in patients with glioblastoma after tumor progression: a secondary analysis of NRG Oncology/Radiation Therapy Oncology Group Trial 0525. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;100:38–44.

77) Kim HR, Kim KH, Kong DS, Seol HJ, Nam DH, Lim DH, et al. Outcome of salvage treatment for recurrent glioblastoma. *J Clin Neurosci.* 2015;22:468–73.

78) Minniti G, Armosini V, Salvati M, Lanzetta G, Caporello P, Mei M, et al. Fractionated stereotactic reirradiation and concurrent temozolomide in patients with recurrent glioblastoma. *J Neurooncol.* 2011;103:683–91.

79) Shen CJ, Kummerlowe MN, Redmond KJ, Gutierrez JCM, Usama SM, Holdhoff M, et al. Re-irradiation for malignant glioma: Toward patient selection and defining treatment parameters for salvage. *Adv Radiat Oncol.* 2018;3:582–90.

80) Perry JR, Belanger K, Mason WP, Fulton D, Kavan P, Easaw J, et al (2010) Phase II trial of continuous dose-intense temozolomide in recurrent malignant glioma: RESCUE study. *J Clin Oncol* 28(12):2051–2057.

81) Wick W, Puduvalli VK, Chamberlain MC, van den Bent MJ, Carpentier AF, Cher LM, et al. Phase III study of enzastaurin compared with lomustine in the treatment of recurrent intracranial glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2010;28(7):1168–1174.

82) Weller M, Butowski N, Tran D, Recht L, Lim M, Hirte H, et al. (2016) ATIM-03. ACT IV: an international, double-blind, phase 3 trial of rindopepimut in newly diagnosed, EGFRvIII-expressing glioblastoma. *Neuro Oncol* 18(suppl_6):vi17–vi18.

83) Stark-Vance V: Bevacizumab and CPT-11 in the treatment of relapsed malignant glioma. *Neuro-Oncology* 7::369,2005, (abstr 342).

84) Vredenborg JJ, Desjardins A, Herndon JE, Marcello J, Reardon DA, Jennifer A, et al. Bevacizumab plus Irinotecan in Recurrent Glioblastoma Multiforme. *J Clin Oncol.* 2007 Oct 20;25 (30): 4722-9.

85) Yung WK, Albright RE, Olson J, Fredericks R, Fink K, Prados MD, et al: A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer* 83::588,2000-593.

86) Nieder C, Adam M, Molls M, Grosu AI. Therapeutic options for recurrent high-grade glioma in adult patients: Recent advances. *Crit Rev Oncol Hematol* 60::181,2006-193.

87) Thorsson V, Gibbs DL, Brown SD, Wolf D, Bortone DS, Ou Yang TH, et al. The immune landscape of cancer. *Immunity.* 2018;48:812–30.e14.

88) Arbour KC, Mezquita L, Long N, Rizvi H, Auclin E, Ni A, et al. Impact of baseline steroids on efficacy of programmed cell death-1 and programmed death-ligand 1 blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36:2872–2878.

89) Omuro A, Vlahovic G, Lim M, Sahebjam S, Baehring J, Cloughesy T, et al. Nivolumab with or without ipilimumab in patients with recurrent glioblastoma: results from exploratory phase I cohorts of CheckMate 143. *Neuro-Oncology*. 2018;20:674–686.

90) Reardon D, Omuro A, Brandes A, Mulholland P, Lim M, Wick A, et al. OS10.3 randomized phase 3 study evaluating the efficacy and safety of nivolumab vs bevacizumab in patients with recurrent glioblastoma: CheckMate 143. Phoenix: Society for Neuro Oncology; 2017.

91) Prins RMA, Orpilla J, Lee A, Davidson T, Gaffey S, Sanders C, et al. Neoadjuvant anti-PD-1 immunotherapy promotes intratumoral and systemic immune responses in recurrent glioblastoma: An Ivy Consortium trial. New Orleans: Society for NeuroOncology; 2018.

92) Kirson E.D., Gurvich Z., Schneiderman R., Dekel E., Itzhaki A., Wasserman Y., et al. Disruption of cancer cell replication by alternating electric fields. *Cancer Res*. 2004;64:3288–3295.

93) Stupp R., Wong E.T., Kanner A.A., Steinberg D., Engelhard H., Heidecke V., et al. NovoTTF-100A versus physician’s choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: A randomised phase III trial of a novel treatment modality. *Eur. J. Cancer*. 2012;48:2192–2202.

94) Stupp R., Taillibert S., Kanner A., Read W., Steinberg D., Lhermitte B., et al. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318:2306–2316.

95) Ellingson BM, Wen PY, Cloughesy TF. Modified Criteria for Radiologic Response Assessment in Glioblastoma Clinical Trials. *Neurotherapeutics* 2017 Apr; 14 (2): 307-320.

96) W.K. Yung, R.E. Albright, J. Olson, Fredericks R, Fink K, Prados MD, et al. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer*, 83 (2000), pp. 588-593.

97) Krauze AV, Peters C, Cheng J, Ning H, Mackey M, Rowe L, et al. Re-irradiation for recurrent glioma- the NCI experience in tumor control, OAR toxicity and proposal of a novel prognostic scoring system. *Radiat Oncol*. 2017;12:191.

98) Cheng-Ta Hsieh and Da-Tong Ju (February 20th 2020). Stereotactic Radiosurgery for Recurrent Glioblastoma Multiforme, Tumor Progression and Metastasis. *intechopen*.91163.

99) Marton, E., Giordan, E., Siddi, F., Curzi, C., Canova, G., Scarpa, B., Feletti, A. (2020). Over ten years overall survival in glioblastoma: A different disease? *Journal of the Neurological Sciences*, 408, 116518.

100) Chaichana KL, Torres IJ, Ramirez RN, Raza SM, Gallego MP, Ibrahim A et al. Establishing percent resection and residual volume thresholds affecting survival and recurrence for patients with newly diagnosed intracranial glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2014 Jan; 16(1): 113–122.

101) Haj A, Doenitz C, Schebesch KM, Ehrensberger D, Hau P, Putnik K et al. Extent of Resection in Newly Diagnosed Glioblastoma: Impact of a Specialized Neuro-Oncology Care Center. *Brain Sci.* 2018 Jan; 8(1): 5.

102) Practical Radiation Technical Manual, Health Effects and Medical Surveillance. IAEA-PRTM-2, Section 12, page 26.

103) S. Yovino, L. Kleinberg, S.A. Grossman, M. Narayanan, E. Ford. The etiology of treatment-related lymphopenia in patients with malignant gliomas: Modeling radiation dose to circulating lymphocytes explains clinical observations and suggests methods of modifying the impact of radiation on immune cells. *Cancer Invest*, 31 (2013), pp. 140-144.

104) Kleinberg L, Sloan L, Grossman S, Lim M. Radiotherapy, Lymphopenia, and Host Immune Capacity in Glioblastoma: A Potentially Actionable Toxicity Associated With Reduced Efficacy of Radiotherapy. *Neurosurgery*. 2019 Oct 1;85(4):441-453.

105) Do V, GebSKI V, Barton MB. The effect of waiting for radiotherapy for grade III/IV gliomas. *Radiother Oncol*. 2000;57(2):131–136.

106) Noel G, Huchet A, Feuvret L, Maire JP, Verrelle P, Rhun EL, et al. Waiting times before initiation of radiotherapy might not affect outcomes for patients with glioblastoma: a French retrospective analysis of patients treated in the era of concomitant temozolomide and radiotherapy. *J Neurooncol*. 2012;109(1):167–175.

107) Spratt DE, Folkert M, Zumsteg ZS, Chan TA, Beal K, Gutin PH, et al. Temporal relationship of post-operative radiotherapy with temozolomide and oncologic outcome for glioblastoma. *J Neurooncol*. 2014;116(2):357–363.

108) Graus, F, Bruna J, Pardo J, Escudero D, Vilas D, Barcelo I, et al. Patterns of care and outcome for patients with glioblastoma diagnosed during 2008–2010 in Spain. *Neuro Oncol*. 15, 797–805.

109) Glinski, B, Urbanski J, Hetnal M, Malecki K, Jarosz M, Malecka AM, et al. Prognostic value of the interval from surgery to initiation of radiation therapy in correlation with some histo- clinical parameters in patients with malignant supratentorial gliomas. *Contemp. Oncol.* 16, 34–37.

110) Han, SJ, Rutledge WC, Molinaro AM, Chang SM, Clarke JL, Prados MD, et al. The Effect of Timing of Concurrent Chemoradiation in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma. *Neurosurgery* 77, 248-253; discussion 253.

111) Randolph DM, McTyre EM, Paulsson AK, Holmes JA, Hinson WH, Lesser GJ, et al. Impact of timing of radiotherapy in patients with newly diagnosed glioblastoma. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 151, 73–78.

112) Sun, MZ, Oh T, Ivan ME, Clark AJ, Safaee M, Sayegh ET, et al. Survival impact of time to initiation of chemoradiotherapy after resection of newly diagnosed glioblastoma. *J. Neurosurg.* 122, 1144–1150.

113) Valdivieco I, Verger E, Bruna J, Caral L, Pujol T, Ribalta T, et al. Impact of radiotherapy delay on survival in glioblastoma. *Clin. Transl. Oncol.* 15, 278–282.

114) Pollom EL, Fujimoto DK, Han SS, Harris JP, Tharin SA, Soltys SG. Newly diagnosed glioblastoma: adverse socioeconomic factors correlate with delay in radiotherapy initiation and worse overall survival. *J. Radiat. Res.* 59, i11–i18.

115) Il Han Kim. Appraisal of re-irradiation for the recurrent glioblastoma in the era of MGMT promotor methylation. *Radiat Oncol J.* 2019 Mar; 37(1): 1–12.

116) Shrieve DC, Alexander E 3rd, Wen PY, Kooy HM, Black PM, Loeffler JS, et al. Comparison of stereotactic radiosurgery and brachytherapy in the treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *Neurosurgery.* 1995;36:275–84.

117) Hsieh PC, Chandler JP, Bhangoo S, Panagiotopoulos K, Kalapurakal JA, Marymont MH, et al. Adjuvant gamma knife stereotactic radiosurgery at the time of tumor progression potentially improves survival for patients with glioblastoma multiforme. *Neurosurgery.* 2005;57:684–92.

118) Combs SE, Widmer V, Thilmann C, Hof H, Debus J, Ertner DS. Stereotactic radiosurgery (SRS): treatment option for recurrent glioblastoma multiforme (GBM) *Cancer.* 2005;104:2168–73.

119) Patel M, Siddiqui F, Jin JY, Mikkelsen T, Rosenblum M, Movsas B, et al. Salvage reirradiation for recurrent glioblastoma with radiosurgery: radiographic response and improved survival. *J Neurooncol.* 2009;92:185–91.

120) Kong DS, Lee JI, Park K, Kim JH, Lim DH, Nam DH. Efficacy of stereotactic radiosurgery as a salvage treatment for recurrent malignant gliomas. *Cancer*. 2008;112:2046–51.

121) Park KJ, Kano H, Iyer A, Liu X, Niranjana A, Flickinger JC, et al. Salvage gamma knife stereotactic radiosurgery followed by bevacizumab for recurrent glioblastoma multiforme: a case-control study. *J Neurooncol*. 2012;107(2):323-333.

8- ÖZET

GLİOBLASTOM HASTALARINDA TEDAVİ SONUÇLARIMIZIN VE PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmamızın amacı, kliniğimizde tedavi edilen glioblastom hastalarındaki tedavi sonuçlarını ve prognostik faktörleri incelemektir.

Cerrahi sonrası eş zamanlı KRT almış olan 169 glioblastom hastası çalışmaya dahil edildi. Datalar geriye dönük olarak hasta dosyalarından ve hastane elektronik veri tabanından toplanarak uygun istatistiksel yöntemlerle analiz edildi.

Ortalama takip süresi 19 aydı. Ortalama OS 20,5 ay, PFS 10,8 ay, PPS ise 8,9 ay olarak saptandı. OS oranı 12 ayda %68, 24 ayda %31 olarak, PFS oranı 6 ayda %74, 12 ayda %30 olarak, PPS oranı ise 6 ayda %44, 12 ayda %22 olarak raporlandı. Çok değişkenli analizde OS için KPS, cerrahi rezeksiyon genişliği ve adjuvant KT kullanımı; PFS için ise KPS, cerrahi rezeksiyon genişliği, adjuvant KT ve PTV hacmi anlamlı bağımsız değişkenler olarak bulundu. RT sonunda ASL gelişmesi OS ve PFS'yi olumsuz etkilediği gösterildi. RTOG ve EORTC rejimleri ile YART ve 3B-KRT teknikleri arasında nüks paternleri, ASL gelişimi, OS ve PFS açısından farklılık görülmedi. RT sonrası ASL değerini anlamlı olarak etkileyen doz hacim parametreleri (V3, V5, V10, V15, V20 ve V25, V30, V40, V60 Gy) saptandı ve her biri için eşik değer belirlendi. Nüks sonrası tedavi alan hastalarda, almayan gruba göre belirgin şekilde daha uzun PPS izlendi.

Günümüzde modern tedavi yöntemleri uygulanan ve etkin kurtarma tedavisi seçenekleri ile tedavi edilen hastalarda ortalama sağkalım 24 aya yaklaşmıştır. Umut vadeden RT eşzamanlı immunoterapi tedavileri için lenfosit koruyucu yaklaşımın öne çıkabileceği düşünülmektedir.

9- SUMMARY

THE ASSESSMENT OF CLINICAL OUTCOMES AND PROGNOSTIC FACTORS IN GLIOBLASTOMA PATIENTS

The aim of the study is the assessment of clinical outcomes and prognostic factors in glioblastoma patients treated in our clinic.

One-hundred and sixty-nine glioblastoma patients treated with surgery+concurrent CRT included in our study. Data of patients were gathered from patient files and electronic databases of hospitals, retrospectively and proper statistical analysis applied.

The mean follow-up was 19 months. Mean values for OS, PFS and, PPS were 20,5, 10,8, and, 8,9 months, respectively. The ratios for OS in 12 months and, 24 months were 68% and 31%. The 6 and, 12 months PFS and PPS ratios were 74%, 30% and 44%, 22%, respectively. KPS, extent of resection (EOR) and use of adjuvant TMZ were significant for OS in multivariate analysis. Similarly, KPS, EOR, use of adjuvant TMZ and PTV volume were significant for PFS on multivariate analysis. The presence of ASL at the end of RT affects the OS and PFS negatively. OS and PFS ratios, recurrence patterns and ASL incidence were similar between the RTOG and EORTC regimes and IMRT and 3D-CRT techniques. Dose-volume parameters (V3, V5, V10, V15, V20 ve V25, V30, V40, V60 Gy) related to higher post-treatment ASL ratios were defined. Threshold values for each of them were indicated. Salvage therapies for recurrent disease provide better survival for glioblastoma patients.

Up to date, the survival of glioblastoma patients is reporting approximately 24 months in patients treated with modern techniques and proper salvage treatment approach. Lymphocyte sparing approach may be more effective for concurrent use of promising immunotherapeutic agents with RT.

10- ÖZGEÇMİŞ

1. Adı Soyadı : Niyazi Volkan Demircan

2. Doğum Tarihi: 07.03.1990

3. Unvanı: Arş. Gör. Dr.

4. Öğrenim Durumu: Yüksek Lisans

1996-2004 Gölcük Barbaros İlköğretim Okulu

2004-2008 Kocaeli Fen lisesi

2008-2014 İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İngilizce Bölümü

2014-2016 İstanbul Tıp Fakültesi Üroloji AD

2016-2020 Gazi Üniversitesi T1 Fakültesi Radyasyon Onkolojisi AD

5. Uluslar arası hakemli dergilerde yayınlanan makaleler

1) Akmansu M, Kurt G, **Demircan V**, Senturk E. Results of Chordoma Patients Treated by Different Approaches in a Single Instutuion. Turk Neurosurg 2019.

2) Şahin MM, **Demircan V**, Göcek M, Uzunoğlu E, Akmansu M, Sayar E, Kızıl Y, Aydil U. Submandibular gland cancers: prognostic factors and survival analysis. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2020 Mar 24.

3) Dinc SC, Senturk E, Ucgul A, **Demircan V**, Bora H. The Evaluation of Dose Distribution of Vertebral Growth Plates in Pediatric Patients Who Underwent Craniospinal Raditherapy. Ann Med Res 2019;26(9):1852-5.

6. Uluslar arası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (Proceeding) basılan bildiriler.

1) Erpolat P, Senturk E, Saribas S, Pasinlioglu B, Gulbahar O, Tuncer S, **Demircan V**, Dinc S, Polat O, Elmas C. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor Reduces Radiation Induced Fibrosis in Pericapsular Implant 2020 ASTRO 62st Annual Meeting October 25 – 28, 2020 Florida.

7. Ulusal hakemli dergilerde yayınlanan makaleler

1) **Demircan NV**, Senturk ME, Catli Dinc S, Akyol A, Kılıc D. Meme Kanseri Olgularında Aduvan Radyoterapinin Tiroid Fonksiyonları Üzerine Etkisi. Genel Tıp Derg 2019;29(3):124-129.

2) Catli S, **Demircan V**, Turan A, Senturk E, Karahacioglu E, Bora H. Dosimetric Evaluation of Two Different Total Body Irradiation Techniques Using Eclips Treatment Planning System. Selcuk Med J 2020;36(1):33-38.

8. Bilimsel Kuruluşlara Üyelikleri

1) Türk Radyasyon Onkolojisi Derneği (TROD) (2016-)

2) European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) (2018-)

9. Ödüller

- 1) En iyi Sözel Bildiri Ödülü 2019 UKK

