

Nüks Yapmış Beyin Tümörlerinde Kemoterapi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Dr. İdris YÜCEL, Dr. Tolga KANDEMİR

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D. Onkoloji Bölümü,
SAMSUN

✓ Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji bölümüne başvuran 6 beyin tümörlü olgu procarbazine, vincristine ve lomustine (ya da carmustine)'den oluşan kemoterapi protokolünü aldılar. Protokole önceki tedavilere (cerrahi ve radyoterapi) rağmen tekrarlayan beyin tümörü olan olgular alındı. ECOG performansları 0 ile 1 arasında değişiyordu. Altı ila onüç kür arası kemoterapi yapıldı. Olgular radyolojik ve klinik olarak izlendi. Olguların üç tanesinde tam cevap (TC), üç tanesinde ise kısmi cevap (KC) elde edildi.

Anahtar Kelimeler: Beyin tümörü, Kemoterapi, Nitrozurea

✓ Chemotherapy in Recurrent Brain Tumors

Six patients were admitted to medical oncology department of the Ondokuz Mayıs University Medical School with recurrent primary brain tumors and, received a chemotherapy protocol consisting of procarbazine, vincristine and lomustine (or carmustine). All patients were previously treated by surgery and radiotherapy, and their ECOG performances were 0-1. Six to thirteen cycles of chemotherapy was given. Response was evaluated according to computed tomography and clinical findings. Complete response was obtained in three patients, in the remaining three; response to chemotherapy was partial.

Key words: Brain Tumor, Chemotherapy, Nitrosurea

Malign gliomalar beyin tümörleri içinde heterojen bir gruptur. Bu tümörlerin histolojik sınıflaması amacı ile pek çok sistem kullanılmakla beraber, halen dünyada standartlaşmış bir klasifikasyon şeması yoktur. Tüm tipler için cerrahi ve radyoterapi temel tedavilerdir. Ancak cerrahi, tanı için esastır ve pek çok olguda semptomları düzeltir. Radyoterapi belirgin şekilde yaşam kalitesini iyileştirir ve yaşam süresini uzatır⁽¹⁾. Kemoterapinin yararları tam net değildir.

Malign gliomalarda başarılı kemoterapiye ait raporlar 1980'lerin sonunda belirlemeye başlamıştır^(2,3). Özellikle nitrosurea grubu alkilleyici ajanlar, vincristine ve procarbazine gibi kan beyin bariyerini kısmen geçebilen ilaçlar glial tümörlerin kemoterapisinde etkili bulunmuştur⁽⁴⁾.

Bu çalışma daha önce cerrahi ve radyote-

rapı uygulanmış nüks glial tümörlü 6 olgunu değerlendirilmesi amacı ile yapılmıştır.

MATERYAL ve METOD

Daha önce cerrahi ve radyoterapi uygulanmış 21-56 yaş arası (ortalama 38,6) biri kadın, 6 olgu çalışmaya alındı.

Yüksek sellülariteli, pleomorfizm gösteren, sık mitoz, vasküler proliferasyon veya nekrozlu biopsi örnekleri, patolojik kanıt olarak kabul edildi.

ECOG performans durumları 0 ya da 1 idi.

Kemoterapi rejimi 6 haftada bir uygulanmak üzere 6 ile 13 kür arasında değişen şekilde yapıldı. Kemoterapi şeması;

Carmustine (BCNU) 100 mg/m² iv birinci gün veya Lomustine (CCNU) 80 mg/m² p.o. birinci gün

Procarbazine 100mg/m² p.. 1-10 günler

Vincristin 1,4 mg/m² (max 2 mg) 1.,22. gün şeklinde uygulandı.

Olgular kemoterapi öncesi tam biyokimya, hemogram ve nörolojik muayeneden geçirildi. Her kemoterapi siklusundan önce tekrarlandı. Beyin tomografileri 3 ayda bir tekrarlandı. Kemoterapi toksisitesi WHO kriterlerine göre değerlendirildi. (Grade 1-4)

Cevaplar ölçülen tümör boyutuna göre Tam Cevap (TC=Tümör boyutlarında %90 ve üzeri küçülme), Kısmi Cevap (KC=Tümör boyutlarında %50-90 arası küçülme), İlerleyen Hastalık (İH=Tümör boyutlarının %25 artması), Stabil Hastalık (SH=.bu üç durum dışında) olarak değerlendirildi.

İzlem süresi kemoterapi başlangıcından itibaren 13, 18, 36, 10, 13 ve 14 aydır.

Olgularda radyasyon nekrozu yoktu.

Hepsi tekrarlayan tümöre ya da rezidüel hastalığa sahipti. Hiç bir hastaya daha önce kemoterapi uygulanmamıştı.

BULGULAR

Olguların özellikleri Tablo: 1'de sunulmuştur.

Olguların hiç birinde kemoterapiyi bırakmayı yada kesmeyi gerektirecek yan etki görülmedi. Sadece bir olguda son kemoterapiyi takiben grade-3 granülositopeni gelişti ve G-CSF ile kontrol altına alındı. Bir hastada grade-1 nöropati gözlemlendi.

Tedavi sonuçları Tablo: 2'de gösterilmiştir.

Bir hastamızın kemoterapi öncesi ve sonrası beyin tomografileri Şekil-1 ve Şekil-2 de sunulmuştur

Tablo-1: Olguların Özellikleri

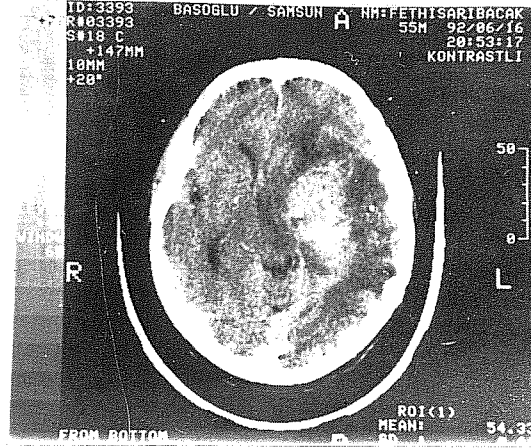
Olgu Yaş	Cins	Patolojik tanı	Cerrahi	RT	Nükse kadar geçen süre
1 33	E	Glioblastome multiforme	+	+	3 ay
2 34	E	Glioblastome multiforme	+	+	18 ay
3 35	E	Anaplastik astrositom	+	+	3 ay
4 53	E	Oligodendroglioma	+	+	10 ay
5 56	K	Glioblastome multiforme	+	+	1 ay
6 21	E	Glioblastome multiforme	+	+	3 ay

Tablo-2: Tedavi Sonuçları

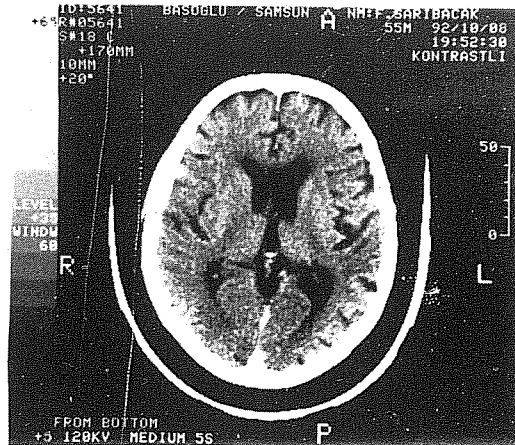
Olgu	Kemoterapi	Toksisite	Cevap	Cevap süresi (*) (ay)
1	BCNU, Procarbazine, Vincristin	yok	KC	13 +
2	CCNU, Procarbazine, Vincristin	yok	TC	18 +
3	BCNU, Procarbazine, Vincristin	yok	KC	36 +
4	BCNU, Procarbazine, Vincristin	Lökopeni Nöropati	TC	10 -
5	BCNU, Procarbazine, Vincristin	yok	KC	13 +
6	BCNU, Procarbazine, Vincristin	yok	TC	14 +

(*) + işaretli olgular halen belirtilen cevap koşullarında yaşamaktadırlar. 4 nolu olgu rekürrens nedeniyle kaybedilmiştir.

Şekil-1



Şekil-2



TARTIŞMA ve SONUÇ

Malign glial tümörlerde ilk tedavi yaklaşımı total cerrahi rezeksiyondur. Ama bu olguların %10-35'ine cerrahi rezeksiyon uygulanabilmektedir. Tümörün mümkün olan en fazla şekilde rezeksiyonunun prognostik açıdan önemi çok fazladır⁽⁵⁾. Cerrahi sonrası eklenen radyoterapi Grade 1-2 astrositomlarda sağkalım oranlarını %20'lerden %50'lere taşıyabilir. Grade 3-4 olgularında ise 3-6 ay dolaylarında olan ortalama yaşam süresini iki katına çıkarabilmektedir^(6,7).

Yüksek grade'li astrositomlar invaziv karakterlidir ve bu nedenle cerrahi ve radyoterapi ile kontrol altına alınmaları zordur. Son dönemlerde kemoterapi tedaviye eklenmiş olup nitrosurealar ümit vericidir. BCNU ile radyoterapinin sinerjistik etkileri olduğu öne sürülmüştür⁽⁸⁾.

Malign gliomalarda başarılı kemoterapiye ait raporlar 1980'lerin sonunda belirlemeye başlamıştır. Glial tümörlerin tedavisinde önemli sorunlardan biri kan-beyin bariyeridir⁽⁹⁾. Özellikle nitrosurea grubu alkilleyici ajanlar ve vincristin, procarbazine gibi kan-beyin bariyerini kısmen geçebilen ilaçlar glial tümörlerin kemoterapisinde etkili bulunmuştur⁽⁴⁾.

Yapılan çalışmalarda görülmüştür ki BCNU'nun reküren gliomalarda etkinliği α -İnterferonla artırılabilir⁽⁸⁾. Hayvan deneylerinde BCNU uygulaması öncesi çinko kullanımının kemik iliği toksisitesinde azalma yaptığı ama tümöre etkinlikte fark yaratmadığı görülmüştür⁽¹⁰⁾. Dibromodulcitol (DBD) ile BCNU birlikteliği glioma tedavisinde iyi sonuçlar vermektedir⁽¹¹⁾. 06-metilguanin ve 06-benzilguanin DNA tamiiri yapan 06-metilguanin-DNA metiltransferazın inhibitörleridir. Yapılan çalışmalarda bu iki maddenin kullanılmasının ACNU ile yapılan kemoterapilerde sitotoksiteyi

arttırdığı görülmüştür⁽¹²⁾.

Daha önce radyoterapi almadan nitrosurea ve alkilleyici ajanlarla kemoterapi yapılanlarda cevap alınmış olmakla beraber çoğu vaka cevpsızdır. Bir grup çalışmalar cevap oranlarını %50'den büyük göstermektedir; fakat titiz bir inceleme sonunda bu çalışmalarda minör cevap veya stabil hastalığın da cevap olarak değerlendirildiğini ya da kortikosteroid tedavisinin dramatik palyasyon etkisinin gözardı edildiğini görmek mümkündür^(13,14). Bu nedenlerle, kemoterapinin cerrahi ve radyoterapiye eklendiğinde ortalama yaşam süresini uzatıldığına dair çalışmalar yetersiz kalmıştır^(1,15,16). Sadece delaylı istatikselsel analizler adjuvan kemoterapinin yararlarını göstermede inandırıcıdır⁽¹⁷⁾.

Olgu sayısı çok az olmakla birlikte, daha önce cerrahi ve radyoterapi uygulanmış nüks glial tümörlerde BCNU/CCNU, vincristin ve procarbazine'den oluşan kemoterapi programının etkili olduğunu, toksisitenin de minimal düzeyde olması nedeniyle nitrosurea dozlarının daha da arttırılarak daha iyi sonuçlar alınabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca glial tümör olgularına cerrahi ve radyoterapiden sonra nüksü beklemeden yapılacak adjuvant kemoterapinin yaşam süresine olan etkileri de araştırılmalıdır.

Geliş Tarihi: 27.11.1995

Yayına Kabul Tarihi: 15.10.1996

KAYNAKLAR

1. Walker MD, Alexander E, Hunt WE, et al: Evaluation of BCNU and/or radioterapy in treatmet of anaplastic gliomas. J Neurosurg 1978; 49: 333-334.
2. Cairncross JG, Macdonald DR: Suc-

- cessful chemotherapy for recurrent malignant oligodendriogloma. *Ann Neurol.* 1988; 23: 360-364.
3. Glass J, Hochberg FH, Gruber ML, et al: The treatment of oligodendriogloma and mixed oligodendriogloma-astrocytoma with PVC chemotherapy. *J Neurosurg* 1992; 76: 741-745.
 4. Levin VA, Edwards MS, Wright DC, et al: Modified procarbazine, CCNU and vinristine (PVC-3) combination chemotherapy in the treatment of malignant brain tumors. *Cancer Treat Rep* 1980; 64: 237-341.
 5. Winger MJ, Macdonald DR, Cairncross JG: Supratentorial gliomas in adult. *J Neurosurg.* 1989; 71: 487.
 6. Garcia DM, Fulling KH, Marks JE: The value of radiation in addition to surgery for astrocytoma of the adult cerebrum. *Cancer* 1985; 55: 919-927.
 7. Leibel SA, Sheline GE, Wara W, et al: The role of radiation therapy in the treatment of astrocytoma. *Cancer* 1975; 35: 1551-1557.
 8. Buckner JC, Brown LD, Kugler JW et al: Phase II evaluation of recombinant interferon alpha and BCNU in recurrent glioma. *J Neurosurg* 1995; 83(3): 430-435.
 9. Kuratsu J, Ushio Y: Chemotherapy of brain tumors. *Gan to Kagaku Ryoho (Japanese Journal of Cancer & Chemotherapy).* 1994; 21 Suppl 3: 377-83.
 10. Roosen N, Doz F, Yeomans KL et al: Effect of pharmacologic doses of zinc on the therapeutic index of brain tumor chemotherapy with carmustine. *Cancer Chemotherapy - Pharmacology.* 1994; 34(5): 385-92.
 11. Hildebrand J, Sahmoud T, Mignolet F et al: Adjuvant therapy with dibromodulcitol and BCNU increases survival of adults with malignant gliomas. EORTC Brain Tumor Group. *Neurology.* 1994; 44(8): 1479-83.
 12. Mineura K, Izumi I, Watanabe K et al: Potential of 06-methylguanine or 06-benzylguanine in the enhancement of chloroethylnitrosourea cytotoxicity on brain tumours. *Acta Neurochirurgica.* 1994; 128(1-4): 13-20.
 13. Macdonald Dr, Cascino TL, Schold SC, et al: Response criteria for phase 2 studies of malignant glioma. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1277-1280.
 14. Cairncross JG, Macdonald DR, Pexman JHW, et al: Steroidinduced CT changes in patients with recurrent malignant glioma. *Neurology* 1988; 38: 725-726.
 15. Regan TJ, Bixel HF, Childs DS, et al: Controlled study of CCNU and radiation therapy in malignant astrocytoma. *J Neurosurg* 1976; 44: 186-190.
 16. Trajanowski T, Peszynski J, Turowski K, et al: Postoperative radiotherapy and radiotherapy combined with CCNU chemotherapy for treatment of brain gliomas. *J Neurooncol* 1988; 6: 285-291.
 17. Fine HA, Dear KGB, Loeffler JS, et al: Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer* 1993; 71: 2585-2597.

