

## YÜKSEK GRADE'Lİ GLİAL TÜMÖRLERDE RADYOTERAPİ SONUÇLARIMIZ VE HİPERFRAKSİYONASYONUN SAĞKALIMA ETKİSİ

Serdar Soyuer\* • Eray Karahacıoğlu\*\* • Hüseyin Bora\*\*\* • Bünyamin Kaplan\*  
Oğuz G. Yıldız\*\*\*\* • Okan Orhan\*\*\*\*

### ÖZET

Bu çalışmada, yüksek grade'li glial tümör tanısıyla radyoterapi uygulanan olguların tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi ve değişik fraksiyon şemalarının sağkalım oranları üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Aralık 1992 ile Mart 1997 tarihleri arasında radyoterapi uygulanan glioblastoma multiforme tanısı almış 19, anaplastik astrositoma tanısı almış 7, toplam 26 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Olguların 8'i kadın, 18'i erkektir. Yaşları 22 ile 67 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 50'dir. Tüm olgularda ortalama genel sağkalım 10.13 ay olarak saptanmış, 12 aylık genel sağkalım ise % 30.77 olarak hesaplanmıştır. Ortalama genel sağkalım glioblastoma multiforme tanılı olgularda 8.60 ay, anaplastik astrositoma tanılı olgularda ise 14 ay olarak saptanmıştır. Konvansiyonel tedavi grubuyla, hiperfraksiyone tedavi grubu arasında genel sağkalım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ( $p > 0.05$ ).

**Anahtar kelimeler:** Astrositom, Glioblastom, Hiperfraksiyonasyon, Radyoterapi,

### SUMMARY

#### The result of radiotherapy on the high grade gliomas and the effect of fractionation on survival

The aim of this study is to evaluate the treatment results of high grade gliomas treated by radiotherapy and to investigate the effect of different fractionation schedules on survival. Seven cases with anaplastic astrocytoma and 19 cases with glioblastoma multiforme, total 26 cases were treated by radiotherapy between December 1992, March 1997. 8 cases were female and 18 cases were male. Ages were between 22 and 67, median age was 50. General survival of all cases was 10.13 months and survival rate at 12 months was 30.77%. Median survival for cases with glioblastoma multiforme was 8.60 months and for cases with anaplastic astrocytoma was 14 months. There was not seen a statistically significant survival advantage at hyperfractionated treatment group ( $p > 0.05$ ).

**Key words:** Astrocytoma, Glioblastoma, Hyperfractionation, Radiotherapy,

Yüksek grade'li glial tümörler, erişkinlerde tüm primer beyin tümörlerinin % 40'ını oluştururlar (1). Olguların % 75'ini oluşturan glioblastoma multiforme'de beş yıllık genel sağkalım oranı % 1'in altında iken, % 25'ini oluşturan anaplastik astrositomada bu oran yaklaşık % 20'dir (2). Kötü prognozlu bu tümörlerde cerrahiye adjuvan radyoterapinin sağkalımı arttırdığı randomize çalışmalarla gösterilmiştir (1,2). Değişik fraksiyon şemalarının sağkalım üzerine etkisi de çeşitli araştırmalara konu olmuştur (3-9).

Bu çalışma ile, bölümümüzde yüksek grade'li glial tümör tanısıyla radyoterapi uygulanan olguların tedavi

sonuçlarının değerlendirilmesi ve değişik fraksiyon şemalarının sağkalım oranları üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

### GEREÇ VE YÖNTEM

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda, Aralık 1992 ile Mart 1997 tarihleri arasında radyoterapi uygulanan glioblastoma multiforme tanısı almış 19, anaplastik astrositoma tanısı almış 7, toplam 26 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Olguların 8'i kadın, 18'i erkektir. Yaşları 22 ile 67 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 50'dir.

\* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onk. AD Öğr. Gör. Uz. Dr. Kayseri

\*\* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onk. AD Başk. Yrd. Doç. Dr. Kayseri

\*\*\* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onk. AD Öğr. Gör. Uz. Dr. Ankara

\*\*\*\* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onk. AD Ass. Dr. Kayseri

Genel durum değerlendirmesinde Karnofsky Performans Skalası kullanılmıştır. Olguların radyoterapi öncesi KPS'si 50 ile 90 arasında değişmektedir.

Radyoterapi inoperabl kabul edilen beş olguya primer tedavi olarak, kalan 21 olguya ise postoperatif dönemde adjuvan tedavi olarak uygulanmıştır. Cerrahi uygulanan olguların 11'inde subtotal kitle eksizyonu, 10'unda gross total kitle eksizyonu gerçekleştirilmiştir.

Olguların radyoterapisi Co-60 teleterapi aygıtıyla yapılmıştır. Radyoterapi uygulamasında farklı iki tedavi şeması kullanılmıştır. Onaltı olgu günlük 200 cGy'lik fraksiyonlarla, tüm beyin 5000cGy'e kadar iki yan alandan izosentrik tedavi modeliyle ışınlanmış, daha sonra tümör bölgesine 800 ile 1400 cGy'lik ek doz uygulanmıştır. Diğer 10 olgu ise fraksiyonlar arası 6 saatten az olmamak kaydıyla günlük 2x120 cGy'lik dozlarla tüm beyin iki yan alandan toplam 6000 cGy ışınlanmış, tümör bölgesine 5 gün süreyle 2x120cGy ek tedavi uygulanarak toplam tümör dozu 7200cGy'e ulaşılmıştır.

Tüm olgularda tedavi süresince 12-16 mg/gün dexamethazon verilmiştir.

Olguların genel sağkalım hesapları Kaplan-Meier yöntemiyle yapılmış, farklı tedavi şemalarına ait sağkalım eğrilerinin karşılaştırılmasında log-rank testi kullanılmıştır. Sağkalım süresi için başlangıç tarihi olarak opere olgularda histopatolojik tanı tarihi, inoperabl olgularda ise radyolojik tanı tarihi kabul edilmiştir.

#### BULGULAR

Tüm olgularda ortalama genel sağkalım 10.13 ay olarak saptanmış, 12 aylık genel sağkalım ise % 30.77 olarak hesaplanmıştır. Tüm olguların genel sağkalım oranları Şekil 1.'de gösterilmiştir.

Glioblastoma multiforme tanılı olgularda ortalama genel sağkalım 8.60 ay, anaplastik astrozitoma tanılı olgularda ortalama genel sağkalım 14 ay olarak saptanmıştır.

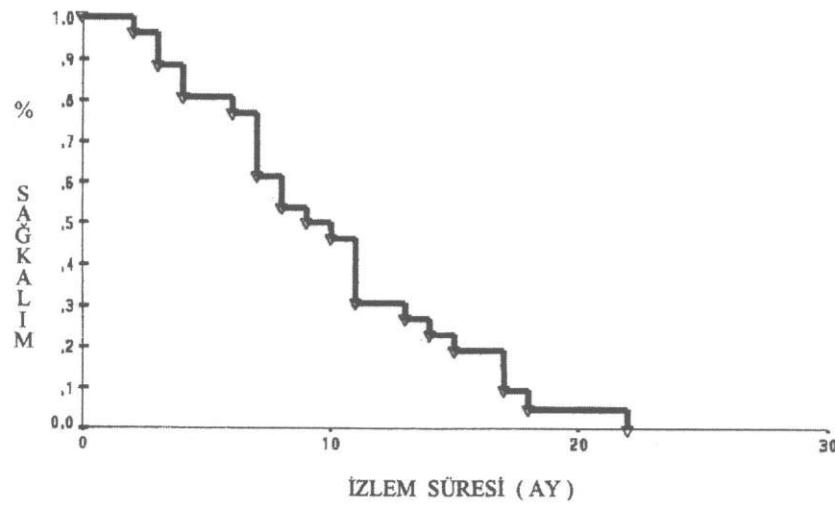
Cerrahi girişim uygulanan olgularda tedavi modeline göre yapılan değerlendirmede ortalama genel sağkalım, subtotal kitle eksizyonu yapılan grupta 8.20 ay, gross total kitle eksizyonu yapılan grupta 11.45 ay olarak saptanmıştır.

Konvansiyonel tedavi grubuyla, hiperfraksiyone tedavi grubu arasında genel sağkalım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ). Şekil 2'de farklı fraksiyon şemalarına göre sağkalım oranları gösterilmiştir.

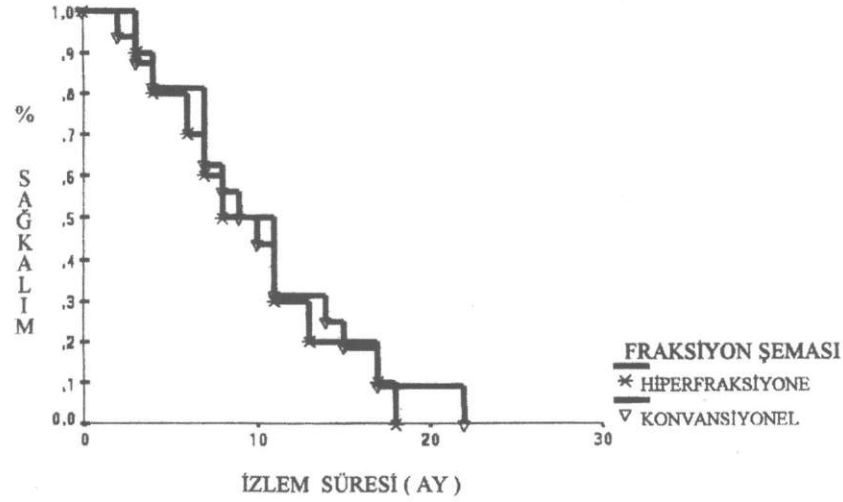
Tedavi bütün hastalar tarafından iyi tolere edilmiş ve tedaviyi kesmemizi gerektirecek erken komplikasyon saptanmamıştır. Olgularımızda oluşabilecek radyonekrozis sağkalıma etkisiyle ilgili bir değerlendirme yapılamamıştır.

#### TARTIŞMA

Yüksek grade'li glial tümörlerde, standard tedavi yaklaşımı, sağkalıma olumlu etkisi randomize çalışmalarla kanıtlanmış olan cerrahi tümör rezeksiyonu ve postoperatif radyoterapidir(1).



Şekil 1. Tüm olguların en genel sağ kalımı



Şekil 2. Fraksiyon şemasına göre genel sağkalım oranları

Cerrahi rezeksiyonun genişliğinin sağkalıma etkisi önemli bir prognostik faktördür(1). Bizim cerrahi girişim uygulanan olgularımızda, tedavi modeline göre yapılan değerlendirmede ortalama genel sağkalım, subtotal kitle eksizyonu yapılan grupta 8.20 ay, gross total kitle eksizyonu yapılan grupta 11.45 ay olarak saptanmıştır. Gross total kitle eksizyonu yapılan grupta sağkalım oranı daha yüksek saptanmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır( $p>0.05$ ).

Cerrahi + postoperatif konvansiyonel radyoterapi ile uzun süreli tümör kontrolü ve sağkalım elde edilememesi, araştırmacıları farklı fraksiyon şemalarının uygulandığı çalışmalar yapmaya yöneltmiştir(3-9). Shin ve ark. çalışmalarında tümör dozunu 50 Gy'de sabit tutarak, hastaları iki gruba randomize etmişler ve 1 ve 2 yıllık sağkalımı multipl günlük fraksiyon uygulanan grupta sırasıyla % 54 ve % 21, konvansiyonel grupta ise % 32 ve % 10 olarak saptamışlardır(8). Aynı araştırmacının 1985 yılında yayınladığı diğer bir çalışmada da multipl günlük fraksiyonla konvansiyonel gruba göre belirgin sağkalım avantajı gösterilmiştir (9). Turkan ve ark., CHART Protokolü ile tarihsel seriye göre daha yüksek sağkalım oranları saptamışlar ve

CHART protokolünün yüksek grade'li glial tümörlerde ümit verici bir tedavi modeli olduğunu belirtmişlerdir(3).

Kurtman ve ark. ise hiperfraksiyone radyoterapinin ciddi erken komplikasyon oluşmadan uygulanabilecek bir tedavi yaklaşımı olduğunu belirtmişlerdir(4). Buna karşın, hiperfraksiyonasyonun sağkalım avantajı sağlamadığına dair yayınlar da mevcuttur(1,6,7). RTOG'un faz II çalışmasında 2 x 1.2 Gy/ gün dozlarla toplam 81.6 Gy uygulanan grupta ve 2 x 1.6 Gy/ gün akselere tedaviyle toplam 48 ile 54.4 Gy uygulanan gruplarda sağkalım avantajı gösterememişlerdir(1).

Bizim olgularımızda gerek konvansiyonel, gerekse hiperfraksiyone tedavi şeması iyi tolere edilmiştir. Buna karşın hiperfraksiyone tedavi grubuyla, konvansiyonel tedavi grubu arasında sağkalım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır( $p>0.05$ ).

Sonuç olarak, yüksek grade'li glial tümörlerde hiperfraksiyonasyonun sağkalıma etkisi halen tartışmalıdır; bizim olgularımızda konvansiyonel tedaviye üstünlüğü gösterilememiştir. Bu konunun aydınlığa kavuşabilmesi için, daha geniş serilerle, prospektif, randomize çalışmalara gereksinim vardır.

## KAYNAKLAR

1. Perez CA, Brady LW: *Principles and Practice of Radiation Oncology* (3<sup>rd</sup> ed) Lippincott-Raven, Philadelphia 1998; pp: 777-829.
2. Cameron RB: *Practical Oncology* Appleton & Lange, Connecticut 1994; pp: 435-444.
3. Turkan S, Beşe NŞ, Uzel Ö ve ark: Yüksek gradeli intrakraniyal astrositomların radyoterapisinde farklı bir fraksiyonasyon şeması. *Türk Onkoloji Dergisi*, 1996; 11(2): 16-20.
4. Kurtman C, Çelebioğlu B, Çakmak A ve ark: Yetişkin hastalarda beynin yüksek gradeli astrositomlarında hiperfraksiyone radyoterapi. *Türk Onkoloji Dergisi*, 1994; 9(3-4): 28-30.
5. Koukourakis M, Scarlatos J, Yiannakakis D et al: High dose hyperfractionated radiotherapy for adults with glioblastomas. *Medical Dosimetry*, 1993; 18: 99-105.
6. Deutsch M, Green SB, Strike TA et al: Results of a randomized trial comparing BCNU plus radiotherapy, streptozotocin plus radiotherapy, BCNU plus hyperfractionated radiotherapy, and BCNU following misonidasole plus radiotherapy in the postoperative treatment of malignant glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1989; 16(6): 1389-1396.
7. Payne DG, Simpson WJ, Keen C et al: Malignant astrocytoma: hyperfractionated and standard radiotherapy with chemotherapy in a randomized prospective clinical trial. *Cancer*, 1982; 50(11): 2301-2306.
8. Shin KH, Muller PJ, Geggie PH: Superfractionation radiation therapy in the treatment of malignant astrocytoma. *Cancer*, 1983; 52 (11): 2040-2043.
9. Shin KH, Urtasun RC, Fulton D et al: Multiple daily fractionated radiation therapy and misonidasole in the management of malignant astrocytoma. A preliminary report. *Cancer*, 1985; 56(4): 758-760.