

EFFECTS OF THE USE TEMOZOLAMİD İN HIGH GRADE GLİOMA

YÜKSEK GRADE'Lİ GLİAL TÜMÖRLERDE TEMOZOLAMİD KULLANIMI

Arsal Acarbaş ¹, Nezih Özkan ²

1 Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Muğla, Türkiye

2 Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Bolu, Türkiye

Abstract

Effects of 'Temozolamid' on high-grade glioma patients results was obtained. 'Temozolamid' treatment was started for 20 patients after radiotherapy who was operated in Vakıf Gureba Hospital Neurosurgery Clinic and histological, clinical, radiological diagnosis confirmed and the data then backward as analyzed. Survival and progression-free survival was calculated by Kaplan-Meier estimates. Comparing differences between groups were using the log-rank test (median \pm CI, confidence interval). Total survival with Kaplan-Meier estimated according to the Temozolamid Group Median (CI) 11 (11:51 to 10:49) Progression-free survival according to the Kaplan-Meier estimated median Temozolamid Group (CI): 9.5 (9.1-11) were found. In our study use of 'temozolamid' is exactly positive effect on progression-free survival was seen

Key Words : Anaplastic Astrositom , High Grade Glial Tumors , Survival , Temozolamid

Özet

Yüksek grade'li glial tümörlü hastalarda 'Temozolamid' kullanımı ile elde edilen sonuçların değerlendirilmesi amaç edinildi. Vakıf Gureba Hastanesi Beyin Cerrahisi kliniğinde opere olan ve histolojik, klinik, radyolojik olarak tanısı doğrulanmış 20 hastaya radyoterapi sonrası 'Temozolamid' tedavisi başlandı ve bu veriler daha sonra geriye yönelik olarak analiz edildi. Sağ kalım ve ilerlemesiz sağ kalım hesaplanırken Kaplan-Meier yöntemi, gruplar arasında farklılık karşılaştırılırken log-rank test kullanıldı (medyan \pm CI; güvenlik aralığı). Total Sağ kalımın Temozolamid grubuna göre Kaplan-Meier ile tahmini medyan (CI) 11 (11.51-10.49) İlerlemesiz sağ kalımın Temozolamid grubuna göre Kaplan-Meier Tahmini Medyan (CI): 9.5 (9.1-11) bulundu. Çalışmamızda anlamlı şekilde 'temozolamid' kullanımının progresyonsuz sağkalım üzerinde pozitif yönde etkili olduğunu kesinlikle göstermektedir

Anahtar Kelimeler: Anaplastik Astrositom, Yüksek Dereceli Glial Tümör, Sağkalım, Temozolamid

Yazışma Adresi: Arsal ACARBAŞ, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği 0.532.7282277
arsal5@hotmail.com

Bu çalışma 20-24 Nisan 2007 tarihinde Türk Nöroşirürji Derneği, XXI. Bilimsel Kongresinde Elektronik Poster olarak sunuldu.

Giriş

Santral sinir sistemi tümörleri içinde astrositomalar glial orijinli primer beyin tümörlerinin en sık görülenidir (1). GBM'de halen geçerli standart tedavi; geniş cerrahi rezeksiyon ve sonrasında fraksiyone olarak uygulanan 55-60 Gray radyoterapidir. Bunlara ek olarak, temelde nitrozure grubu kemoterapotik ajanlar da tedaviye eklenebilmektedir (2,3). Santral sinir sistemi tümörleri içinde, ilk 15 yaşındaki primer tümörlerin yaklaşık % 40-45'i, erişkin yaş grubunda ise %50-60'ı astrositer kökenli tümörlerdir. Hemen tüm yaş gruplarında erkeklerde kadınlara göre hafif bir fazlalık saptanmaktadır. Astrositomalar glial orijinli primer beyin tümörlerinin en sık görülenidir. Tüm astrositik tümörlerin 2/3'si Grade III,IV astrositomalarıdır. Grade I,II astrositomaların %75'i supratentoriyal bölgede lokalizedir. Supratentoriyal lokalizasyon çocukluk çağında %35 oranında görülür. Kansere bağlı ölümlerin % 2'sinden gliomalar sorumludur. (1,4)

GBM'de halen geçerli standart tedavi; hastanın yaşı, genel durumu ve tümör yerleşimi göz önüne alınarak yapılan geniş cerrahi rezeksiyon ve sonrasında fraksiyone olarak uygulanan 55-60 Gray konvansiyonel radyoterapidir. Beyin tümörlü hastalarda cerrahi girişim, ana tedavi yöntemidir. Cerrahi, sadece tümör yükünü azaltmakla kalmayıp, doğru doku tanısı ile tedavinin yönlendirilmesine de yardımcı olmaktadır. Ayrıca intrakranial basınç düşmekte ve nörolojik performans durumunda düzelme sağlanmaktadır. Uygulanacak rezeksiyonun kapsamı tümör özelliklerine ve lokalizasyonuna göre çeşitlilik gösterir. Amaç; tümörü maksimum çıkarmak, normal işlevlere minimal zarar vermek ve hastanın yaşam kalitesini bozmamak olmalıdır (5).

Bunlara ek olarak, temelde nitrozure grubu kemoterapotik ajanlar da tedaviye eklenebilmektedir. Temozolomid (Temodal, Temodar; Schering-Plough,

Kenilworth, NJ), özellikle nükseden gliomalarda etkinlik göstermiş olan yeni bir alkilizan ajandır (6). Temodal iyi SSS geçişi olan ve oral yararlanımı yüksek olan bir ilaçtır. İyi tolere edilir ve önceden tahmin edilebilen myelotoksik etkisi vardır. Temodal aktif olarak anaplastik astrositoma üzerine etkilidir ve ticari olarak AA üzerine geçerli bir preparattır. Temodal'in rekurren malign glioma üzerine etkili oral kemoterapotik ajan olduğu da gösterilmiştir (7).

Gereç ve yöntemler

Vakıf Gureba Hastanesi Beyin Cerrahisi kliniğinde opere olan ve histolojik, klinik, radyolojik olarak tanısı doğrulanmış 20 hastaya radyoterapi sonrası 'Temozolamid' tedavisi başlanmış ve bu veriler daha sonra geriye yönelik olarak analiz edilmiştir. Yapılan referans incelemelerinde 'Roger Stupp MD' ve arkadaşlarının yaptığı 'Glioblastoma için radyoterapi ile eş zamanlı adjuvan temozolomid' isimli makale ile karşılaştırma yapıldı (8). Sağ kalım ve ilerlemesiz sağ kalım hesaplanırken Kaplan-Meier tahmini, gruplar arasında farklılık karşılaştırılırken log-rank *test* kullanıldı (medyan±CI;güvenlik aralığı). Radyoterapi ve radyoterapi+temozolamid grubularının değişkenlere göre karşılaştırılmasında unpaired two tailed student t test kullanıldı. 2007 yılında Vakıf Gureba Hastanesi Etik Kurulundan onay alındı.

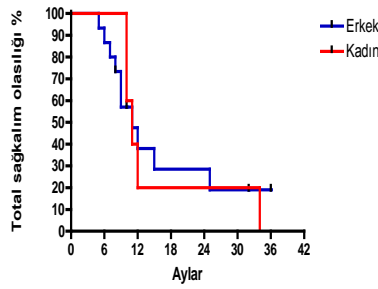
Tümör lokalizasyonu ve sağkalım, nüks ile sağ kalım, tümör boyutu ile sağ kalım arasındaki ilişki lineer regresyon analizi ve sperman testi uygulanmıştır. İstatistik analizlerin yapılmasında ve grafikçizimlerinde Microsoft office Excel 2003 ve Graph pad prism 4.0 kullanıldı.

Tedavi algoritması olarak; 28 günde bir 200mg/m²/gün başlangıç dozuyla, 5 gün boyunca günde bir kez oral uygulama yapılması planlanmıştır. Tedavi kabul edilemeyecek toksite ya da hastalık progresyonu gösterilene dek en az 8 ay

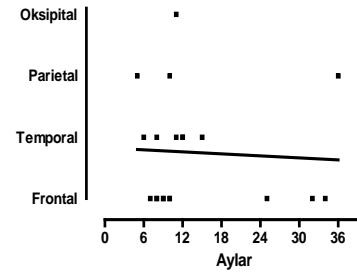
devamı öngörülmüştür. Tedavi boyunca her siklus döneminde yeni doza başlamadan hastalar radyolojik olarak (BBT veya MRG ile) izlenmiş. Yan etkiye karşı hemogram ve tam kan biyokimyası ile kontrol edildiler.

Bulgular

Toplam 20 hasta çalışmamıza dahil edilmiştir. Çalışmamıza katılan hastaların ortalama yaşı 54 ve kadın/erkek oranı 1/3 durumdaydılar. İlk kez saptanan glioblastomlu olgular 16 hasta %80 oranında bu ilacı kullanmaya başlamıştır. Nüks ile gelerek bu ilacı kullanan hasta sayısı 4 olup çalışmamızda bu oran %20'ye tekabül etmektedir. Hastalarımızda sağ kalım ortalaması Kaplan-Meier analizi ile değerlendirildi. Ortalama sağkalım 11 ± 3 ay (%95 CI 11-21) olarak saptandı.

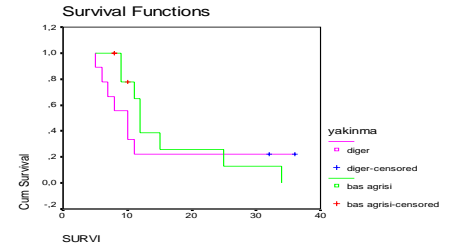


Şekil 1. Total Sağ Kalımın Kadın ve Erkek Gruplarına Göre Kaplan-Meier İle Tahmini Radyoterapi artı temozolamid ile tedavi gören kadın hastalarda ölüm risk oranı erkek hastalarla karşılaştırıldığında 0,94 (Güven aralığı: %95, 0,6582 - 1,342; $p=0,91$; Erkek medyan: 11 Kadın medyan: 11)



Şekil 2. Tümör Lokalizasyonu İle Sağ Kalım Süreleri Arasındaki Lineer Regresyon. Tümör lokalizasyonu ile sağ kalım süreleri arasında Spearman r değeri 0,05 (eğim= $-0,40 \pm 0,49$ % 95 güvenlik aralığı $-0,05 - 0,04$ $p=0,8483$)

olarak izlenmiştir. Kliniğimize başvuran hastaların başvuru sırasındaki yakınmaları göz önüne alındığında; en sık yakınma baş ağrısı ile ilk sıradadır. Hastalarımızda tümörün lokalizasyonu irdelendiğinde en sık olarak frontal yerleşim göze çarpmaktadır. Servisimizde söz konusu hastalara uygulanan cerrahi tedavi şekli karşılaştırıldığında; subtotal boşaltım ön planda izlenmiştir. Hastaneye başvurma sırasında hastalarımızın %65'i ayakta gezebilen ve kendi işlerini görebilen. Çalışmamızda erkek hasta sayısı baskın izlense de survi de fark olmadığı izlendi (şekil 1). Tümörün lokalizasyonu ile ilişkili olarak ortaya istatistiki olarak anlamlı olmasa da frontal bölge yerleşiminin survi'de ve progresyonsuz sağkalımda pozitif etkisi olduğu düşüncesi ağırlık kazandı (şekil 2).



Şekil 3: Semptomlarına göre ortalama sağkalım analizi

Çalışmamızda en sık görülen baş ağrısı (% 55) diğer bulgularla karşılaştırıldığında; progresyonsuz sağ kalıma pozitif etkisi olduğu söylenebilir (şekil 3). İlacın en sık yan etkisi olarak kusma belirlendi. Hiçbir sağ kalım karşılaştırmaları özetlenmiştir (Tablo 1).

hastamızda myelosupresyon izlenmedi (şekil 4). Tablo 1’de çalışmamızda salt radyoterapi alan hastalarla radyoterapi ile birlikte temodel alan hastaların

	Sıklık	Yüzde
Yok	4	20
Kusma	15	75
Görme bozukluğu	1	5
total	20	100

Şekil 4 : Yan etki profili

Değişken	Radyoterapi (N=286)	Radyoterapi + Temozolomid (N=20)	p
	değer (% 95 CI)		
Medyan total sağ kalım (ay)	12.1 (11.2-13.0)	11 (11.51-10.49)	0.52
6. ayda	84.2 (80.0-88.5)	89.4 (99.9-75.2)	0.54
12. ayda	50.6 (44.7-56.4)	30.4 (42.4-18.4)	0.08
18. ayda	20.9 (16.2-26.6)	24.2 (44.8-3.6)	0.6
24. ayda	10.4 (6.8-14.1)	24.2 (44.8-3.6)	0.07
Medyan ilerlemesiz sağ kalım (ay)	5.0 (4.2-5.5)	9.5 (9.1-11)	0.003**
İlerlemesiz sağ kalım (%)			
6. ayda	36.4 (30.8-41.9)	68.7 (46-80.4)	0.003**
12. ayda	9.1(5.8-12.4)	31.2 (8.5-53.9)	0.002**
18. ayda	3.9 (1.6-6.1)	25 (3.8-47.2)	0.008
24. ayda	1.5 (0.1-3.0)	12.5 (28.7-0)	0.002

Tablo 1: Hastaların sağkalım kıyaslaması

*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı, **p<0.01 ileri derece anlamlı olarak kabul edildi.

Tartışma

Yüksek gradeli astrositomalarda, cerrahi ve radyoterapi ile 5 yıllık sağkalım % 10-20'den az, anaplastik astrositomalarda ortalama 27 ay; yüksek gradeli astrositomaların % 50'sinden fazlasını temsil eden glioblastome multiforme oligularda ise, 2 yıllık sağkalım % 5'den az ortalama 8 ay civarındadır (9,10). GBM'de standart tedavi cerrahi sonrası radyoterapi ya da buna kemoterapi eklenmesidir. GBM'li hastalarda bu uygulama ile median sürvi 8 aya çıkabilir. Bu kötü gidişli hastalıkta sürviyi iyileştirmek için yapılan araştırmalar yüksek enerjili radyasyon hipoksik hücre sensitizerleri, selektif intraarterial enfüzyon şeklinde kombinasyon kemoterapisi, intersitisyel brakiterapi ve hipertermi, eksternal radyoterapi ile birlikte intraoperatif radyoterapi Cooperative Grup çalışması olan hiperfraksiyonla interstisyel radyoterapi kombinasyonu ve cerrahi esnasında BCNU (Iomustin) içeren polimer implantasyonu metotlarını kapsamaktadır (11,12,13).

1970'lerden başlayarak GBM tedavisinde kemoterapotik ajanlar kullanılmaya başlanmıştır. Nitrozüre grubu alkilleyici ilaçlar, malign gliomların tedavisinde kullanılan en eski ajanlardır. BCNU en eski ve halen en etkili olan kemoterapotiktir, tedaviye cevap oranı % 40 civarındadır. Son yıllarda, ikinci kuşak alkilleyici ajan olan temozolamid, GBM ve anaplastik astrositomaların medikal tedavisinde denenmeye başlamış ve BCNU kadar etkili olduğu görülmüştür; ve son dönemde radyoterapi sonrası standart tedavi protokollerinin içine girmiştir (13,14). Çok merkezli bir çalışmada, rekürren glioblastoma multiforme tanılı 525 hastada temozolamid kullanılmış; 6 ay progresyonsuz sağkalım % 46 hastada elde edilmiş ve 12 aylık takipte %24 sağkalım sonucu görülmüştür (15).

Başka bir çalışmada anaplastik oligodendroglioma ve anaplastik

astrositomada nüks sonrası, ortalama sağkalım, MRI ile objektif değerlendirilerek hastaların % 35'inde kanıtlanmış ve 13,6 ay olarak bildirilmiştir (7).

Temozolomid, oral uygulamadan sonra hızla emilir ve neredeyse %100'lük bir biyoyararlanım gösterir. Ajan, kan-beyin bariyerini kolayca geçer, ve bildirilen yaklaşık %30-40'luk bir plazma-BOS oranıyla, MSS'de etkili konsantrasyonlara ulaşır (16). Temozolamid'in diğer tek ajan kemoterapikler ile karşılaştırıldığında hayat kalitesini arttırdığı, progresyonsuz sağkalımını uzattığı gibi, total sağkalım üzerinde de minimal etkili olduğu gösterilmiştir (17). Bizim çalışmamızda elde edilen verilerde; kusma %75 oran ile en sık yan etki olarak ön plana çıkmıştır. Bu yan etkiyi azaltabilmek amacıyla hastaların sabah ilacı almadan 30 dakika önce antiemetik kullanmaları ve günlük dozun hepsini aynı öğünde almaları önerildi. Bu önerilerle kusmaya bağlı yan etkiler kontrol altına alındı ve en sık görülen bu yan etkiden dolayı çalışmayı bırakan hasta olmadı. Faz I çalışmalarında bilinen en sık rastlanan doz sınırlayıcı toksite trombositopeni veya nötropenidir. Bu yan etki tipik olarak ilk temozolamid dozundan sonraki 21 ila 28. günlerde görülür ve planlanan dozun azaltılması veya atlanması ile kontrol altına alınabilir. Bizim çalışmamızda siklusun her 21. gününde hemogram kontrolü ve sonucu normal ise yeni siklusun ilacına başlanması planlandı. Yapılan incelemelerimizde hiçbir hastamızda myelosupresyon izlenmedi.(18)

Temodal kullanımına ilişkin veriler bizim çalışmamızda ortalama yaşam ömrü açısından belirgin anlamı olan fark vermemiştir. Bununla birlikte çalışmamız tedavi gruplarına göre ilerlemesiz sağkalım açısından incelendiğinde anlamlı şekilde 'temozolamid' kullanımının progresyonsuz sağkalım üzerinde pozitif yönde etkili olduğunu göstermektedir.

Kaynaklar

1. Giles GG, Gonzales MF. In: Kaye HA, Laws ER.(ed). Brain tumors. 2nd edn. Churchill Livingstone: 2001; 51-70
2. Chang CH, Horton J, Schoenfeld D, et al.: Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas: a joint Radiation Therapy Oncology and Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Cancer* 1983; 52(6): 997-1007
3. Levin VA, Silver P, Hannigan J, et al.: Superiority of post-radiotherapy adjuvant chemotherapy with CCNU, procarbazine, and vincristine (PCV) over BCNU for anaplastic gliomas: NCOG 6G61 final report. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 1990;18(2): 321-324
4. Brunner JM. *Neuropathology of Malignant Gliomas. Seminars in Oncology.* 1994; 21 (2): 126-138.
5. Weingart J, Brem H. *Brain Tumors and Cancers of the Central Nervous System. Neiderhuber JE. Current Therapy. Fhirst ED., Decker: Mosby-Year Book Inc, 1993: 538-546*
6. Andrew H. Kaye, Edward R. Laws JR. *Brain Tumors, An Encyclopedic approach, Churchill Livingstone second edition 2001: 495-532*
7. Dinnes J, Cave J, Huang S, et al: A rapid and systematic review of the effectiveness of temozolamide for the treatment of reccurent malignant glioma. *Br J Cancer* 2002; 86;501.
8. Roger Stupp, Warren P. Mason, Martin J. van den Bent ve ark.: Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *The New England Journal of Medicine* 2005; 352:987-996
9. Sherman CD. *UICC Klinik onkoloji. 4. Baskı, Ankara: Başbakanlık Basımevi, 1990.*
10. Karadeniz AN, Frazer I. Erişkin Yaş Oligodendrogliomalı Hastalarda Kombine Tedavi ve Radyoterapi Sonuçları. *Türk Onkoloji Dergisi*, 1987; 3(1-2) : 605-611.
11. Fontanesi J, Clark WC, Weir A, et al.: Interstitial iodine 125 and concomitant cisplatin followed by hyperfractionated external beam irradiation for malignant supratentorial glioma. *American Journal of Clinical Oncology* 1993; 16(5): 412-417
12. Scharfen CO, Sneed PK, Wara WM, et al.: High activity iodine-125 interstitial implant for gliomas. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 1992; 24(1): 583-591,
13. Levin VA, Silver P, Hannigan J, et al.: Superiority of post-radiotherapy adjuvant chemotherapy with CCNU, procarbazine, and vincristine (PCV) over BCNU for anaplastic gliomas: NCOG 6G61 final report. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 1990; 18(2): 321-324
14. Newlands ES, Foster T, Zaknoen S. Phase I study of temozolamide (TMZ) combined with procarbazine (PCB) in patients with gliomas. *Br J Cancer*. 2003; 89(2):248-251
15. Brada M, Hoang-Xuan K, Rampling R, et al ; Multicenter phase II trial of temozolamide in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Ann Oncol* 2001; 12; 259-262.
16. Roger Stupp, Pierre-Yves Dietrich, Sandrine Ostermann Kraljevic ve ark.: Promising Survival for Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme Treated With Concomitant Radiation Plus Temozolomide Followed by Adjuvant Temozolomide *Journal of Clinical Oncology*, 2002; 20: 1375-1382
17. Yung WK, Albright RT, Olson J, et al. A phase II study of temozolamide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at fist relapse. *Br J Cancer* 2000;83;588-592
18. Hammond LAJ. *Clin Cancer* 1999; 19: 2604-2620