

# Glioblastoma Multiforme Tanılı Olgularımızda Sağkalım ve Prognostik Faktörlerin Değerlendirilmesi: Retrospektif Çalışma\*

Süreyya SARIHAN<sup>1</sup>, Gürkan Gurbay ASLAN<sup>1</sup>, Türkan EVRENSEL<sup>2</sup>, Hasan KOCAELİ<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Bursa.

<sup>2</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Bursa.

<sup>3</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Bursa.

## ÖZET

Glioblastoma Multiforme (GBM) tanılı olgularımızda sağkalım ve prognostik faktörleri değerlendirmeyi amaçladık. 2015-2020 arasında ortanca 5980 cGy (3400-6090) radyoterapi (RT) ile tedavi edilmiş 69 olgu, Ağustos 2021'de değerlendirildi. Ortanca izlem 12 ay (2-68) ve ortanca yaş 60 (39-77) idi. Total eksizyon, subtotal eksizyon ve biyopsi sırasıyla, %81, %15 ve %4 hastaya uygulanmıştı. RT ile eşzamanlı veya eşzamanlı ve adjuvan veya adjuvan temozolomid (TMZ), sırasıyla %10, %72 ve %9 olguya uygulandı. RT sonrası ilk değerlendirmede %89 (56/63) lokal kontrol, %11 progresyon (7/63) bulundu. Nörolojik düzelleme %26 (10/38) olguda gözlemlendi. Nüks ortanca 7 ayda (3-46) %80 (50/62) olguda gözlenmiş olup son kontrolde olguların %85'si progrese idi (55/66). Tüm olgular için ortanca ve 2 yıllık genel sağkalım (GSK), 12 ay (3-69) ve %17 iken, hastaliksiz sağkalım (HSK) sırasıyla, 7 ay (3-55) ve %9 bulundu. Univaryat analizde konvansiyonel RT ve eşzamanlı TMZ alanlarda, sadece RT alanlara göre ortanca GSK (18 vs 5 ay,  $p < 0.005$ ) ve HSK (13 vs 5 ay,  $p < 0.002$ ) daha iyi bulundu. Multivaryat analizde GSK için RT sonrası Karnofsky performans skoru  $\geq 80$  olması, adjuvan TMZ  $\geq 5$  kür almak, RT dozu  $\geq 40$  Gy anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ). Stupp ve arkadaşları, randomize çalışma ile konvansiyonel 60 Gy RT, eşzamanlı ve adjuvan TMZ alanlarda tek başına RT alanlara göre 2 yıl GSK'da anlamlı artış (%27 vs %11) bildirmiştir. İyi prognostik faktörleri olan GBM'li hastalarda, konvansiyonel 60 Gy RT ile eşzamanlı ve adjuvan TMZ, standart tedavi yaklaşımı olup çalışmamızda bu olgularda 2 yıllık GSK %25 oranında elde edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Glioblastoma multiforme. Cerrahi. Radyoterapi. Temozolomid. Sağkalım.

## Evaluation of Survival and Prognostic Factors in Our Glioblastoma Multiforme Patients: Retrospective Study

### ABSTRACT

We aimed to evaluate survival and prognostic factors in our cases diagnosed with Glioblastoma Multiforme (GBM). 69 cases treated with a median of 5980 cGy (3400-6090) radiotherapy (RT) between 2015 and 2020 were evaluated on August, 2021. The median follow-up was 12 months (2-68), and median age was 60 (39-77). Total excision, subtotal excision and biopsy were performed in 81%, 15% and 4% of patients, respectively. Concomitant or concomitant and adjuvant or adjuvant temozolomide (TMZ) was administered to 10% and 72% and 9% of cases, respectively. In the first evaluation after RT, there was 89% (56/63) local control and 11% progression (7/63). Neurological improvement was observed in 26% (10/38) of cases. Relapse was observed in a median of 7 months (3-46) in 80% of cases (50/62) and 85% of cases (55/66) were progressed at the last control. The median and 2-year overall survival (OS) was 12 months (3-69), and 17%, while for disease-free survival (DFS) was 7 months (3-55), and 9%, respectively, for all cases. The median OS (18 vs 5 months,  $p < 0.005$ ) and DFS (13 vs 5 months,  $p = 0.022$ ) were found better in those who received conventional RT and concomitant TMZ than those who received RT alone in univariate analysis. In the multivariate analysis, Karnofsky performance score  $\geq 80$  after RT,  $\geq 5$  courses of adjuvant TMZ, and RT dose  $\geq 40$  Gy were found significant for OS ( $p < 0.05$ ). In a randomized study, 2-year OS was reported as 27% (vs 11%) in those who received conventional 60 Gy RT and concomitant TMZ compared RT alone. Conventional 60 Gy RT with concurrent and adjuvant TMZ is the standard treatment approach in patients with GBM who have good prognostic factors, and in our study, 2-year OS was obtained in 25% of these cases.

**Keywords:** Glioblastoma multiforme. Surgery. Radiotherapy. Temozolomide. Survival.

**Geliş Tarihi:** 24.Ocak.2023  
**Kabul Tarihi:** 16.Mart.2023

\* 14. Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi'nde (Antalya, 26-30 Kasım 2021) poster bildiri olarak sunulmuştur.

Dr. Süreyya SARIHAN  
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı,  
Bursa.  
Tel: 0532 623 94 50  
E-posta Adresi: [ssarihan@uludag.edu.tr](mailto:ssarihan@uludag.edu.tr)

**Yazarların ORCID Bilgileri:**  
Süreyya SARIHAN: 0000-0003-4816-5798  
Gürkan Gurbay ASLAN: 0000-0003-1441-3394  
Türkan EVRENSEL: 0000-0002-9732-5340  
Hasan KOCAELİ: 0000-0003-4140-5955

Glioblastoma Multiforme (GBM), yetişkinlerde en sık görülen ve agresif malign beyin tümörüdür<sup>1</sup>. WHO sınıflamasında grade (G) 4 glial tümör olarak tariflenmektedir<sup>2</sup>. Ortanca görülme yaşı 65 olup erkeklerde 1,7 kat daha fazla görülmektedir<sup>3</sup>. Olguların %1'inde herediter kanser sendromları bulunmaktadır. Genç yaş ve iyi performans skoru olumlu prognostik faktörler olarak bildirilmekte iken büyük tümör çapı (> 5 cm), talamik veya beyin sapı yerleşimi, tanı anında nörolojik defisit olması kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir<sup>1</sup>.

GBM'in standart tedavisi makroskopik total eksizyon (MTE) olup subtotal eksizyon (STE) ve biyopsiye kıyasla sonuçları artırmaktadır<sup>4</sup>. Ancak riskli yerleşimde total rezeksiyon güç olup fonksiyonel açıdan fayda-zarar dengesi dikkate alınmalıdır. Cerrahi sonrası tedavi yaklaşımı ise radyoterapi (RT) ve kemoterapiyi (KT) içerir. Radyoterapi cerrahi yara iyileşmesinin ardından 4-6 hafta içinde başlanmalıdır<sup>5</sup>. 65 yaş altı ve Karnofsky performans skoru (KPS)> 70 olan olgularda 6 haftada 60 Gy RT optimal yaklaşım olup maksimum fayda sağlamaktadır<sup>6</sup>. İleri yaş ve KPS 50-70 olan hastalarda 3 haftada 40 Gy hipofraksiyone RT ile daha az yan etki ile benzer sağkalım gösterilmiştir<sup>7</sup>. KPS < 50 olanlarda ise daha kısa RT şemaları, tek başına KT veya destek bakım önerilmektedir.

GBM'lerin moleküler patolojisindeki gelişmeler yeni tedavilere olanak sağlamış olsa da prognoz açısından sınırlı fayda elde edilebilmiştir<sup>1</sup>. %90'ı isocitrate-dehydrogenase (IDH)-wild tip olup prognoz daha kötü seyretmektedir<sup>3</sup>. DNA tamir proteini olan O6-metilguanil DNA metiltransferaz (MGMT) metilasyonu ise bir alkilleyici ajan olan temozolomid (TMZ) ile tedavi yararı açısından öngörü sağlamaktadır<sup>1,3</sup>. Stupp ve ark. nın randomize çalışmasının ilk sonuçlarında postoperatif RT'e eşzamanlı ve adjuvant TMZ eklenmesi ile ortanca (14,6 vs 12,1 ay) ve 2 yıl genel sağkalım (GSK) (%26,5 vs %10,4) artışı gösterilmiştir<sup>6</sup>. Sağkalım artışı özellikle MGMT metilasyonu olanlarda daha fazla görülmüştür<sup>8</sup>. Bu çalışma sonuçları ile birlikte GBM tedavisinde RT ile eşzamanlı ve adjuvan TMZ kullanımını standart hale gelmiştir.

Bu çalışma, kliniğimizde RT ve/veya TMZ ile tedavi edilen GBM'li olgularımızda sağkalım ve prognostik faktörlerin değerlendirilmesini amaçlamaktadır.

## Gereç ve Yöntem

1 Ocak 2015 ve 1 Ocak 2020 tarihleri arasında birimizde tedavi edilmiş, histolojik olarak WHO G4 glial tümör tanısı almış, 18 yaş üstü 69 hasta çalışmaya dahil edildi. Tedavi öncesi tüm hastalardan bilgilendirilmiş olur alındı. Çalışma için yerel etik kurul onayı alındı (2022-20/5).

Veri değerlendirme zamanı için 1 Ağustos 2021 tarihi dikkate alındı. Ortanca izlem süresi 12 ay (2-68) idi. Hastalar klinik ve tedavi özelliklerine göre tabakalara ayrıldı. Genel sağkalım cerrahiden itibaren son kontrol veya ölüm tarihine kadar, hastalıksız sağkalım (HSK) cerrahiden itibaren son kontrol veya nüks/progressyon tarihine kadar hesaplandı. İstatistiki analiz SPSS 23.0 paket programı (IBM, Corp, Armonk, NY) kullanılarak yapıldı. Genel ve hastalıksız sağkalım, Kaplan-Meier test ile hesaplandı. Univaryat ve multivaryat analiz için Cox regresyon modeli kullanıldı. P < 0,05 değeri anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Hastaların ortanca yaşı 60 (39-77) olup E/K oranı 46/23 idi (Tablo I). Preoperatif tümör çapı ortanca 45 mm (15-100) idi. Olguların %81'inde MTE, %15'inde STE uygulanmış olup 3 olguya (%4) biyopsi ile tanı konulmuştu. 19 olguda ortanca 30 mm (5-60) rezidü bulunuyordu. Nöbet öyküsü 17 (%35), nörolojik defisit 38 (%55) olguda bulunuyordu. MGMT, IDH-1 ve P53 mutasyonu sırasıyla; %58 (14/24), %65 (40/61) ve %63 (42/67) olguda bulundu. Ortanca P53 ve Ki-67 değerleri sırasıyla; %10 (%1-80) ve %30 (%2-60) idi. En fazla temporal bölge yerleşimi görülürken 9 olguda multifokal/multisentrik lezyon vardı.

**Tablo I.** Hasta özellikleri

Özellik	Ortanca (aralık), n, %
Yaş (yıl)	60 (39-77)
Erkek/kadın (n)	46/23 (%67/%33)
RT öncesi KPS	80 (40-100)
Preoperatif tümör çapı (mm)	45 (15-100)
Yerleşim (n)	
Frontal	6 (%9)
Parietal	8 (%11)
Temporal	24 (%35)
Birden fazla bölge	22 (%32)
Multifokal/multisentrik	9 (%13)
Cerrahi tipi (n)	
Makroskopik total eksizyon	56 (%81)
Subtotal eksizyon	10 (%14)
Stereotaktik biyopsi	3 (%4)
Rezidü tümör çapı (mm) (n: 19)	30 (5-60)
Tanıda nöbet varlığı (n)	17 (%35)
Tanıda nörolojik defisit (n)	38 (%55)
MGMT (+) (n: bulunan/bakılan)	14/24 (%58)
IDH-1 (+) (n: bulunan/bakılan)	40/61 (%65)
P53 (+) (n: bulunan/bakılan)	42/67 (%63)
P53 skor	%10 (%1-80)
Ki-67 skor	%30 (%2-60)

## GBM'de Sağlık ve Prognostik Faktörler

Hastalar supin pozisyonda, maske ile sabitlendi ve bilgisayarlı tomografi ile simülasyon görüntüsü alındı. Simülasyon görüntüleri ile preoperatif manyetik rezonans görüntüleme (MRI) eşleştirilerek hedef volümler oluşturuldu. Görünür hedef volüm anatomik bariyerler dikkate alınarak T1 görüntüdeki tümör volümü olarak konturlandı. Görünür hedef volüme 1,5-2 cm verilerek klinik hedef volüm ve 0,5 cm ile planlama hedef volüm oluşturuldu. Tedavi planları konformal teknikle, tek bir hedef, sınır ve doz modifikasyonu ile küçülen alan şeklinde 2 ayrı hedef veya simultane boost yöntemi ile oluşturuldu. RT, 6-15 MV foton enerjisi kullanılarak Linear accelerator cihazı ile uygulandı.

Cerrahi-RT intervali ortalama 46 gün (26-101) idi (Tablo II). Hastalara ortalama 5890 cGy (3400-6090) RT, 29 (10-33) fraksiyon (fx) ile uygulanmıştı. RT şemaları, konvansiyonel 6000 cGy/30 fx, modifiye konvansiyonel (simultane boost) 6090 cGy/29 fx ve hipofraksiyone 4005 cGy/15 fx şeklinde sıralanıyordu. Üç olguda diğer hipofraksiyone RT şemaları kullanılmıştı (< 40 Gy). Ortalama RT süresi 43 gün (15-79) idi. Olguların %83'ü (57/69) RT ile eşzamanlı ortalama 36 gün (5-45) TMZ aldı. Eşzamanlı TMZ 75 mg/m<sup>2</sup>/gün olarak uygulandı. Tedavi öncesi ortalama KPS 80 (40-100) olup tedaviden sonra ortalama 90 (30-100) bulundu. Nörolojik düzelme %26 (10/38) olguda gözlemlendi. İlk değerlendirmede %81 olguda lokal kontrol, %10 olguda progresyon vardı. Ölmüş veya değerlendirilmemiş 6 olgu bulunuyordu. Adjuvan TMZ, RT bitiminden 1 ay sonra olmak üzere 150-200 mg/m<sup>2</sup>/gün, ayda 5 gün olacak şekilde uygulandı. 56 olgu ortalama 4 kür (1-8) adjuvan TMZ almıştı.

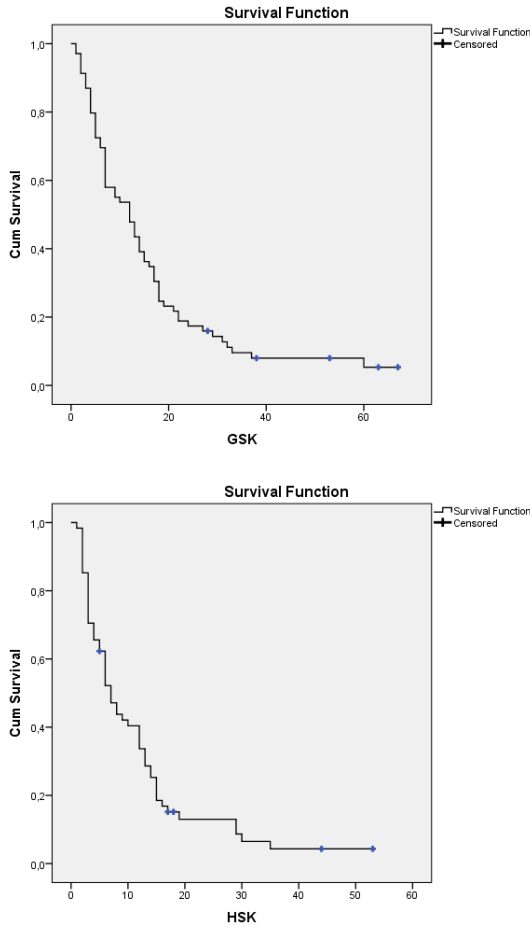
Radyoterapi alan tüm olgular için akut yan etki (YE) %75 (n: 52) olguda gözlemlenmiş olup G1-2 mukozit, cilt eritemi ve kısmi alopesi şeklindeydi. RT ile eşzamanlı TMZ alan %33 olguda (19/57) akut YE gelişti. Akut YE'ler, karaciğer fonksiyon testlerinde (KCFT) artış (n: 9), hiperglisemi ve KCFT bozukluğu (n: 4), derin ven trombozu (DVT) (n: 2), hiperglisemi (n: 1), trombositopeni (n: 1), anemi (n: 1), otoimmün hepatit (n: 1) olarak sıralanıyordu. Hiçbir hastada G3 ve üzeri akut YE görülmedi. Adjuvan TMZ alanlarda akut G1-4 YE %46 olguda gözlemlenmiş olup, sitopeni (n: 10), trombositopeni (n: 6), genel durum bozukluğu (n: 4), febril nötrojeni (n: 3), DVT (n: 1), immunsupresyon (n: 1), mukozit (n: 1) olarak sıralanıyordu. Geç YE %40 olguda ortalama 7 ayda (2-43) gelişmiş olup, radyonekroz (RN) (n: 22, %32), psödoprogresyon (n: 5, %7) ve radyasyon ensefalopatisi (n: 1, %1,5) olarak sıralanıyordu.

Nüks ortalama 7 ayda (3-46) %80 (50/62) olguda gözlemlenmiş olup son kontrol/ölüm anında olguların %85'i progrese idi (55/66). Üç olguda yanıt değerlendirilmesi yapılamamıştı. Nüks sonrası cerrahi, KT ve RT öyküsü sırasıyla 13 (%26), 16 (%32) ve 5 (%10) olguda bulunuyordu. İkinci cerrahide 2 olguya MTE, 11 olguya STE uygulanmıştı. İkinci seri RT, 4 olguda ortalama 3780 cGy (2880-3960) /21 fx (16-22)

konvansiyonel RT ile, bir olguda iki ayrı lezyona 20 Gy/1 fx ve 30 Gy/5 fx stereotaktik RT ile uygulandı. Nükste ikinci hat KT ajanı olarak TMZ, bevacizumab-irinotekan veya procarbazine, carmustine, vincristine (PCV) kombinasyonları kullanılmıştı. Değerlendirme anında olguların 64'ü ölmüş, 4 olgu nüks ile, 1 olgu hastaliksız yaşıyordu. Ölüm nedeni, progresyon (n: 50), pnömoni (n: 5), pulmoner tromboemboli (n: 2), hepatit (n: 1), KT'e sekonder immunsupresyon (n: 1) olup 5 olguda bilinmiyordu. Ortalama, 1 ve 2 yıllık GSK, 12 ay (3-69), %48 ve %17 iken, HSK için bu değerler sırasıyla; 7 ay (3-55), %34 ve %9 bulundu (Şekil 1).

**Tablo II.** Tedavi özellikleri

Özellik	Ortalama (aralık), n, %
Cerrahi-RT intervali (gün)	46 (26-101)
RT süre (gün)	43 (15-79)
RT doz (centigray/fx)	5890 (3400-6090)/ 29 (10-33)
<b>RT şema (n)</b>	
6090 cGy /29 fx	14 (%20)
6000 cGy/30 fx	18 (%26)
5945 cGy/29 fx	1 (%1.5)
5940 cGy/33 fx	1 (%1.5)
5890 cGy/31 fx	1 (%1.5)
5880 cGy/28 fx	1 (%1.5)
5800 cGy/29 fx	5 (%7)
5760 cGy/32 fx	1 (%1.5)
5600 cGy/28 fx	1 (%1.5)
5400 cGy/30 fx	1 (%1.5)
5400 cGy/27 fx	2 (%3)
5200 cGy/25 fx	1 (%1.5)
4940 cGy/26 fx	1 (%1.5)
4620 cGy/22 fx	1 (%1.5)
4200 cGy/21 fx	1 (%1.5)
4200 cGy/18 fx	1 (%1.5)
4200 cGy/15 fx	1 (%1.5)
4005 xGy/15 fx	14 (%20)
3738 cGy/14 fx	1 (%1.5)
3600 cGy/12 fx	1 (%1.5)
3400 cGy/10 fx	1 (%1.5)
<b>RT doz (n)</b>	
> 60 Gy	14 (%20)
50-60 Gy	33 (%48)
40-50 Gy	19 (%28)
< 40 Gy	3 (%4)
<b>Tedavi tipi</b>	
Eşzamanlı TMZ (-), adjuvan TMZ (-)	6 (%9)
Eşzamanlı TMZ (-), adjuvan TMZ (+)	6 (%9)
Eşzamanlı TMZ (+), adjuvan TMZ (-)	7 (%10)
Eşzamanlı TMZ (+), adjuvan TMZ (+)	50 (%72)
<b>Eşzamanlı TMZ süre (gün)</b>	36 (5-45)
<b>Adjuvan TMZ kür sayısı</b>	4 (1-8)
<b>RT sonrası KPS</b>	90 (30-100)
<b>RT sonrası 1. ay yanıt (n)</b>	
Yanıtlı-stabil	56 (%81)
Progrese	7 (%10)
Exitus	3 (%4)
Değerlendirilmemiş	3 (%4)
<b>Nüks (n)</b>	50 (%72)
<b>Nüks zamanı (ay)</b>	7 (3-46)



**Şekil 1.**  
Genel ve hastaliksız sağkalım eğrileri

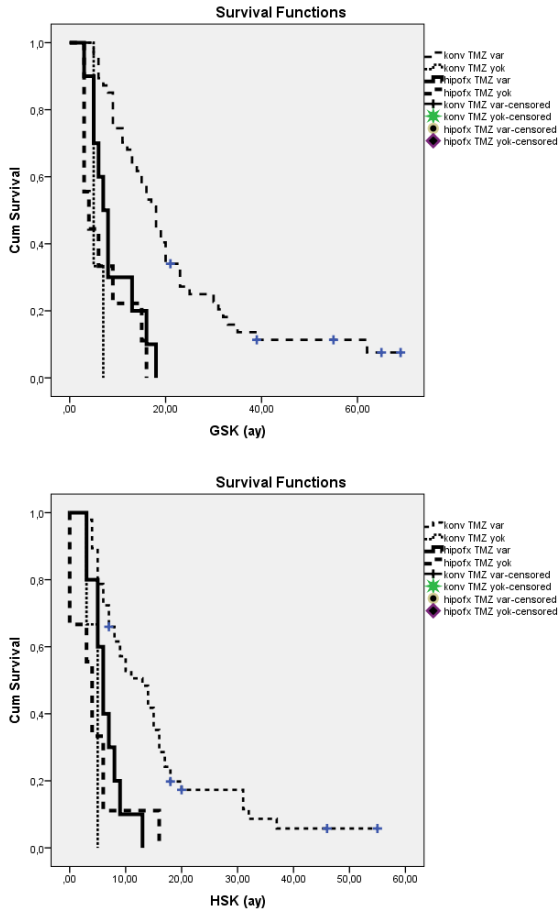
Univaryat analizde; GSK'ı olumlu etkileyen prognostik faktörler; RT öncesi KPS  $\geq 80$  olması ( $p=0,018$ ), soliter tümör varlığı ( $p=0,046$ ), MTE ( $p=0,021$ ), MGMT metilasyonu ( $p=0,002$ ), IDH-1 mutasyonu ( $p=0,037$ ),  $> 40$  Gy RT almak ( $p=0,001$ ),  $> 50$  Gy RT almak ( $p=0,001$ ),  $> 60$  Gy RT almak ( $p=0,001$ ), konvansiyonel RT almak ( $p=0,001$ ), eşzamanlı TMZ almak ( $p=0,001$ ), eşzamanlı TMZ  $> 30$  gün almak ( $p=0,018$ ), eşzamanlı TMZ  $> 35$  gün almak ( $p=0,02$ ), RT sonrası KPS  $\geq 70$  olması ( $p=0,001$ ), RT sonrası KPS  $\geq 80$  olması ( $p=0,001$ ), adjuvan KT  $\geq 5$  kür almak ( $p=0,001$ ), 1. ay yanıt olması ( $p=0,001$ ), RN varlığı ( $p=0,009$ ), konvansiyonel RT ve eşzamanlı TMZ almak ( $p=0,001$ ) olarak bulundu. HSK'ı olumlu etkileyen prognostik faktörler; RT öncesi KPS  $\geq 80$  olması ( $p=0,0018$ ), MGMT metilasyonu ( $p=0,034$ ),  $> 50$  Gy RT almak ( $p=0,018$ ),  $> 60$  Gy RT almak ( $p=0,015$ ), konvansiyonel RT almak ( $p=0,024$ ), eşzamanlı TMZ almak ( $p=0,04$ ), adjuvan KT  $\geq 5$  kür almak ( $p=0,016$ ), RT sonrası KPS  $\geq 70$  olması ( $p=0,043$ ), 1. ay yanıt olması ( $p=0,001$ ), RN varlığı ( $p=0,020$ ), konvansiyonel RT ve eşzamanlı TMZ almak ( $p=0,027$ ) olarak bulundu.

Multivaryat analizde (Tablo III) GSK'ı olumlu etkileyen prognostik faktörler; RT sonrası KPS  $\geq 80$  olması ( $p=0,015$ ), adjuvan KT  $\geq 5$  kür almak ( $p<0,046$ ),  $\geq 40$  Gy RT almak ( $p=0,015$ ) iken HSK için RT öncesi KPS  $\geq 80$  olması ( $p=0,034$ ), RT sonrası KPS  $\geq 90$  olması ( $p=0,028$ ), tanıda nörolojik defisit yokluğu ( $p=0,036$ ), eşzamanlı TMZ  $> 35$  gün almak ( $p=0,005$ ), adjuvan KT  $\geq 5$  kür almak ( $p=0,008$ ) ve 1. ay yanıt ( $p=0,001$ ) olarak bulundu. Konvansiyonel RT ve eşzamanlı TMZ alanlarda (n: 47) sadece konvansiyonel RT alanlara göre (n: 3) GSK (ortanca: 18 vs 5 ay, 2 yıl: %25 vs %0) ve HSK (ortanca: 13 vs 5 ay, 2 yıl: %11,5 vs %0) anlamlı olmayan artış bulundu (Tablo III, Şekil 2).

**Tablo III.** Genel ve hastaliksız sağkalım için multivaryat analiz sonuçları

Özellik	GSK (ay)	P değeri	HR (95% CI)	HSK (ay)	P değeri	HR (95% CI)
<b>RT öncesi KPS</b>		0,28			0,034	16,03 (1,23-207,66)
< 80 (n: 19)	6			5		
$\geq 80$ (n: 50)	16			12		
<b>RT sonrası KPS</b>		0,015	6,88 (1,45-32,59)		0,95	
< 80 (n: 20)	6			5,5		
$\geq 80$ (n: 49)	16			10		
<b>RT sonrası KPS</b>		0,032	0,29 (0,09-0,90)		0,028	0,18 (0,04-0,03)
< 90 (n: 34)	9			6		
$\geq 90$ (n: 35)	16			10		
<b>Tanıda nörolojik defisit</b>		0,459			0,036	0,305 (0,10-0,92)
Yok (n: 31)	15			8		
Var (n: 38)	13			7		
<b>Adjuvan KT</b>		0,046	2,68 (1,01-7,06)		0,008	4,5 (1,48-13,69)
$\leq 4$ kür (n: 41)	9			6		
$\geq 5$ kür (n: 28)	20			15		
<b>RT doz</b>		0,015	0,03 (0,002-0,506)		0,60	
< 40 Gy (n: 3)	5			6		
$\geq 40$ Gy (n: 66)	13,5			9,5		
<b>Tedavi tipi</b>		0,40			0,88	
Konv RT ve eşz TMZ (n: 47)	18			13		
Konv RT (n: 3)	5			5		
Hipofx RT ve eşz TMZ (n: 10)	7			6		
Hipofx RT (n: 9)	4			4		
<b>Eşzamanlı TMZ</b>		0,60			0,005	14,76 (2,26-96,16)
$\leq 35$ gün (n: 39)	8			6		
$> 35$ gün (n: 30)	18			13,5		
<b>1. ay yanıt</b>		0,12			<0,001	30,44 (5,62-164,79)
Yanıtlı-stabil (n: 56)	16			9		
Progrese (n: 12)	5			3,5		

## GBM'de Sağkalım ve Prognostik Faktörler



**Şekil 2.**  
Tedavi tipine göre sağkalım eğrileri

## Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada 2015-2020 yılları arasında birimizde konformal RT ile tedavi edilen GBM tanılı hastalarda sağkalım ve prognostik özellikler değerlendirilmiştir.

GBM tüm glial tümörlerin %57'sini oluşturmaktadır<sup>9</sup>. Primer tedavi yaklaşımı cerrahi ve adjuvan RT olup postop görüntülemelerde en az %98 rezeksiyon varsa anlamlı GSK artışı bildirilmektedir (13 vs 8,8 ay)<sup>10</sup>. Randomize bir çalışmada tek başına cerrahiye kıyasla adjuvan RT lehine anlamlı GSK artışı gösterilmiş olup en iyi sonuç 60 Gy RT dozu ile elde edilmiştir (sırasıyla; sadece cerrahi ile 18 hafta, 45 Gy RT ile 13 hafta, 50 Gy RT ile 28 hafta ve 60 Gy RT ile 42 hafta)<sup>11</sup>. 60 Gy adjuvan RT dozu standart kabul edilmiş olup daha yüksek doz çalışmaları başarısız olmuştur<sup>12</sup>.

2000'li yıllarda RT'e alkileyici bir ajan olan TMZ'in eklenmesi tedavide bir dönüm noktası olmuştur. Stupp ve ark.nın randomize çalışmasının uzun izlem sonuçları kemo-RT alanlarda anlamlı GSK (2 yıl, %27 vs %11) ve HSK (2 yıl, %11 vs %2) avantajı göstermiştir<sup>13</sup>. Zhao ve ark.nın 7 çalışma ve 1900 olguyu içeren metaanalizinde tek başına RT'e karşın

RT ile eşzamanlı ve/veya adjuvan TMZ alanlarda ciddi yan etki artışı olmaksızın sağkalım artışı bildirilmiştir<sup>14</sup>. Altı aydan daha uzun süreli TMZ kullanımı HSK avantajı gösterse de GSK açısından fayda bulunmamıştır<sup>15</sup>. Günümüzde standart tedavi yaklaşımı MTE sonrası RT ile birlikte eşzamanlı ve adjuvan TMZ kullanımını içerir.

GBM'li hastalarda genç yaş, iyi performans skoru, MTE, nörolojik semptom yokluğu ve tedavi yanıtı sağkalımı öngörebilecek olumlu prognostik faktörler olarak bildirilmektedir. Curran ve ark.nın 3 RTOG çalışması ve 1578 hasta içeren çalışmasında hastalar, nonparametrik yinelemeli bölümlenme analizi (recursive partitioning analysis, RPA) ile prognostik özelliklerine göre sınıflanmıştır<sup>16</sup>. En önemli prognostik faktörler, yaş < 50 ve KPS ≥ 70 olarak bulunmuştur. Bu sınıflamada GBM'li olguları içeren RPA 3, 4 ve 5 prognostik grupları için ortalama sağkalım 9-18 ay ve 2 yıl GSK %6-35 bildirilmektedir. Bu çalışma sadece RT alan hastaları içermektedir. Kemo-RT'yi içeren güncel tedavi yaklaşımı ile de benzer şekilde RPA sınıflamasının önemi gösterilmiş olup RPA 3, 4 ve 5 prognostik grupları için ortalama GSK 10-21 ay, 2 yıl GSK %17-43 arasında bildirilmektedir<sup>17</sup>. Tedavi sonrası pseudoprogresyon ve RN ayırımı önemli olup kontrastlı MRI'a kıyasla fonksiyonel MRI görüntülemeleri ile sensitivite %70-90, spesifite %87-95 olarak bildirilmektedir<sup>18</sup>. Pseudoprogresyon ilk 3 ayda ve %10-30 oranında bildirilmektedir<sup>19</sup>. Tek başına RT alanlara kıyasla kemo-RT alanlarda RN oranı artmış olup (%27 vs %5) MGMT metilasyonu ve TMZ ile ilişkilendirilmiş ve bu olgularda anlamlı GSK artışı gösterilmiştir (22 vs 7 ay)<sup>20</sup>.

Moleküler gelişmeler ışığında çeşitli moleküler faktörlerin GBM'li hastalarda önemi gösterilmiştir<sup>6,19,21</sup>. DNA tamirinde rol alan MGMT metilasyonu, TMZ'a yanıt açısından olumlu prognostik faktörler olarak bildirilmiştir (2 yıl GSK %49 vs %24)<sup>8</sup>. GBM'li olguların %10'unda IDH-1 ve P53 mutasyonu var olup daha genç yaş, daha iyi performans skoru ile daha iyi prognoz göstermektedir<sup>22</sup>. Adjuvan standart TMZ ile doz yoğun TMZ'yi karşılaştıran RTOG 0525 randomize çalışmasında MGMT, survivin, c-met, pmTOR ve Ki-67 protein ekspresyonu ile GSK arasında anlamlı ilişki bulunmuştur<sup>23</sup>. Bu çalışmada MGMT, yaş ve c-met ekspresyon düzeyine dayanan 3 yeni moleküler RPA sınıflaması oluşturulmuş ve ortalama GSK en iyi gruptan en kötü gruba doğru, sırasıyla 21.9, 16.6 ve 9.4 ay bildirilmiştir.

GBM'li olgular en fazla 65-75 yaş arasında görülmektedir<sup>9</sup>. İleri yaşta hastalarda da destek bakıma karşın MTE ve RT'nin sağkalım faydası gösterilmiştir<sup>24,25</sup>. Komorbidite ve performans düşüklüğü nedeniyle standart tedaviyi alamayan bu hastalarda hipofraksiyone RT şemaları gündeme

gelmiştir. Randomize çalışmalar ile standart 60 Gy/30 fx rejime karşın 40 Gy/15 fx, 34 Gy/10 fx veya 25 Gy/5 fx uygulanan rejimler ile benzer sağkalım elde edildiği bildirilmektedir<sup>26,27,28</sup>. MGMT metilasyonu olan hastalarda tek başına TMZ yeterli bulunmuştur<sup>29</sup>. Perry ve ark.nın 40 Gy/15 fx RT tedavisine karşın aynı şema RT ve TMZ alan 65 yaş ve üstü 562 olguyu karşılaştırdığı çalışmalarında tüm olgularda ve özellikle MGMT metile olanlarda kombine tedavi lehine anlamlı sağkalım farkı bildirilmektedir (7.7 vs 13.5 ay)<sup>7</sup>. Perlow ve ark yaşlı olgularda 52.5 Gy/15 fx hipofx RT ve eşz TMZ'nin yan etkileri artırmadan daha yüksek biyolojik efektif doz ile anlamlı sağkalım artışı sağladığını bildirmektedir<sup>30</sup>. Zorman ve ark.  $\geq$  70 yaş GBM'li 169 olgu için yaş, performans skoru ve cerrahi tipine göre sınıflamaya dayanan tedavi stratejisi ile sonuçların arttığını bildirmekte olup yaşlı olgularda MGMT unmetile ise standart RT şemasının tercih edilmesi gerektiğini vurgulamaktadır<sup>25</sup>.

Yeni tanıli GBM'in primer tedavisinde güncel gelişmeler ümit verici bulunmuştur. Akiyama ve ark.nın retrospektif çalışmasında standart tedaviye BCNU wafer ve bevacizumab eklenmesi ile anlamlı GSK (24 vs 15 ay) ve PFS (17 vs 7 ay) artışı bildirilmektedir<sup>31</sup>. Bir diğer gelişme "tumor-treating fields (TTF)" olarak adlandırılan ve tümör alanını kapsayacak şekilde kutanöz yolla düşük yoğunluklu (1-3 V/cm), orta frekans hızında (100-300 kHz) alterne elektrik akımı uygulanan bir tedavi yöntemidir<sup>32</sup>. Bu yolla mitotik aktivitenin engellenerek tümör proliferasyonunun inhibe edilmesi amaçlanmaktadır. Stupp ve ark.nın randomize çalışmasında standart tedaviye ek olarak günde 18 saat taşınır cihaz ile TTF uygulaması anlamlı GSK (21 vs 16 ay) ve HSK (6.7 vs 4 ay) artışı göstermiştir<sup>33</sup>. Hasta uyumu yüksek olan bu tedavi ile %52 oranında hafif-orta cilt toksisitesi bildirilmektedir.

GBM'li olgularda standart tedavi ile 2 yıl GSK %27'e ulaşsa da ortalama 7 ayda hastaların %90'ında lokal nüks görülmektedir<sup>13</sup>. Olguların %78'inin tümör volümünün 2 cm çevresinde nüks ettiği bildirilmiştir<sup>34</sup>. Nüks sonrası cerrahi, KT ve /veya RT'yi içeren salvaj tedaviler ile ortalama sağkalım 6-11 ay arasında bildirilmektedir<sup>19,35</sup>. Semptomatik ve/veya büyük lezyonlarda maksimal rezeksiyon ile sağkalım yararı bildirilmiştir<sup>36</sup>. Salvaj cerrahi ile birlikte veya tek başına hipofx RT veya stereotaktik RT, tümör volümü küçük olgularda faydalı bulunmuştur<sup>37</sup>. Nüks sonrası tedavi başarısı için ilk tedavi sonrası en az 6 aylık interval, MTE, KPS  $\geq$  70, tümör volümü < 50 cc ve genç yaş, anlamlı prognostik faktörler olarak bildirilmektedir<sup>35</sup>. Sistemik tedavide tekrar TMZ, nitrozüre, VEGF inhibitörü (bevacizumab) gibi ajanlar kullanılabilir<sup>19</sup>. Tek başına bevacizumab'a karşın bevacizumab + RT ile HSK artışı (7.1 vs 3.8 ay) bildirilmiştir<sup>38</sup>. TTF tedavisi nükslü olgularda da denenmiş ve 1048 olguyu içeren bir metaanalizde %48 dermatit yan etkisi ile birlikte 1 yıl GSK %47 bulunmuştur<sup>39</sup>.

Tanı ve tedavideki gelişmeler; ileri görüntüleme yöntemleri, BRAFV600, H3K27M, FGFR, EGFR mutasyonu ve NTRK füzyonu gibi yeni moleküler belirteçlere yönelik hedeflenmiş tedaviler, immunoterapi ve viral onkogen tedavilerini kapsamakta olup çalışmalar devam etmektedir<sup>19</sup>.

Çalışmamızda ortalama yaş 60 olup 50 yaş altında sadece 9 olgu bulunuyordu ve sağkalım açısından istatistiki anlamlılık bulunmadı. MTE oranı %81 olup univaryat analizde sağkalım açısından anlamlı idi. RT öncesi ve sonrası yüksek KPS değerleri literatürle uyumlu olarak sağkalım açısından olumlu prognostik faktörler olarak bulundu. Univaryat analizde multisentrik tümör varlığı kötü prognoz gösterirken konvansiyonel RT ve TMZ almak olumlu prognoz göstergesiydi. En az 35 gün ve üstü eşzamanlı TMZ alanlarda HSK sağkalım daha iyi bulundu. Pseudoprogresyon %7, radyolojik RN %32 olguda görülmüş olup RN varlığı ve yanıt olması GSK ve HSK açısından daha iyi bulundu. 40 Gy ve üstünde doz alanlarda hem univaryat hem de multivaryat analizde sonuçlar anlamlı olarak daha iyi idi. Çalışmamızda MGMT metilasyonu 24 olguda değerlendirilmiş olup univaryat analizde GSK ve HSK açısından olumlu prognostik faktörler olarak bulundu. IDH-1 mutasyonu %65 bulundu ve GSK'ı olumlu etkiliyordu. Multivaryat analizde KPS, adjuvan TMZ kür sayısı, RT dozu GSK açısından, KPS, adjuvan TMZ kür sayısı, tanıda nörolojik defisit yokluğu, yanıt ve eşzamanlı TMZ kullanım süresi HSK açısından anlamlı idi.

Çalışmanın zayıf yönleri heterojen RT şemaları içermesi, multisentrik/multifokal olguları içermesi, MGMT metilasyonu değerlendirilen olgu sayısının az olması olarak sıralanabilir.

GBM, erişkinlerde en sık görülen malign beyin tümördür. İyi prognostik faktörleri olan hastalarda konvansiyonel 60 Gy RT ile eşzamanlı ve adjuvan TMZ standart tedavi yaklaşımıdır. Çalışmamızda iyi prognostik faktörleri olanlarda standart tedavi yaklaşımı ile literatüre benzer şekilde 2 yıl GSK %25, 2 yıl HSK %11.5 oranında elde edilmiştir.

#### **Etik Kurul Onay Bilgisi:**

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu  
Onay Tarihi: 20.12.2022  
Karar No: 2022-20/5

#### **Araştırmacı Katkı Beyanı:**

Fikir ve tasarım: S.S., G.G.A., T.E., H.K.; Veri toplama ve işleme: S.S., G.G.A., T.E., H.K.; Analiz ve verilerin yorumlanması: S.S., G.G.A., T.E., H.K.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: S.S., G.G.A., T.E., H.K.

#### **Destek ve Teşekkür Beyanı:**

Bu çalışmanın istatistiki analizi, Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik AD öğretim üyesi Prof. Dr Gökhan Ocakoğlu tarafınca gerçekleştirilmiştir.

#### **Çıkar Çatışması Beyanı:**

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

### Kaynaklar

1. Sharma A, Graber JJ. Overview of prognostic factors in adult gliomas. *Ann Palliat Med*, 2021, 10 (1): 863-874.
2. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol*, 2016, 131 (6): 803-20.
3. Le Rhun E, Preusser M, Roth P, et al. Molecular targeted therapy of glioblastoma. *Cancer Treat Rev*, 2019, 80: 101896.
4. Trifiletti DM, Alonso C, Grover S, et al. Prognostic implications of extent of resection in glioblastoma: analysis from a large database. *World Neurosurg*, 2017, 103: 330-340.
5. Press RH, Shafer SL, Jiang R, et al. Optimal timing of chemoradiotherapy after surgical resection of glioblastoma: stratification by validated prognostic classification. *Cancer* 2020, 126 (14): 3255-3264.
6. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*, 2005, 352 (10): 987-96.
7. Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, et al. Short-course radiation plus temozolomide in elderly patients with glioblastoma. *N Engl J Med*, 2017, 376 (11): 1027-1037.
8. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med*, 2005, 352: 997-1003.
9. Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011-2015. *Neuro Oncol*. 2018, 20 (suppl 4): iv1-iv86.
10. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg*, 2001, 95 (2): 190-8.
11. Walker MD, Strike TA, Sheline GE. An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1979, 5 (10): 1725-31.
12. Chan JL, Lee SW, Fraass BA, et al. Survival and failure patterns of high-grade gliomas after three-dimensional conformal radiotherapy. *J Clin Oncol*, 2002, 20 (6): 1635-42.
13. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase II study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol*, 2009, 10 (5): 459-66.
14. Zhao Y, Wu J, Shi L. Adjuvant temozolomide for the treatment of glioblastoma: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Clin Neuropharmacol*, 2021, 44 (4): 132-137.
15. Blumenthal DT, Gorlia T, Gilbert MR, et al. Is more better? The impact of extended adjuvant temozolomide in newly diagnosed glioblastoma: a secondary analysis of EORTC and NRG Oncology/RTOG. *Neuro Oncol*, 2017, 19 (8): 1119-1126.
16. Curran WJ, Scott CB, Horton J, et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. *J Natl Cancer Inst*, 1993, 85 (9): 704-10.
17. Mirimanoff RO, Gorlia T, Mason W, 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*, 24 (16): 2563-9.
18. Johnson DR, Glenn CA, Javan R, Olson JJ. Congress of Neurological Surgeons systematic review and evidence-based guidelines update on the role of imaging in the management of progressive glioblastoma in adults. *J Neurooncol*, 2022, 158 (2): 139-165.
19. Wen PY, Weller M, Lee EQ, et al. Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions. *Neuro Oncol*, 2020, 22 (8): 1073-1113.
20. Rusthoven KE, Olsen C, Franklin W, et al. Favorable prognosis in patients with high-grade glioma with radiation necrosis: the University of Colorado reoperation series. *Int J Radiat Biol Phys*, 2011, 81 (1): 211-7.
21. Gorlia T, van den Bent MJ, Hegi ME, et al. Nomograms for predicting survival of patients with newly diagnosed glioblastoma: prognostic factor analysis of EORTC and NCIC 26981-22981/CE3. *Lancet Oncol*, 2008, 9 (1): 29-38.
22. Cheng H-B, Yue W, Xie C, et al. IDH1 mutation is associated with improved overall survival in patients with glioblastoma: a meta-analysis. *Tumor Biology*. 2013; 34: 3555-9.
23. Bell EH, Pugh SL, McElroy JP, et al. Molecular-based recursive partitioning analysis model for glioblastoma in the temozolomide era: a correlative analysis based on RTOG 0525. *JAMA Oncol*, 2017, 3 (6): 784-792.
24. Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, et al. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med*, 2007, 356 (15): 1527-35.
25. Zorman MJ, Webb P, Nixon M, et al. Surgical and oncological score to estimate the survival benefit of resection and chemoradiotherapy in elderly ( $\geq 70$  years) glioblastoma patients: a preliminary analysis. *Neurooncol Adv*, 2022, 4 (1): vda007.
26. Roa W, Brasher PMA, Bauman G, et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol*, 2004, 22 (9): 1583-8.
27. Malmstrom A, Gronberg BH, Marosi C, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: The Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2012, 13 (9): 916-26.
28. Roa W, Kepka L, Kumar N, et al. International atomic energy agency randomized phase III study of radiation therapy in elderly and/or frail patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol*, 2015, 33 (35): 4145-50.
29. Wick W, Platten M, Meisner C, et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly. The NOA-08 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 13 (7): 707-15.
30. Perlow HK, Prasad RN, Yang M, et al. Accelerated hypofractionated radiation for elderly or frail patients with a newly diagnosed glioblastoma: A pooled analysis of patient-level data from 4 prospective trials. *Cancer* 2022, 128 (12): 2367-2374.
31. Akiyama Y, Kimura Y, Enatsu R, et al. Advantages and disadvantages of combined chemotherapy with carmustine wafer and bevacizumab in patients with newly diagnosed glioblastoma: a single-institutional experience. *World Neurosurg*, 2018, 113: e508-e514.
32. Rominiyi O, Vanderlinden A, Clenton SJ, et al. Tumor treating fields therapy for glioblastoma: current advances and future directions. *Br J Cancer*, 2021, 124 (4): 697-709.
33. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, 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*; 318 (23): 2306-2316.
34. Wallner KE, Galicich JH, Krol G, et al. Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1989, 16 (6): 1405-9.

35. Niyazi M, Siefert A, Schwarz SB, et al. Therapeutic options for recurrent malignant glioma. *Radiother Oncol*, 2011, 98 (1): 1-14.
36. Patel M, Au K, Easaw JC, et al. Repeat resection in recurrent glioblastoma (3rGBM) trial: a randomized care trial. *Neurochirurgie*, 2022, 68 (3): 262-266.
37. Bunevicius A, Sheehan JP. Radiosurgery for glioblastoma. *Neurosurg Clin N Am*, 2021, 32 (1): 117-128.
38. Tsien C, Pugh S, Dicker AP, et al. Randomized phase II trial of re-irradiation and concurrent bevacizumab versus bevacizumab alone as treatment for recurrent glioblastoma (NRG Oncology/RTOG 1205): initial outcomes and RT plan quality report. *Int J Radiat Biol Phys*, 2019, 105 (1) Supplement, S78, 2019, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.06.539>.
39. Li X, Jia Z, Yan Y. Efficacy and safety of tumor-treating fields in recurrent glioblastoma: a systematic review and meta-analysis. *Acta Neurochir (Wien)*, 2022, 164 (8): 1985-1993.