

# Yüksek evreli gliomlarda radyoterapiye eşlik eden temozolamid tedavisi ve psödoprogresyon kavramı

Erdoğan AYAN (\*), Fatih Han BÖLÜKBAŞI (\*), Ramazan SARI (\*), İlhan ELMACI (\*\*)

## SUMMARY

### Temozolamide treatment and pseudoprogression description accompanies radiotherapy on high grade glioma

*High grade gliomas need serious follow up in post operative period. It might be necessary to re-operate due to tumor progression in this period. In addition, some changes because of radiotherapy and chemotherapy might act like tumor progression. This condition is called pseudoprogression and its management is different. Therefore pseudoprogression is a new condition that should be known and considered via following up high grade gliomas. Studies for this subject increase in literature. We aimed to explain this new condition with a case that we assumed as pseudoprogression having high degree glioma.*

**Key words:** High grade glioma, pseudoprogression, radiotherapy, temozolamide

**Anahtar kelimeler:** Pseudoprogresyon, radyoterapi, temozolamid, yüksek gradeli gliom

Yüksek evreli gliomlar cerrahi sonrası dönemde yakın takip gerektirirler. Bu süreçte yeniden tümör progresyonu nedeniyle ameliyat edilmeleri gerekebilir. Buna karşın radyoterapi (RT) ve kemoterapiye (KT) bağlı değişiklikler tümör progresyonunu taklit edebilir. Bu durum psödoprogresyon olarak adlandırılır ve tedavi yönetimi tamamen farklıdır. Bu nedenle psödoprogresyon yüksek evreli gliomların takibinde bilinmesi ve dikkate alınması gereken yeni bir kavramdır.

Psödoprogresyon kavramı radyoterapi ve kemoterapi gelişimine paralel yüksek evreli gliomlarda sık

olarak karşımıza çıkmaya başlamıştır. Bu kavram klinik, patolojik ve radyolojik komponentleri olan bütünleştirici bir kavramdır (1). Bazı araştırmacılar tarafından yüksek evreli gliomlarda uygulanan tedavinin etkinliğini gösterdiği ifade edilmektedir. Bu nedenle bu konudaki araştırmalar artmaktadır. Ama henüz bu kavramın patogenezi ve sınırları tam olarak netleşmiş değildir. Psödoprogresyon özellikle klinik uygulamalarda yüksek evreli gliomların takiplerinde tedavi planlamasında gözden kaçabilmektedir.

Literatürde RT gelişimine paralel geçici tedaviye bağlı değişikliklerden bahsedilmiş olup temozolamid tedavisinin yaygınlaşması ile tedaviye bağlı değişiklikler ya da psödoprogresyon kavramı oldukça yaygınlaşmıştır (2). Literatürde bununla ilgili çalışmalar gittikçe artmaktadır. Psödoprogresyon ön tanısı ile takip ettiğimiz bir olguyu sunarak bu kavramı değerlendirmeye çalıştık.

## OLGU SUNUMU

Baş ağrısı nedeniyle başvuran 47 yaşındaki kadın hastanın anemnezinde iki gün önce başlayan sol tarafında güçsüzlük ve kasılma hissi bulunmaktaydı. Nörolojik muayenesinde sol hemiparezi; üst ve alt ekstremitede 4/5 kas gücü mevcuttu. Magnetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkiklerinde sağ temporal bölgede insular kortekse uzanan, T<sub>1</sub> kesitlerde hipointens, T<sub>2</sub> kesitlerde hiperintens karakterde, heterojen karakterde kontrast tutan, düzensiz

**Geliş tarihi:** 14.08.2009

**Kabul tarihi:** 09.10.2009

Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirurji Kliniği, Dr.\*; Klinik Şefi\*\*

sınırlı, parmakası ödemli yüksek evreli tümör düşündürülen yer kaplayıcı lezyon tespit edildi (Resim 1). Sağ temporal kraniotomi ile kitle mikroskobik subtotal eksize edildi. Ameliyat sonrası hastada ek nörolojik defisit gelişmedi. Post-op 1. günde çekilen kontrol MRG'de (Resim 2) kitlenin subtotal eksize edildiği görüldü. Tümör patolojisi yüksek evreli (Grade IV) gliom geldi. Hastaya



Resim 1. Magnetik rezonans görüntüleme.



Resim 2. Post-op 1. günde çekilen kontrol MRG.



Resim 3. Post-op üçüncü ayda yapılan kontrol MRG.



Resim 4. Post-op beşinci ay çekilen kontrol MRG.

yüksek evreli gliom protokolüne uygun radyoterapi ile birlikte temozolamid tedavisi uygulandı. Post-op üçüncü ayda yapılan kontrol MRG'sinde tümör bölgesinde mevcut kontrastlanma alanlarında artış olduğu görüldü (Resim 3). Hastanın nörolojik muayenesinde sol hemiparezisinin artmaması (4/5),

ek defisitinin gelişmemesi ve Karnofsky'sinin yüksek olması üzerine mevcut lezyonların psödoprogresyona ait olabileceği düşünülerek temozolamid tedavisine devam edildi. Hastanın post-op beşinci ay çekilen kontrol MRG'sinde (Resim 4) ise belirgin şift etkisi ile birlikte yoğun kontrast tutan kistik tümöral lezyonlar oluştuğu görüldü. MRG'de görülen değişikliklerin psödoprogresyon değil gerçek progresyon olduğu anlaşıldı.

## TARTIŞMA

Yüksek evreli gliomlar erişkinlerde en sık rastlanan primer malign beyin tümörleridir. Karakteristik olarak agresif seyirli ve kötü prognoza sahip olup bu tümörlerin tedavi protokolünü cerrahi rezeksiyon, radyoterapi ve kemoterapi oluşturmaktadır. Son yıllarda sağ kalım süresini uzatmak için multimodaliter tedavi yaklaşımlarının üzerinde durulmaktadır. Özellikle temozolamid tedavisinin giderek etkinliğinin arttığı görülmektedir. Bu tedaviler Stupp ve arkadaşlarının cerrahi sonrası RT ile kombine olarak temozolamid tedavisininin (Stupp protokolü) ilk sonuçlarını yayınlamaları sonrasında yaygınlaşmıştır. Bu çalışmada yayınlanan iki yıllık sonuçlara göre Temozoloamid tedavisi uygulanan hastalarda median survi 14.6 ay iken sadece RT uygulanan hastalarda 12.1 ay idi. İki yıllık survi oranı birinci grupta % 26.5 ay iken ikinci grupta % 10.4 idi. Bunun sonucunda bu tedavi protokolü benimsendi ve uygulanması artarak ivme kazandı. Stupp protokolüne göre hastalar RT esnasında hergün vücut yüzey alanı indeksine göre metrekare başına 75 mg, sonra 6 kez adjuvan temazolamid (28 gün de, 5 gün 150-200 mg) almaktadırlar (3).

Temozolamid, imidazotetrazine ailesinden yeni jenerasyon alkilleyici bir ajandır. Yapısal olarak imidazol halkası içerir ve fonksiyonel olarak DTIC (dacarbazine) ile benzerlik gösterir. Mide pH'sında stabilitesini korur, oral biyoyararlanımı iyidir. Oral alındıktan sonra % 100'e yakın kana geçer, kan beyin bariyerini diğer alkilleyici ajanlara göre çok daha kolay geçer. Bunda lipofilik olması ve moleküler ağırlığının küçük olması etkili parametre-

lerdir. Plazma konsantrasyonu % 30-40 olduğunda santral sinir sistemine geçebilir. Etkinliği için karaciğerde metabolize edilmesine gerek yoktur. Temozolamid diğer alkilleyici ajanlardan farklı olarak DNA ya kimyasal çapraz geçiş yapabilir, ve diğerleri gibi kümülatif ve hematolojik toksite yerine yumuşak nonkümülatif myelosupresyon yapabilir (4).

Yaklaşık otuz yıldır yüksek evreli gliomlarda postoperatif beyin radyoterapisi kullanılmaktadır. Görüntüleme yöntemlerinin gelişimine paralel olarak radyoterapi formlarında gelişmiş olup günümüzde tümör sınırlarını 2-3 cm çevreleyen fokal fraksiyone RT 1,8-2,0 Gy günlük, toplam 60 Gy doz olacak şekilde RT uygulanmaktadır. Bu şekilde nörotoksosite azaltılmıştır. Ancak buna rağmen RT'nin nöral doku üzerinde etkileri patolojik ve radyolojik olarak görülmektedir. Bu etkiler sistematik olarak akut, subakut ve geç dönem şeklinde üç gruba ayrılır. Akut ve subakut etkiler; radyoterapi esnasında görülen etkiler olup vazodilatasyon, kan beyin bariyerinin bozulması ve ödem nedeniyle olmaktadır. Akut etkiler geridönüşümlü ve geçicidir. MRG bulguları genellikle normaldir. Klinik bulgular kafa içi basınç artışı (başağrısı, kusma vs) nedeniyledir. Subakut etkiler klinik olarak sommolans ve sersemlik olabilir. MRG'de T<sub>2</sub>'de beyaz madde hiperintensitesinden, belirgin ödem, yeni kontrastlanma yada mevcut kontrast tutulumunda artışa kadar çeşitli formlarda olabilir. Bu etkiler zamanla kendiliğinden düzelebilir. Bazen steroid gerekebilir. Kronik etkiler progresif ve geridönüşümsüz olup bunlar lökoensefalopati sendromu, gerçek radionekroz, laküner infarktlar, geniş damarların oklüzyonu ile seyreden Moya-Moya hastalığı, beyin parankiminde kalsifikasyon, artmış beyaz madde anormallikleri durumlarıdır. Gerçek radyasyon nekrozu daha çok tümör lojunun çevresinde ve periventriküler beyaz maddeyi tutma eğilimindedir (5).

## Pseudoprogresyon Kavramı

Son zamanlarda özellikle temozolamid tedavisini

takiben 2-6 ay arası zaman diliminde yapılan kontrol MRG tetkiklerinde ya mevcut alanda artmış kontrastlanma olarak yada yeni kontrastlanma alanları olarak karşımıza çıkan radyasyonun subakut etkilerine benzer tablo psödoprogresyon kavramı ile örtüşmektedir. Bu durum çoğunlukla asemptomatik seyrederken üçte bir oranda klinik bulgularla beraberlik gösterebilir. Ortalama 2-6 ay arasında yapılan MRG kontrollerinde tespit edilebilir. Bu durum gerçek tümör progresyonundan farklı olarak takiplerinde ya lezyonlar geriler yada stabil kalır. Bütün bunlar sonunda psödoprogresyon kavramının radyolojik, klinik ve histopatolojik bir kavram olduğunun düşünebiliriz. Literatürde daha önceleri RT ve KT sonrası tümör progresyonuna benzeyen bir takım değişikliklerin olabileceğinden bahsedilmiş olsada (Hofman, De witt) asıl Chamberlain ve ark. patolojik olarak psödoprogresyon kavramını karakterize etmiştir. Hastaların % 51'inde radyoterapiyi takiben 6 ay içinde klinik ve nöroradyolojik progresyon saptanmış, bunların % 29'una tekrar cerrahi yapılmış, bu hastaların % 13.7'sinden alınan materyallerde tümör dışı tedaviye bağlı geliştiği düşünülen nekroz tespit edilmiştir. Böylelikle ilk kez psödoprogresyon kavramı histopatolojik olarak gösterilmiştir (6). Taal ve ark. çalışmasında temozolamid tedavisini takiben 85 hastanın 36'sında progresyon saptanmış bunların 18'inin (% 50) psödoprogresyon olduğunu göstermiştir. Bu çalışma psödoprogresyon tanısı konulan 18 hastanın 6'sında nörolojik kötüleşme olduğunu bildirmiştir. Brandes ve arkadaşları 103 hastalık benzer bir çalışmada radyolojik progresyon saptadığı 50 hastanın 32'sini psödoprogresyon olarak değerlendirmiştir (7,8).

Radyolojik olarak psödoprogresyonda lezyonlar RT'nin akut ve subakut etkilerine benzer şekildedir. Bunlar kan beyin bariyerinin bozulmasıyla vasküler permeabilite artışına bağlı kontrastlanma artışı ve ödem görünümüdür. Standart MRG prosedurleri içerisinde pseudoprogresyon ve gerçek progresyon ayrımı yapmak henüz mümkün olmakla birlikte Proton MR spektroskopu uygulamalarında N-asetilaspartat (NAA) azalması ve bazı

kolin, kreatinin düzeylerindeki değişiklikler, kolin/NAA, kolin/kreatinin oranlarındaki değişmelerin radyasyon etkilerini gösterebileceği üzerinde durulmuştur. Ayrıca bundan başka perfüzyon MRG ile serebral kan akımı değişiklikleri üzerinde durularak nekroz rekürrens ayrımı yapılabilir. Bazı yazarlara görede difüzyon katsayısı miktarı burada kullanılabilir ise de halen nekroz ve tümör progresyonunu tam olarak önceden ayırt etmemizi sağlayacak yöntem bulunmamaktadır (7).

Psödoprogresyon, özellikle yüksek evreli gliomlarda (grade IV) görülmesine rağmen anaplastik astrositom, anaplastik oligodendrogliom gibi evre III tümörlerde de görülebilir. Temel mekanizma RT'ye bağlı kan beyin bariyerinin bozulması ve vasküler hasar nedeniyle beyinde ve tümör alanında olan ödem artışı, kontrast tutulum artışı ya da yeni kontrastlanma alanları olmasıdır. Temozolamidin RT'nin etkinliğini arttırmasına paralel bu tür yan etkileride arttırması nedeniyle özellikle temozolamid tedavi protokolü yaygınlaştıkça bu değişikliklerde sık görülmeye başlanmıştır. Bu nedenle ameliyat edilen hastalarda patolojik olarak radyasyon nekrozuna uyumlu bulgular görülebilmektedir (5,9).

Özellikle bu hastaların klinik, radyolojik ve patolojik olarak yakından takibi yüksek evreli tümörlerin bilinmeyen yönlerinin keşfedilmesinde bize yardım edebilir. Yüksek evreli gliomların ameliyat sonrası takiplerinde psödoprogresyon ya da gerçek progresyon ayrımı tedavi yönetimi açısından önemli olabilir. Bu nedenle bu hastaların post-op takipleri ve tedavi yönetimi önemlidir. Zira temozolamid tedavisinin 5 yıllık sonuçlarındaki yüz güldürücü bulgular daha bir kaç sene önceye kıyasladığımızda bunun ne kadar doğru olduğunu bize göstermektedir (10).

## KAYNAKLAR

1. Brandes AA, Tosoni A, Spagnoli F, et al. Disease progression or pseudoprogresion after concomitant radiochemotherapy treatment: Pitfalls in neurooncology. *Neuro Oncol* 2008;10:361-367.
2. Chamberlain MC. Pseudoprogresion in Glioblastoma. *Journal of Clinical Oncology* 2008;10:4359-4362.

- 3. Stupp R, Mason WP, Bent MJ, et al.** Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352:987-996.
- 4. Koukourakis GV, Kouloulias V, Zacharias G, et al.** Temozolomide with Radiation Therapy in High Grade Brain Gliomas: Pharmaceuticals Considerations and Efficacy; A Review Article. *Molecules* 2009;14:1561-1577.
- 5. Brandsma D, Stalpers L, Taal W, et al.** Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncol* 2008;9:453-61.
- 6. Chamberlain MC, Glantz MJ, Chalmers L, et al.** Early necrosis following concurrent Temodar and radiotherapy in patients with glioblastoma. *J Neurooncol* 2006;82:81-83.
- 7. Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, et al.** MGMT Promoter Methylation Status Can Predict the Incidence and Outcome of Pseudoprogression After Concomitant

Radiochemotherapy in Newly Diagnosed Glioblastoma Patients. *J Clin Oncol* 2008;26(13):2192-7.

- 8. Taal W, Brandsma D, Bruin HG, et al.** Incidence of Early Pseudo-progression in a Cohort of Malignant Glioma Patients Treated With Chemoradiation With Temozolomide. *Cancer* 2008;113(2):405-10.

- 9. Kumar AJ, Leeds NE, Fuller GN, et al.** Malignant Gliomas: MR Imaging Spectrum of Radiation Therapy- and Chemotherapy-induced Necrosis of the Brain after Treatment. *Radiology* 2000;217(2):377-384.

- 10. 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 III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial: *Lancet Oncol* 2009;10(5):459-66.