

Glioblastoma Multiforme Tedavi Seçenekleri ve Yaşam Sürelerine Etkileri

Treatment Options and Effects of Survival in Glioblastoma Multiforme

Ali YILMAZ,¹ Filiz ALTUĞ,² Engin DÜZ,¹ Bayram ÇIRAK¹

¹Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin Cerrahisi Anabilim Dalı, Denizli

²Pamukkale Üniversitesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu, Denizli

Özet

Amaç: Glioblastoma multiforme (GBM) yetişkinlerde en sık görülen malign primer beyin tümörüdür. Tanı ve tedavisi oldukça zordur. Sık görülmesine rağmen GBM'de tedavi seçenekleri çok fazla değişmemiştir. Bu çalışma, GBM'li hastalarda tedavi seçeneklerinin yaşam sürelerine etkisini incelemek amacıyla planlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada nöroşirürji kliniğinde tanı, tedavi ve izlemleri yapılan 32 GBM'li hasta (16 erkek, 16 kadın) geriye dönük olarak değerlendirildi. Olgulara hastalık hakkında ve uygulanan tedavi yöntemleri hakkında bilgi verildi. Hastaların performans durumunu belirlemek için Karnofsky performans skalası kullanıldı, sağkalım süreleri kaydedildi.

Bulgular: Hastaların yaş medyan değeri 64 yıl, takip süresi medyan değeri 7.5 ay ve performans ortalaması 59.06±9.95 olarak bulundu.

Sonuç: Bu çalışmanın sonucunda GBM'li hastalarda, hastaların performans durumlarının prognostik faktörleri etkilediği görülmüştür.

Anahtar sözcükler: Glioblastoma multiforme; radyoterapi; kemoterapi; Karnofsky performans skalası.

Abstract

Background: Glioblastoma multiforme (GBM) is the most common malignant primary brain tumor in adults. They are difficult to diagnose and challenging to treat. Treatment options for GBM have not changed over the years despite its high frequency in patients. This study was planned to examine the effects of treatment options on the duration of life in patients with GBM.

Methods: In this study, we retrospectively evaluated 32 patients (16 male, 16 female) with a GBM diagnosis who were treated in the department of neurosurgery. All of the patients were informed about the disease and the treatment modalities. The Karnofsky performance scale was used to evaluate performance status and survival times were noted.

Results: The median age was 64 years, the median follow-up duration was 7.5 months and the mean of performance status was 59.06±9.95.

Conclusion: The results of this study indicate that the performance status of patients diagnosed with GBM is in close relation to their initial prognosis.

Key words: Glioblastoma multiforme; radiotherapy; chemotherapy; Karnofsky performance scale.

İletişim: Dr. Ali Yılmaz,
Pamukkale Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon YO,
Rektörlük Binası Giriş Katı, Kınıklı 20100 Denizli
Tel: 0258 - 296 22 99

Başvuru tarihi: 23.11.2011
Kabul tarihi: 08.03.2012
e-posta: fkural@pau.edu.tr

Giriş

Glioblastoma multiforme (GBM) erişkinlerde en sık görülen beyin tümörüdür. Bilinen en hızlı seyirli ve ölümcül tümörlerdendir. Primer beyin tümörlerinin yaklaşık olarak 1/3'ünü oluşturmaktadır.^[1] Tanı konulduktan sonraki medyan sağkalım genellikle bir yıldan azdır ve en iyi şartlarda bile hastaların büyük çoğunluğu iki yıl içinde kaybedilmektedir. Bununla beraber hastaların %5-10'u 2 yıl kadar yaşamaktadır.^[1-3]

Sık görülmesine rağmen hastalarda yaşam kalitesini ve yaşam süresini olumsuz etkileyen GBM'de tedavi seçenekleri uzun yıllar çok fazla değişmemiştir. Optimal tedavi modalitesi, mümkün olan en geniş cerrahi sonrasında adjuvan radyoterapi (RT) ve seçilmiş olgularda kemoterapi (KT) eklenmesi şeklindedir.^[4,5] Yapılan çalışmalara göre cerrahi tedaviyi takiben uygulanan KT'ye ek olarak yapılan RT medyan sağkalım süresini 2 ay kadar uzatmaktadır.^[6,7]

Araştırmalarda genç hastalara uygulanan KT ve RT daha az rahatsız bir prognozla birlikte hastaların performans kapasitesinde iyiliğe sebep olmaktadır. Kötü prognozlu yaşlı hastalarda sağkalım süresi 6-9 ay iken, genç hastalarda bu süre 2 yıla kadar uzamaktadır.^[8] Bir başka çalışmada sadece RT uygulaması ile 2 yıla kadar sağkalım %10.4, KT ve RT ile sağkalım oranları %26.5 olarak bildirilmiştir.^[7]

Çalışmalarda KT ile beraber RT uygulanan gruplarda uzun süre hayatta kalanların oranı daha fazla görülmesine rağmen,^[4] tek başına RT ile tek başına KT uygulaması birbiri ile kıyaslandığında, KT lehine anlamlı sağkalım avantajı gösterilmemiştir.^[6]

Bu çalışma, GBM'li hastalarda tedavi seçeneklerinin yaşam sürelerine olan etkilerini incelemek amacıyla planlandı.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada nöroşirürji kliniğinde radyolojik ve histopatolojik olarak tanı konulan, tedavi ve izlemleri yapılan 32 GBM hastası (16 erkek, 16 kadın) değerlendirildi. Hastalar yapılacak cerrahi uygulama, KT ve RT hakkında bilgilendirildi, onayları alındı.

Tüm hastalarda demografik bilgiler kaydedildikten sonra, hastaların klinik olarak fonksiyonel durumunun değerlendirilmesi bir fizyoterapist tarafından yapıldı ve fonksiyonel yetersizliğin derecelendirmesinde Karnofsky performans skalası kullanıldı.^[9,10] Karnofsky

performans skalasında 0'dan 100'e kadar puan verilmektedir, 80-100 arası puan hastanın normal aktivitesini devam ettirebilir düzeyde olduğunu ve özel bakım ihtiyacı olmadığını, 50-70 arası puanlama çalışamaz durumda olduğu, evde yaşabilir, kişisel ihtiyaçlarının çoğunu yapabilir düzeyde olduğunu ve 0-40 arası puanlama ise kendi kendine bakamaz ve hastalığın çok hızlı ilerlediğini göstermektedir.

Hastaların KT, RT ve sağkalım süreleri kaydedildi.

İstatistiksel analizler "SPSS for Windows 16.0" paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı analizlerden ortalama, yüzde ve medyan değerleri; sağkalım sürelerini belirlemede Kaplan-Meier analiz yöntemi kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya 32 hasta (16 erkek, 16 kadın; medyan 64; dağılım 31-83 yıl) dahil edildi. İzlem süresi aralığı 1-24 ay olup, medyan değeri 7.5 ay olarak bulundu.

Cerrahi girişim olarak hastaların 22'sinde (%68.8) tam, 10'unda (%31.2) kısmi olarak tümör çıkartıldı (Tablo 1). Hastalardaki tümör yerleşimleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Hastalarda tümör yerleşim yerinin, yaşın ve tam ya da kısmi tümör çıkartılmasının sağkalım süresini etkilemediği bulundu.

Tablo 1. Hastaların cerrahi tedavi şekilleri

Cerrahi tedavi	Hasta sayısı	Oranı (%)
Tam rezeksiyon	22	68.8
Kısmi rezeksiyon	10	31.2

Tablo 2. Tümör yerleşim yerine göre hastaların dağılımı

Yerleşim yeri	Hasta sayısı	Oranı (%)
Parietal	9	28.1
Temporal	8	25.0
Frontal	9	28.1
Oksipital	1	3.1
İnter hemisferik	1	3.1
İnsular	2	6.3
Torasik	2	6.3
Toplam	32	100

Tablo 3. Hastaların performans durumlarına göre sağkalım süreleri

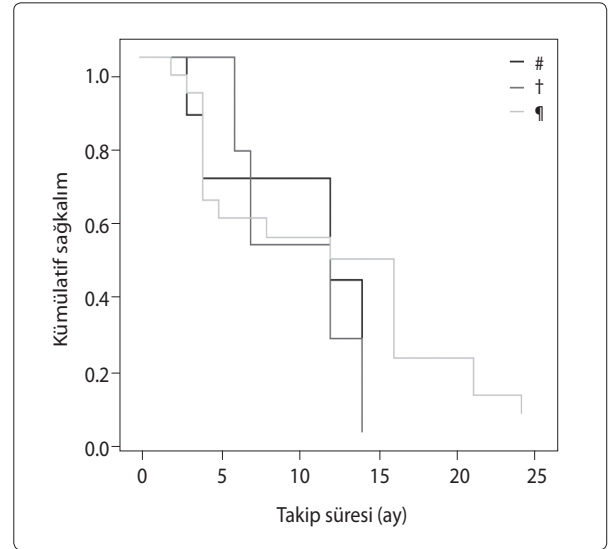
Karnofsky performans skalası	Hasta sayısı	Oranı (%)	Sağkalım süresi (Medyan/Ay)
80-100	1	3.1	9.0
50-70	28	87.5	11.6
10-40	3	9.4	3.2

Hastaların polikliniğe başvurudaki performans durumları ve sağkalım süreleri Tablo 3'de gösterilmiştir. Performans durumu 10-40 arasında olan hastaların medyan sağkalım süresi 3.2 ay, 50-70 arasında olan hastaların 11.6 ay, 80-100 arasında olan hastaların 9 ay bulundu. Performans değeri 50-70 arasında olan hastaların diğer hastalara göre sağkalım sürelerinin daha uzun olduğu görüldü (Tablo 3).

Tam ve kısmi tümör çıkartılma işlemi uygulanan hastalardan 7'sine (%20.1) sadece cerrahi tedavi uygulandı. Dört (%12.5) hastaya cerrahi tedaviye ek olarak eş zamanlı kemoradyoterapi, 21 (%65.6) hastaya cerrahi tedavi, RT ve KT uygulandı. Tüm hastalarda GBM tanısı konulduktan sonra medyan sağkalım süresi 11.3 ay idi. Medyan sağkalım süreleri sadece cerrahi tedavi uygulanan hastalarda 11.6 ay; cerrahi ile beraber kemoradyoterapi uygulanan hastalarda 11 ay; cerrahi tedavi, RT ve KT uygulanan hastalarda 11.3 ay olarak saptandı. Performans durum ortalama değerleri cerrahi tedavi uygulanan hastalarda 65.7 ± 7.8 ; cerrahi tedaviye ek olarak eş zamanlı KT uygulanan hastalarda 57.5 ± 5 ; cerrahi tedavi, RT ve KT uygulanan hastalarda 57.1 ± 1 idi (Tablo 4).

Kemoterapi uygulanan hastalara ortalama 4.3 ± 2.3 (min1-maks 6) doz temadol uygulaması yapıldı. Bir yıllık sağ kalım oranı cerrahi tedavi uygulanan hastalarda %41, cerrahi tedaviye ek olarak eş zamanlı kemoradyoterapi uygulanan hastalarda %25 idi.

Cerrahi tedavi, RT ve KT uygulanan hastaların 1 yıllık sağkalım oranı %46, iki yıllık sağ kalım oranı %10 olarak bulundu (Şekil 1). Cerrahi tedavi, RT ve KT uygulanan hastaların 1 yıllık sağkalım oranının diğer tedavi şekillerine göre daha yüksek olduğu saptandı. Fakat iki yıllık sağ kalım oranının çok düşük olduğu görüldü. Hastaların 25'i (%78.1) GBM'ye bağlı sebeplerden dolayı hayatını kaybetti, 7'si (%21.9) halen izlem altındadır.

**Şekil 1.** Tedavi şekline göre sağkalım eğrisi.

#Cerrahi; +Cerrahi ve kemoradyoterapi; ¶Cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi.

Tablo 4. Hastaların tedavi seçeneklerine göre sağkalım süreleri ve performans durumları

Tedavi seçenekleri	Hasta sayısı	Oranı (%)	Sağkalım süresi (Medyan / Ay)	Performans durumu (Ort.±SS / Medyan)
Sadece cerrahi tedavi	7	21.9	11.6	$65.7 \pm 7.8 / 60.00$
Cerrahi tedavi + Kemoradyoterapi	4	12.5	11.0	$57.5 \pm 5.0 / 60.00$
Cerrahi tedavi + Kemoterapi + Radyoterapi	21	65.6	11.3	$57.1 \pm 1.0 / 60.00$

Tartışma

Primer beyin tümörleri arasında en büyük grubu oluşturan GBM'de tedavi seçenekleri halen pek ümit verici değildir. GBM'de en etkili tedavi seçeneği cerrahi tedavi olup, cerrahi tedavinin ardından KT ve RT uygulamasıdır. Cerrahi tedavi ile 1 yıl içinde ölüm riski %45, progresyon riski %37 azalmaktadır.^[5] Çalışmamızda da cerrahi tedavi ardından KT ve RT uygulanan grupta 1 yıllık sağkalım oranı %46 olarak bulunmuştur, bu sonuç diğer çalışmalarla paralellik göstermektedir.

RT ve KT'deki yeniliklere rağmen GBM tanısı konulduktan sonra medyan sağkalım süresi 14 ay olarak bildirilmiştir. Prognostik faktörleri yaş, yüksek Karnofsky performans durumu, iyi mental durum ve tümörün %98 oranında tam rezeksiyonunun yapılması etkilemektedir.^[11] Çalışmamızda GBM tanısı konulduktan sonra medyan sağkalım süresi 11.3 ay olarak bulunmuştur. Ayrıca sağkalım süresini yaş ve cerrahi işlemin tam ya da kısmi olması etkilememektedir.

Klinik çalışmalarda, performans durumu iyi olan, RT ve KT birlikte uygulanan genç hastalarda prognozun daha iyi seyirli olduğu belirtilmiştir. Bununla beraber 65 yaş üstü yaşlılarda uygulanan RT ve KT'nin sağkalım süresine hiçbir etkisi olmadığı ifade edilmektedir.^[12,13] Hastalarımızda performans durumu 50 ile 70 arasında olan hastaların medyan sağkalım sürelerinin 11.6 ay olarak diğer hastalardan daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Çalışmamızda diğer çalışmaların aksine yaşın sağkalım süresini etkilemediğini gördük. Cerrahiden sonra kullanılan KT (temozolomid) ile yaşam kalitesinde artış olduğu ve tekrarlama progresini azalttığı ifade edilmiştir.^[14-16]

Gupta ve Sarin^[8] yaptıkları derlemede, tam rezeksiyonlarda medyan sağkalımın 11.3 ay, parsiyel rezeksiyonlarda 10.4 ay ve biyopsilerde 6.6 ay olduğunu belirtmektedirler. Çalışmamızda tam rezeksiyonda medyan sağkalım 11.1 ay, kısmi rezeksiyonda 11.8 ay bulunmuştur. Tam ya da kısmi rezeksiyon uygulaması sağkalım süreleri açısından karşılaştırıldığında her iki tedavinin sağkalım süresi açısından birbirlerinden farklı olmadığını görüldü.

Bulgularımıza göre başlangıç Karnofsky performans durumu daha iyi olan hastaların ortalama sağkalım süresi, performans durumu kötü olan hastalara göre daha uzun bulunmuştur. Sadece cerrahi tedavi uygu-

lanan hastaların sağkalım süreleri 11.6 ay, cerrahi tedaviyle beraber kemoradyoterapi uygulanan hastaların sağkalım süreleri 11 ay ve cerrahi tedaviyle beraber RT ve KT uygulanan hastaların sağkalım süreleri 11.3 ay bulunurken; üç tedavi şeklinde sağkalım sürelerinin birbirine yakın olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak; cerrahi tedaviye ek olarak uygulanan KT ve RT'nin sağkalım süresini uzatması açısından birbirine üstün olmadığı, yaşın ve tam ya da kısmi çıkartmanın sağkalım süresini etkilemediği görülmüştür. Fakat hastaların başlangıç performans düzeyleri sağkalım süresini anlamlı düzeyde arttırmaktadır. Başlangıç performans durumu ve cerrahi tedaviye ek olarak uygulanan KT ve RT hastaların sağkalım süresini uzatmakta daha etkili olmaktadır.

Çıkar Çatışması

Yazar(lar) çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Kaynaklar

1. Ohgaki H, Dessen P, Jourde B, Horstmann S, Nishikawa T, Di Patre PL, et al. Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study. *Cancer Res* 2004;64(19):6892-9.
2. DeAngelis LM. Brain tumors. *N Engl J Med* 2001;344(2):114-23.
3. Buckner JC. Factors influencing survival in high-grade gliomas. *Semin Oncol* 2003;30(6 Suppl 19):10-4.
4. Stupp R, Pavlidis N, Jelic S; ESMO Guidelines Task Force. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of malignant glioma. *Ann Oncol* 2005;16 Suppl 1:i64-5.
5. Filippini G, Falcone C, Boiardi A, Broggi G, Bruzzone MG, Caldiroli D, et al. Prognostic factors for survival in 676 consecutive patients with newly diagnosed primary glioblastoma. *Neuro Oncol* 2008;10(1):79-87.
6. Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 2002;359(9311):1011-8.
7. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352(10):987-96.
8. Gupta T, Sarin R. Poor-prognosis high-grade gliomas: evolving an evidence-based standard of care. *Lancet Oncol* 2002;3(9):557-64.
9. Mor V, Liliberte L, Morris JN, Wiemann M. The Karnofsky Performance Status Scale. An examination of its reliability and validity in a research setting. *Cancer* 1984;53(9):2002-7.
10. Aras M, Delialioğlu ÜS, Atalay N, Selçuk ST. Kanser hastalarının rehabilitasyon gereksinimi. *Türk Fiz Tıp Re-*

hab Derg 2009;55(3):25-9.

11. Adamson C, Kanu OO, Mehta AI, Di C, Lin N, Mattox AK, et al. Glioblastoma multiforme: a review of where we have been and where we are going. *Expert Opin Investig Drugs* 2009;18(8):1061-83.
12. Shaw EG. Nothing ventured, nothing gained: Treatment of glioblastoma multiforme in the elderly. *J Clin Oncol* 2004;22(9):1540-1.
13. Simon R, Altman DG. Statistical aspects of prognostic factor studies in oncology. *Br J Cancer* 1994;69(6):979-85.
14. Wick W, Steinbach JP, Küker WM, Dichgans J, Bamberg M, Weller M. One week on/one week off: a novel active regimen of temozolomide for recurrent glioblastoma. *Neurology* 2004;62(11):2113-5.
15. Brandes AA, Ermani M, Basso U, Paris MK, Lumachi F, Berti F, et al. Temozolomide in patients with glioblastoma at second relapse after first line nitrosourea-procarbazine failure: a phase II study. *Oncology* 2002;63(1):38-41.
16. Osoba D, Brada M, Yung WK, Prados M. Health-related quality of life in patients treated with temozolomide versus procarbazine for recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2000;18(7):1481-91.