



T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**GLİOBLASTOME MULTİFORME TANISI İLE TEMOZOLAMİD VE
EŞ ZAMANLI KONFORMAL RADYOTERAPİ VEYA YOĞUNLUK
AYARLI RADYOTERAPİ TEKNİĞİYLE EŞ ZAMANLI ENTEGRE EK
DOZ UYGULANAN VE UYGULANMAYAN HASTALARIN TEDAVİ
SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Ozan Cem GÜLER

ADANA / 2015



T.C.

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**GLİOBLASTOME MULTİFORME TANISI İLE TEMOZOLAMİD VE
EŞ ZAMANLI KONFORMAL RADYOTERAPİ VEYA YOĞUNLUK
AYARLI RADYOTERAPİ TEKNİĞİYLE EŞ ZAMANLI ENTEGRE EK
DOZ UYGULANAN VE UYGULANMAYAN HASTALARIN TEDAVİ
SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ozan Cem GÜLER

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Erkan TOPKAN

Proje No: KA14/37 ANKARA / 2015

TEŞEKKÜR

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi'ne başladığım ilk günden bu yana bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, medikal ve sosyal her konuda yardım ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, uzmanlık tezimin tüm aşamalarında büyük katkısı olan danışmanım ve Anabilim Dalı başkanım Doç. Dr. Erkan Topkan'a, dört yıllık eğitimim boyunca bana sevgi ve desteklerini her zaman hissettiren hocam Doç. Dr. Cem Önal'a, ihtiyaç duyduğumda yardımlarını hiç esirgemeyen ve akademik anlamda ufkumu genişleten hocam Yrd. Doç. Dr. Cem Parlak'a ve Öğr. Gr. Dr. Berna Yıldırım'a, her ne kadar birlikte uzun zamanlar geçiremesek ilk günlerinde yanımda olan kıdemlilerim Uz. Dr. Öznur Yüksel, Uz. Dr. Ezgi Oymak ve Uz. Dr. Ayşe Kötek'e, üzerimde çok emeği olan ve bana mesleği tanıtan sevgili kıdemlim Uz. Dr. Savaş Topuk'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimdeki katkılarından dolayı kurucu rektörümüz sayın Prof. Dr. Mehmet Haberal, Rektörümüz sayın Prof. Dr. Ali Haberal'a, Tıp Fakültesi Dekanımız sayın Prof. Dr. Haldun Müderrisoğlu'na ve Adana Uygulama ve Araştırma Hastanesi Başhekimimiz Prof. Dr. Ali Fuat Yapar'a ayrıca eğitimim sırasında ve bu çalışmanın gerçekleşmesinde sağladıkları tüm imkanlardan dolayı Adana Uygulama ve Araştırma Hastanesi Merkez Müdürü Sayın Yrd. Doç. Dr. Turgut Noyan'a teşekkür ederim.

Dr. Ozan Cem GÜLER

Nisan – 2015

ÖZET

GLİOBLASTOME MULTİFORME TANISI İLE TEMOZOLAMİD VE EŞ ZAMANLI KONFORMAL RADYOTERAPİ VEYA YOĞUNLUK AYARLI RADYOTERAPİ TEKNİĞİYLE EŞ ZAMANLI ENTEGRE EK DOZ UYGULANAN VE UYGULANMAYAN HASTALARIN TEDAVİ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Daha önce cerrahi dışı herhangi bir tedavi almamış glioblastome multiforme (GBM) tanılı hastalarda Stupp protokolüne uygun olarak uygulanan standart 60 Gy radyoterapi (RT) + eşzamanlı Temozolomid (TMZ) ile aynı protokole uygun ancak RT'nin simültane entegre boost (SIB) tekniğiyle 70 Gy'e eskale edilmiş olduğu genel sağkalım ve lokal kontrol oranlarını karşılaştırmayı amaçladık.

Hastalar ve Yöntem: Biyopsi veya açık cerrahi sonrası histopatolojik olarak GBM tanısı almış, eşzamanlı TMZ'yle birlikte definitif RT uygulanan, 126 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Dozun 70 Gy'e eskale edildiği grupta; $PTV_1=GTV=70$ Gy, $PTV_2=PTV_1+1$ cm=60 Gy ve $PTV_3=PTV_2+1$ cm=50 Gy olarak belirlenmiş ve 30 fraksiyonda SIB tekniğiyle (yoğunluk ayarlı RT) uygulanmıştır. Retrospektif kontrol kolundaysa RT standart olarak $PTV_1=GTV+2$ cm=40 Gy, $PTV_2=$ GTV+1 cm=60 Gy şeklinde 30 fraksiyonda 3B-konformal RT tekniğiyle uygulanmıştır. RT sırasında tüm hastalar 75 mg/m² TMZ almıştır. Primer sonlanım noktası genel sağkalım (GS) olarak belirlenmiştir.

Bulgular: Hastaların medyan yaşı 55 ve medyan takip süresi 14.2 ay olarak hesaplanmıştır. Hastaların 35'ine SIB 70 Gy uygulanmışken geriye kalan 91 hasta retrospektif kontrol grubunu oluşturmuştur. Analizler sırasında 26 (%20.6) hasta halen hayattaydı. Tüm grup için belirlenen medyan GS 15.4 ay olarak bulunmuştur. Medyan GS süreleri retrospektif kontrol grubunda 14.9 ay iken SIB uygulanan grupta 21.9 ay olarak bulunmasına rağmen iki grup arasındaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır (p:0.45). Standart RT grubu ve doz eskale SIB gruplarında 1 ve 2 yıllık GS oranları sırasıyla (%60.4 vs. %68.6) ve (%31.7 vs. %34.6) olarak bulunmuştur. Univaryan analizlerde, RPA skoru (p<0.001), KPS skoru (p:0.03), rezeksiyon durumu (p:0.04) ve yaş grubu (p:0.001) GS'yi etkileyen faktörler olarak belirlenmiştir. Multivaryan analizlerde RPA ve rezeksiyon durumu anlamlılığını korurken KPS ve yaş grubu istatistiksel anlamlılığını yitirmiştir (p<0.05, her biri için).

Sonuç: Güncel çalışmamızın sonucunda yeni teknolojilerin kullanılmasıyla daha yüksek doz RT uygulamanın mümkün olmasına rağmen sağkalım avantajının gösterilememiş olması ümit kırıcı bir gelişme olarak görülse de 60 Gy alan gruptaki 14.9 ay'lık medyan GS değerine karşılık SIB grubundaki 21.9 ay'lık değer sonuçlarımızın hasta sayısı yetersizliğine bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Dolayısıyla bu sonuçların daha geniş serilerde anlamlılık kazanabilme ihtimalini göz önünde bulundurarak daha yüksek hasta sayılı randomize çalışmaların nihai sonuca ulaşmada önemli olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Glioblastome multiforme, Kemoradyoterapi, Radyoterapi, Temozolomid

ABSTRACT

RETROSPECTIVE COMPARISON OF CONVENTIONAL AND ESCALATED DOSES OF RADIOTHERAPY IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED GLIOBLASTOME MULTIFORME RECEIVING CONCURRENT TEMOZOLOMID

Purpose: Radiotherapy (RT) dose escalation has repeatedly been demonstrated to be of no benefit for glioblastome multiforme (GBM) patients in the pre-temozolomide period. However, there is lack of robust confirmation considering the conceivable advantageous impact of dose escalation on the outcomes of such patients in the era of temozolomide (TMZ). Therefore, we aimed to retrospectively compare the survival outcomes of newly diagnosed GBM patients treated with standard or escalated radiotherapy (RT) doses in presence of concurrently and adjuvantly administered TMZ.

Patients and Methods: Newly diagnosed 126 patients with KPS \geq 70 and histopathologically proven GBM who received cranial standard or escalated doses of RT and concurrent plus adjuvant TMZ were included. In the standard RT group patients received a total of 60 Gy with 3D-conformal RT (PTV₁=GTV+2 cm=40 Gy, PTV₂=GTV+1 cm=60 Gy, in 30 fractions), while dose escalated group received a total of 70 Gy with simultaneous integrated boost IMRT technique (PTV₁=GTV+2 cm=50 Gy, PTV₂=GTV+1 cm=60 Gy, PTV₃=GTV=70 Gy, in 30 fractions), respectively. During the RT course all patients received 75 mg/m² TMZ concurrently, and adjuvantly following completion of RT. Primary endpoint was overall survival (OS).

Results: The median age was 55 years for the entire cohort. Thirty-five and 91 patients received 70 Gy and 60 Gy (retrospective control group), respectively. At a median follow-up of 14.2 months 26 (20.6%) patients were still alive. The median OS for the whole group was 15.4 months (95 CI= 12.1-18.8). In comparative analysis although the 70 Gy group had numerically longer OS than the 60 Gy group this difference did not translate into statistical significance (21.9 vs. 14.9 months; p=0.45). Respective 1- and 2-year OS rates were 68.6% vs. 60.4% and 34.6% vs. 31.7%. In the univariate analysis; age group (\leq 50 vs. $>$ 50 years; p=0.001), KPS score (90-100 vs. 70-80; p=0.03), RPA score (3-4 vs. 5-6; p<0.001), and resection extent (gross total vs. subtotal/biopsy; p=0.04) and were found to be associated with significantly longer OS times. However, in the multivariate analysis

only the RPA ($p= 0.02$) and resection extent ($p=0.02$) were demonstrated to retain their significance.

Conclusion: Despite of the fact that the results of our current study did not demonstrate any statistically significant survival advantage with use of escalated RT doses beyond the standard 60 Gy even in the presence of TMZ, the achieved median OS of 21.9 months in the escalated dose suggest that our study population size, especially in the escalated dose group might have been insufficient to retrieve the possible significance. Therefore, randomized studies with larger cohorts are warranted to achieve more reliable data on this subject of paramount importance.

Keywords: Glioblastome multiforme, Chemoradiotherapy, Radiotherapy, Temozolomide

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
ÖZET	II
ABSTRACT	IV
İÇİNDEKİLER.....	VI
KISALTIMA LİSTESİ.....	VIII
TABLO LİSTESİ.....	X
ŞEKİL LİSTESİ.....	XI
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Etyoloji	3
2.2 Tanı	4
2.2.1 Şikayetler	4
2.2.2 Hikaye – Fizik Muayene	6
2.2.3 Laboratuvar	6
2.2.4 Görüntüleme	6
2.2.5 Patoloji	9
2.3 Evreleme	11
2.4 Prognoz	13
2.5 GBM’de Tedavi	14
2.5.1 Ödem	15
2.5.2 Antikonvülsanlar	16
2.5.3 Cerrahi	17
2.5.4 Kemoradyoterapi ve Temozolomid	17
2.6 GBM’de Radyoterapi	19
2.6.1 Doz ve Fraksiyonasyon	19
2.6.2 Tedavi Volümleri	20
2.6.3 Simülasyon ve Planlama	21
2.6.4 Tedavinin Uygulanması	22
2.6.5 Radyasyona Bağlı Yan Etkiler – Komplikasyonlar	22
2.7 Palyasyon	23
2.8 Rekürrens	24

2.9 Psödoprogresyon ve Psödoresponse	25
2.10 Takip	26
3. HASTALAR ve YÖNTEM.....	27
3.1 Tedavi Planlama	28
3.2 Eşzamanlı Temozolomid	33
3.3 Hasta Takibi	33
3.4 İstatistiksel Analiz	36
4. BULGULAR.....	37
5. TARTIŞMA.....	45
6. SONUÇ	49
REFERANSLAR	50

KISALTMALAR LİSTESİ

AJCC – TNM	: The American Joint Committee on Cancer Tumor Node Metastazis
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CTCAE	: Common Toxicity Criteria for Adverse Events
CTV	: Klinik Tümör Volümü
DVT	: Derin Ven Trombüsü
EBV	: Epstein-Bar Virus
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	: European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FDG	: Florodeoksiglukoz
FLAIR	: Fluid Attenuation Inversion Recovery
GBM	: Glioblastome Multiforme
GFAP	: Glial Fibriler Asidik Protein
GS	: Genel Sağlıkım
GTV	: Gross Tümör Volümü
IDH	: İzositrat Dehidrogenaz
İKK	: İntrakranial Kitle
KİBAS	: Kafa İçi Basınç Artışı Sendromu
KPS	: karnofsky performance status
MGMT	: Metil Guanin Metil Transferaz
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NCIC	: National Cancer Institute of Canada
PCP	: Pnömosistis Carini Pnömonisi
PET-BT	: Pozitron Emisyon Tomografi
PTE	: Pulmoner Tromboemboli
PTV	: Planlanan Tümör Volümü
RPA	: Recursive Partioning Analysis
RT	: Radyoterapi
RTOG	: Radiation Therapy Oncology Group
SIB	: Simultane Entegre Boost
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TMP-SMX	: Trimetoprium Sülfametaksazol

TMZ : Temozolomid
VEGF : Vasküler Endotelyal Growth Faktör
WHO : World Health Organisation (Dünya Sağlık Örgütü)
YART : Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo-1: RPA Klasifikasyonu	13
Tablo-2: Quantec (Fraksiyone Tedavi)	30
Tablo-3: CTCAE v.4 Toksikite	35
Tablo-4: Hasta Karakteristikleri	38
Tablo-5: Tüm Hastalar için Univaryan Analizler	44
Tablo-6: Tüm Hastalar için Multivaryan Analizler	44
Tablo-7: Univaryan Analizlerin Gruplara Göre Karşılaştırılması	47
Tablo-8: Multivaryan Analizlerin Gruplara Göre Karşılaştırılması	48

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil-1: Sol Parietal GBM'li Hastada MR Görüntüleri	8
Şekil-2: 3 Planda T1 Kontrast ve MR-Spektroskopi	9
Şekil-3: Temozolomid'in Farmakolojik Yapısı	19
Şekil-4: 70 Gy için Tedavi Plan Görüntüleri	30
Şekil-5: 60 Gy için Tedavi Plan Görüntüleri	31
Şekil-6: 50 Gy için Tedavi Plan Görüntüleri	31
Şekil-7: DVH	32
Şekil 8: Yaş Grupları için Sağkalım İstatistiği	39
Şekil 9: KPS Grupları için Sağkalım İstatistiği	40
Şekil 10: Cerrahi Grupları için Sağkalım İstatistiği	41
Şekil 11: RPA Grupları için Sağkalım İstatistiği	42
Şekil 12: RT Grupları için Sağkalım İstatistiği	43