

GLİOBLASTOMA MULTIFORME'DE CERRAHİ TEDAVİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF SURGICAL TREATMENT RESULTS IN GLIOBLASTOMA MULTIFORME

Alper TABANLI Hüseyin Berk BENEK Tahsin ÜLGEN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İzmir

Anahtar Sözcükler: Glioblastome multiforme, cerrahi tedavi, total rezeksiyon, yaşam süresi

Keywords: Glioblastome multiforme, surgical treatment, total resection, survival

Yazının alınma tarihi: 14.04.2022

Yazının kabul tarihi: 01.06.2022

Online basım: 04.10.2022

ÖZ

Giriş: Glioblastoma Multiforme (GBM) erişkinlerde en sık görülen primer malign beyin tümörüdür. Tedavisi ile ilgili çok sayıda klinik ve deneysel çalışma yapılmaktadır. Optimal tedavisi, mümkün olan en geniş cerrahi rezeksiyon (maksimum güvenli rezeksiyon) sonrasında adjuvan eşzamanlı kemoradyoterapi ve ardından adjuvan kemoterapidir. Çalışmamızın amacı, GBM sebebi ile opere olan hastalarda tedavi ile yaşam süresi arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniğinde GBM tanısı alan 64 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu hastaların cerrahi rezeksiyon oranları ve sağkalım süreleri incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen 64 hastanın ortalama sağ kalım süresi 16 aydı. Hastaların 42'si (%66,7) erkek, 22'si (%33,3) kadındı. 44(%68) hastada total rezeksiyon uygulanırken 20(%32) hastada subtotal rezeksiyon yapıldı. Total rezeksiyon yapılan hastalarda ortalama yaşam süresi 20,6 aydı (6-35 ay). Subtotal rezeksiyon yapılan grupta ortalama yaşam süresi 8,2 aydı (3-12 ay).

Sonuç: Çalışmamızın sonucunda; Tümör rezeksiyon miktarının ve hastaların Karnofsky performans durumlarının sağkalım üzerine olumlu yönde katkısı olduğu görüldü. Tümörün yerleşim yeri ile sağkalım süreleri arasındaki ilişki anlamlı saptanmamıştır.

SUMMARY

Introduction: Glioblastoma multiforme (GBM) is the most common of primary brain tumors. Although there are many clinical and experimental studies about its treatment. Optimal treatment is adjuvant concomitant chemoradiotherapy following the widest possible surgical resection (maximum safe resection) followed by adjuvant chemotherapy. The aim of this study is to investigate the relationship between treatment and survival of the patients who were operated GBM.

Material and Method: In this study, 64 patients diagnosed with GBM in University Of Health Sciences İzmir Bozyaka Education And Research Hospital, Neurosurgery Department were evaluated retrospectively. Surgical resection and survival of these patients were examined.

Results: The mean survival time of 64 patients included in our study was 16 (3-35) months. 42 (66.7%) of the patients were male and 22 (33.3%) were female. 44(%68) underwent total resection and 20(%32) underwent subtotal resection. The average surveys of total resection were 20 (6-35 months) months. The average surveys of subtotal resection were 8.2 (3-12 months) months.

Conclusion: The results of this study; It was observed that the amount of tumor resection and Karnofsky performance status of the patients contributed positively to survival. There was no significant relationship between the location of the tumor and the survival time.

GİRİŞ

GBM erişkin popülasyonda en sık gözlenen primer malign beyin tümörüdür. İnsidansı 3-4/100.000'dir. 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 (2,3). Cerrahi rezeksiyon yapılmayan hastalarda ortalama yaşam süresi 4 ay-1 yıldır (4,5). Hastaların sadece %2-3'ü 5 yıldan fazla yaşayabilmektedir (6,7).

GBM'de standart tedavi mümkün olan en geniş cerrahi rezeksiyon sonrasında radyoterapi (RT) ve kemoterapidir (KT) (8,9). Çeşitli klinik, radyolojik, moleküler ve histolojik özelliklerin glioblastomlu hastalarda prognozu etkilediği saptanmıştır. Bunlardan en önemlileri yaş, karnofsky performans skoru, tümörün çıkarılma miktarı (total/subtotal), postoperatif kemoterapi ve radyoterapi ve kortikosteroid kullanımındır (10,11).

Bu çalışmada amaç, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği'nde cerrahi rezeksiyon sonrasında radyoterapi ve eş zamanlı kemoterapi uygulanan histolojik olarak GBM tanısı alan hastaların genel özelliklerini, sağ kalım sürelerini, bunlara etki eden faktörlerin sağ kalıma etkisini geriye doğru inceleyerek sonuçları literatürle kıyaslamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tek merkezli, retrospektif çalışmaya Ocak 2015-Mayıs 2021 tarihleri arasında cerrahi rezeksiyon uygulanan ve histopatolojik tanısı WHO klasifikasyonuna göre glioblastom olan 64 hasta dahil edilmiştir. Bu çalışma için etik kurulu onayı Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden alınmıştır. (Karar No:2021/182 Tarih:10.11.2021).

Hastaların çalışmaya dâhil edilme kriterleri; cinsiyet ayrımı yapılmaksızın, ≥ 18 yaş olan, histopatolojik olarak DSÖ sınıflamasına göre GBM tanısı almış olmalarıdır. 18 yaşından küçük ve GBM dışında diğer primer beyin tümörü tanısı almış hastalar çalışmaya dâhil edilmemiştir.

Hastaların gözlem süreleride, yaşayan hastalarda hastanın ameliyat edildiği tarihten son kontrol tarihine kadar geçen süre hesaplandı. Ölen hastalarda gözlem süresi ise ameliyat edildiği tarihten ölüm tarihine kadar geçen süre olarak hesaplandı.

Postop dönemde kalan tümör hacmini hesaplamak için hastalara postop 24 saat içinde kontrastlı kranial MR görüntülemesi yapıldı. Opere edilen tüm hastalarda nörolojik defisite sebep olmadan en yüksek oranda tümöral doku çıkarılması hedeflendi.

İstatiksel analiz

İstatistiksel analizler "SPSS for Windows 20.0" paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı analizlerden ortalama, yüzde ve medyan değerleri; sağkalım sürelerini belirlemede Kaplan-Meier analiz yöntemi kullanıldı.

BULGULAR

Toplamda 64 hastanın yaş, cinsiyet, cerrahi rezeksiyon, postoperatif RT, KT ve yaşam süreleri değerlendirildi. Çalışmaya 42(66,7) erkek, 22 (%33,3) kadın hasta dahil edildi. Yaş aralığı 30-76 arasında olup ortalama 60.2 olarak gözlemlendi.

Tümör lokalizasyonu 35 (%54,7) hastada sağ hemisferde yer alırken 29 (%45,3) hastada sol hemisferde yer almıştır. En sık (%24) frontal bölgede görülürken; tümörün yerleşim yeri ile sağkalım süreleri arasındaki fark anlamlı saptanmamıştır (Tablo 1).

Hastaların polikliniğe başvurudaki performans durumları ve sağkalım süreleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Performans durumu 10-40 arasında olan hastaların medyan sağkalım süresi 8.2 ay, 50-70 arasında olan hastaların 15.6 ay, 80-100 arasında olan hastaların 24,8 ay bulundu. Performans değeri 80-100 arasında olan hastaların diğer hastalara göre sağkalım sürelerinin daha uzun olduğu görüldü (Tablo 2).

44 (%68) hastada total rezeksiyon uygulanırken 20 (%32) hastada subtotal rezeksiyon yapıldı. Total rezeksiyon yapılan hastalarda ortalama yaşam süresi 20,6 aydı (6-35 ay). Subtotal rezeksiyon yapılan grupta ortalama yaşam süresi 8.2 aydı (3-12 ay). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzundu ($p=0,044$) (Tablo 3)

Tablo 1. Tümör yerleşim yerine göre hastaların dağılımı

Yerleşim yeri	Hasta sayısı	Oranı (%)	Sağ kalım süreleri
frontal	22	34,3	10,21±4,69
Temporal	13	20,3	9,83±1,14
Parietal	16	25	8,92±3,04
Oksipital	5	7,8	10,15±2,98
İnter hemisferik	4	6,25	8,78±0,72
İnsular	4	6,25	9,87±3,15
Toplam	64	100	p=0,698

Tablo 2. Hastaların Karnofsky performans skalasına göre sağkalım süreleri

Karnofsky performans skalası	Hasta sayısı	oranı	Median sağ kalım (ay)
80-100	28	%43,7	24,8
50-70	24	%37,5	15,6
10-40	12	%18,7	8,2

Tablo 3. Kaplan- Meier sağ kalım analizi

Rezeksiyon miktarı	n(%)	Median sağ kalım (ay)	P değeri
total	44	20,6 aydı (6-35 ay)	0,044
subtotal	22	8.2 aydı (3-12 ay)	

TARTIŞMA

Bu çalışmada; tek merkeze ait verilere dayanan geriye dönük bulgular sunulmuştur. Çalışmamızın, GBM'in sağkalım süresi, yerleşim yeri, epidemiyolojik bulguları ile ilişkili sonuçları literatürdeki sonuçlarla benzerlik göstermektedir (12,13).

GBM en sık görülen primer malign beyin tümörüdür. Hastağın görülme yaşı 55-60 yaş civarındır. Çalışmamızda yer alan hastalarda yaş aralığı 30-76 arasında olup ortalama 60.2 olarak gözlemlendi. Erkeklerde kadınlara oranla görülme sıklığı yaklaşık 6 kat kadar daha yüksektir. Daha yüksek olarak ailesele oranla sporadik olarak görünürler. Bizim çalışmamızda e/k oranı 2/1 olarak bulunmuştur.

Cerrahi tedavi, radyoterapi ve kemoterapi gibi tüm güncel tedavilere rağmen olguların hemen hepsi GBM nedeni ile kaybedilir. GBM'nin standart tedavisi cerrahi sonrası lokal radyoterapi ve temozolomidle sistemik kemoterapi şeklindedir. Bu tedaviye rağmen hastalarda beklenen yaşam süresi 12-16 aydır (14). Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak ortalama sağ kalım süresi 16 aydır.

Bir başka çalışmada 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 (15). Bizim çalışmamızda total rezeksiyon yapılan hastalarda ortalama yaşam süresi 20,6 aydı (6-35 ay). Subtotal rezeksiyon yapılan grupta ortalama yaşam süresi 8.2 aydı (3-12 ay).

Klinik çalışmalarda, performans durumu iyi olan, RT ve KT birlikte uygulanan genç hastalarda prognoz daha iyi seyirli olduğu belirtilmiştir. (16,17). Çalışmamızda performans durumu 10-40 arasında olan hastaların medyan sağkalım süresi 8.2 ay, 50-70 arasında olan hastaların 15.6 ay, 80-100 arasında olan hastaların 24,8 ay bulundu. Performans değeri 80-100 arasında olan hastaların diğer hastalara göre sağkalım sürelerinin daha uzun olduğu görüldü.

Çalışmalardaki sonuçlar değerlendirildiğinde tam rezeksiyonlarda medyan sağkalımın 11.3 ay, parsiyel rezeksiyonlarda 10.4 ay ve biyopsilerde 6.6 ay olduğunu belirtmektedirler (18). Bizim çalışmamızdaki sonuçlara göre total rezeksiyon yapılan hastalarda ortalama yaşam süresi 20,6 aydı (6-35 ay). Subtotal rezeksiyon yapılan grupta ortalama yaşam süresi 8.2 aydı (3-12 ay).

SONUÇ

Sonuç olarak GBM'nin tanı ve tedavisinde ilk seçenek cerrahidir. Adjuvan KT ve RT buna göre

planlanmalıdır. Tümör rezeksiyon miktarının ve hastaların Karnofsky performans durumlarının sağkalım üzerine olumlu yönde katkısı olduğu

saptanırken tümörün yerleşim yeri ile sağkalım süreleri arasındaki ilişki anlamlı saptanmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, Boscia A, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011-2015. *Neuro-oncology* 2018; 20(4): 1-86.
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): 10-4.
4. Helseth R, Helseth E, Johannesen T, Langberg C, Løte K, Ronning P et al. Overall survival, prognostic factors, and repeated surgery in a consecutive series of 516 patients with glioblastoma multiforme. *Acta Neurol Scand* 2010; 122(3): 159-167.
5. Ryken TC, Frankel B, Julien T, Olson JJ. Surgical management of newly diagnosed glioblastoma in adults: Role of cytoreductive surgery. *J Neurooncol* 2008; 89(3): 271-286.
6. 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): 987-996.
7. Ohgaki H, Kleihues P. Epidemiology and etiology of gliomas. *Acta neuropathol* 2005; 109(1): 93-108.
8. 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(1): 64-5.
9. Filippini G, Falcone C, Boiardi A, Broggi G, Bruzzone MG, Caldirelli D et al. Prognostic factors for survival in 676 consecutive patients with newly diagnosed primary glioblastoma. *Neuro Oncol* 2008; 10(1): 79-87.
10. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F 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. Stark AM, Nabavi A, Mehdorn HM, Blömer U. Glioblastoma multiforme-report of 267 cases treated at a single institution. *Surgical Neurology* 2005; 63(2): 162-9.
12. Hamisch C, Ruge M, Kellermann S, Kohl AC, Duval I, Goldbrunner R et al. Impact of treatment on survival of patients with secondary glioblastoma. *J Neurooncol* 2017; 133(2): 309-13.
13. Ahmadipour Y, Kaur M, Pierscianek D, Gembruch O, Oppong MD, Mueller O et al. Association of surgical resection, disability, and survival in patients with glioblastoma. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg* 2019; 80(4): 262-8
14. Arvold ND, Reardon DA. Treatment options and outcomes for glioblastoma in the elderly patient. *Clin Interv Aging* 2014; 9(3): 357- 67.
15. 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.
16. Shaw EG. Nothing ventured, nothing gained: Treatment of glioblastoma multiforme in the elderly. *J Clin Oncol* 2004; 22(9): 1540-1.
17. Simon R, Altman DG. Statistical aspects of prognostic factor studies in oncology. *Br J Cancer* 1994 ;69(6): 979- 85
18. Gupta T, Sarin R. Poor-prognosis high-grade gliomas: evolving an evidence-based standard of care. *Lancet Oncol* 2002; 3(9): 557-64

Sorumlu yazar

Alper TABANLI (Op. Dr.)
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
İzmir Bozyaka Eğitim Araştırma Hastanesi,
Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İzmir
Tel: 05374763690
E- posta: alper_tabanli@hotmail.com
ORCID: 0000-0002-2378-507X

Hüseyin Berk BENEK (Başasistan) ORCID: 0000-0002-4578-3681

Tahsin ÜLGEN (Op.Dr.) ORCID: 0000-0002-3067-5602