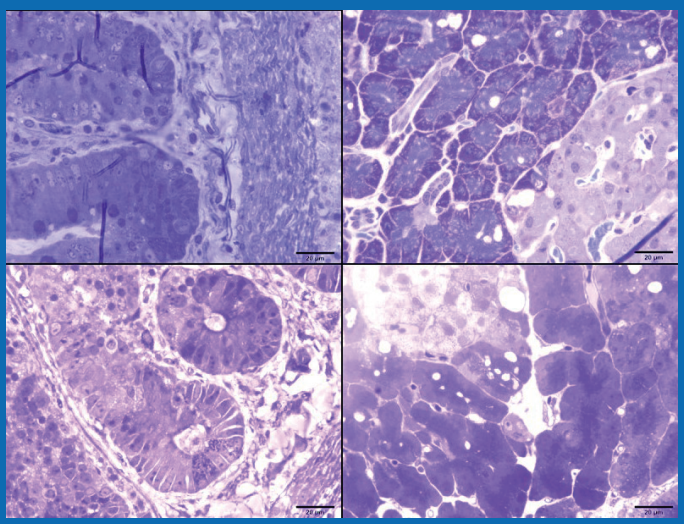
ISSN : 1300-414X
e-ISSN 2645-9027

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Cilt / Volume 49 Sayı / Issue 1 Yıl / Year 2023



Bu Sayıda;

Hematolojik Kanserli Hastalarda Kandidemi
Maluliyet Raporlarının Retrospektif İncelenmesi
Prematüre Retinopatisi ve Tedavisi
Titanyum Üzerinde HGF-1'in Fiksasyon Yöntemleri
Acil Serviste Pelvik Fraktür Hastaları
Sistemik Sklerozise Bağlı Dijital Ülserde Bosentan
COVID 19 (+) Hastaların Prognozu
Kurkuminin Melanomaya Etkisi
Rekalibre PRE-DELIRIC Modeli
GBM'de Sağkalım ve Prognostik Faktörler
Rejyonal Sitrat ve Sistemik Heparin Antikoagulasyonu
Pediatride Corpus Callosum İndeksi
MR-TRUS Füzyon ve Kognitif Füzyon Biyopsi Teknikleri
Multiple Myelomda Kombinasyon Tedavisi
Yeni Bir Solvent Olarak Aseton
Meme Kanserinde Nöroleptik Malign Sendrom
BDNF, Egzersiz ve Mental Sağlık
Deneysel Hayvan Araştırmalarında Standardizasyon
İskemide Reaktif Astrositler

Yayın Kurulu

Dr. Özhan EYİGÖR (Editör)
Dr. Özen ÖZ GÜL
Dr. Aslı GÖREK DİLEKTAŞLI
Dr. Güven ÖZKAYA
Dr. Sertaç Argun KIVANÇ
Dr. Işıl KASAPOĞLU

JOURNAL OF ULUDAĞ UNIVERSITY MEDICAL FACULTY

İÇİNDEKİLER

ÖZGÜN ARAŞTIRMALAR

Akut Lösemili Kandidemi Olgularının Klinik Özelliklerinin Rektospektif Analizi: Tek Merkezli 8 Yıllık Deneyim
Dilay DEMİRAYAK, Fahir ÖZKALEMKAŞ, Beyza ENER, Vildan ÖZKOCAMAN 1

Adli Tıp Ana Bilim Dalı Tarafından Düzenlenen Maluliyet Raporlarının Retrospektif İncelenmesi
Ali Metin DÜZCAN, Dilek DURAK, Recep FEDAKAR, Nursel TÜRKMEN İNANIR 9

Prematüre Retinopatisi ve İntravitreal Bevacizumab Tedavisi: Tek Merkez Deneyimi
Bayram Ali DORUM, Zeynep ŞENOCAK, Mustafa YAŞAR, Didem DEMİRAĞ 17

Titanyum Abutment Üzerinde Çeşitli Prosedürlerle Fikse Edilmiş HGF-1 Hücrelerinin Değerlendirilmesi
Ülkü Tuğba KALYONCUOĞLU, Ebru ALİMOĞULLARI, Mualla Pınar ELÇİ 23

2011-2021 Yılları Arasında Acil Servise Başvuran Pelvik Fraktür Tanısı Alan Hastaların Analizi
Burçin AYDIN, Şahin ASLAN, Vahide Aslıhan DURAK, Hakan ÇELEBİ 31

Sistemik Sklerozis Tanılı ve Dijital Ülser Nedeniyle Bosentan Kullanan Hastaların Retrospektif İncelenmesi: On Yıllık Tek Merkez Deneyimi
Ali EKİN, Belkıs Nihan COŞKUN, Burcu YAĞIZ, Ediz DALKILIÇ, Yavuz PEHLİVAN 37

Hastaneye Yatırılan COVID 19 (+) Hastaların Laboratuvar Parametreleri ve Prognoza Etki Eden Faktörler: Kesitsel Çalışma
Hayrettin GÖÇMEN, Gülçin BÖLÜK, Demet BÜYÜK AKBAŞ, Nurhan KÖKSAL, Serap BAYRAKDAR, Filiz DİNÇER 43

Kurkuminin SK-MEL-30 İnsan Melanoma Hücrelerine Etkisinin Araştırılması
Bahar KARTAL, Ebru ALİMOĞULLARI, Tuba ÖZDEMİR SANCI 49

Yoğun Bakım Deliryumunun Erken Tespitinde Rekalibre PRE-DELIRIC Modelinin Prospektif Değerlendirilmesi
Öznur ERBAY DALLI, Gülbahar ÇALIŞKAN, Yasemin YILDIRIM, Nermin KELEBEK GİRGİN 55

Glioblastoma Multiforme Tanılı Olgularımızda Sağkalım ve Prognostik Faktörlerin Değerlendirilmesi: Retrospektif Çalışma
Süreyya SARIHAN, Gürkan Gurbay ASLAN, Türkkan EVRENSEL, Hasan KOCAELİ 63

Kritik Hastalarda Sürekli Renal Replasman Tedavisinde Kullanılan Rejyonel Sitrat ve Sistemik Heparin Antikoagülasyonunun Etkinliği ve Güvenliğinin Karşılaştırılması: Retrospektif Çalışma
Pınar KÜÇÜKDEMİRCİ KAYA, Ferda Şöhret KAHVECİ, Nermin KELEBEK GİRGİN, Remzi İŞÇİMEN 71

Corpus Callosum İndeksinin Pediatrik Yaş Grubundaki Normatif Verilerinin Atrofi ve Hidrosefali Hastalarını Ayırt Edebilirliğinin Araştırılması: Retrospektif MRG Çalışması
Sefa IŞIKLAR, Rıfat ÖZPAR 77

Mp-MR ile Prostat Kanseri Şüphesi Bulunan Hastalarda, MR-TRUS Füzyon Biyopsi ve Kognitif Füzyon Biyopsi Tekniklerinin Karşılaştırılması
Başak ERDEMLİ GÜRSEL, Gökhan ÖNGEN, Naile BOLCA TOPAL, Levent TURAN2, İsmet YAVAŞÇAOĞLU, Gürsel SAVCI 89

Relaps Refrakter Multiple Myelomda Iksazomib, Lenalidomid, Deksametazon Kombinasyonu Deneyimi: Gerçek Yaşam Verisi
Tuba ERSAL, Vildan ÖZKOCAMAN, Cumali YALÇIN, Bedrettin ORHAN, Ömer CANDAR, Sinem ÇUBUKÇU, Tuba GÜLLÜ KOCA, Fazıl Çağrı HUNUTLU, Şeyma YAVUZ, İbrahim Ethem PINAR, Rıdvan ALİ, Fahir ÖZKALEMKAŞ 95

Farklı Epon Solventlerinin Yarı İnce Kesitlerde Boyanma Üzerine Etkisi
Ayşe AKBAŞ, Senem Esin YAVAŞ, Semiha ERSOY, Çiğdem USTA 101

OLGU BİLDİRİMİ

Memenin İnvaziv Duktal Karsinomu Tanısı Olan Şizofreni Olgusunda Gelişen Nöroleptik Malign Sendrom
Sare AYDIN, Sedat BATMAZ, Esma AKPINAR ASLAN, Ahmet Ekrem SAVAŞ 109

DERLEME

Egzersiz-Kaynaklı BDNF'nin Mental Sağlık Üzerindeki Etkisinin Değerlendirilmesi: Sistematik Derleme
Yakup Zühtü BİRİNCİ, Engin SAĞDİLEK, Şenay ŞAHİN 115

Deney Hayvanları Araştırmalarında Standardizasyonun Yeri ve Önemi: Geleneksel Derleme
Aslı ÇELİK, Nazan BAKSİ, Mehmet Ensari GÜNELİ 125

İskemik Beyin Hasarında Reaktif Astrositlerin Fonksiyonları
Nursel HASANOĞLU AKBULUT, Gonca TOPAL, Özhan EYİGÖR 133

Kapak Fotoğrafı: Ayşe Akbaş ve ark. "Farklı Epon Solventlerinin Yarı İnce Kesitlerde Boyanma Üzerine Etkisi" başlıklı makalesinden alınmıştır.

ISSN 1300-414X
e-ISSN 2645-9027

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Journal of Uludağ University Medical Faculty

Cilt 49 / Sayı 1 / 2023
Volume 49 / Issue 1 / 2023

Tıp Fakültesi Adına Sahibi
Prof. Dr. Ekrem KAYA

Editör
Dr. Özhan EYİGÖR

Yayın Kurulu
Dr. Özen ÖZ GÜL / Dr. Aslı GÖREK DİLEKTAŞLI /
Dr. Güven ÖZKAYA / Dr. Sertaç Argun KIVANÇ / Dr. Işıl KASAPOĞLU

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Journal of Uludağ University Medical Faculty

Cilt 49 / Sayı 1 / 2023

Tıp Fakültesi Adına Sahibi

Prof.Dr. Ekrem KAYA

Yayın Kurulu

Dr. Özhan EYİGÖR (Editör) /
Dr. Özen ÖZ GÜL / Dr. Aslı GÖREK DİLEKTAŞLI /
Dr. Güven ÖZKAYA / Dr. Sertaç Argun KIVANÇ / Dr. Işıl KASAPOĞLU

DANIŞMA KURULU

**Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğretim Üyeleri /
Tıp Fakültesi Dergisinin Doğal Danışma Kurulu Üyeleridir.**

Dr.Abdurrahman ÇÖMLEKÇİ
Dokuz Eylül Üniversitesi

Dr. Alp ÇETİN
Hacettepe Üniversitesi

Dr. Alp ERGÖR
Dokuz Eylül Üniversitesi

Dr.Babür DORA
Akdeniz Üniversitesi

Dr.Bahriye Oya İTİL
Dokuz Eylül Üniversitesi

Dr.Cemil EKİNCİ
Ankara Üniversitesi

Dr.Cengiz ÇETİN
Osmangazi Üniversitesi

Dr.Cevdet DURAN
Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Dr.Durmuş ETİZ
Osmangazi Üniversitesi

Dr.Eray KARAHACIOĞLU
Gazi Üniversitesi

Dr.Feyyaz ÖZDEMİR
Karadeniz Teknik Üniversitesi

Dr.Fulya GÜNŞAR
Ege Üniversitesi

Dr.Hüsnü GÖKASLAN
Marmara Üniversitesi

Dr.İbrahim AKDAĞ
Etlik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Dr.Mehmet ERGÜN
Gazi Üniversitesi

Dr.Mehmet SAYARLIOĞLU
Sütçü İmam Üniversitesi

Dr.Mehmet UYAR
Ege Üniversitesi

Dr.Murat BİRTANE
Trakya Üniversitesi

Dr.M.Mümtaz MAZICIOĞLU
Erciyes Üniversitesi

Dr.Nur KEBAPÇI
Osmangazi Üniversitesi

Dr.Nursel BİLGİN
Mersin Üniversitesi

Dr.Orhan TARÇIN
Acıbadem Kadıköy Hastanesi

Dr.Osman SAATÇİ
Dokuz Eylül Üniversitesi

Dr.Pervin TOPÇUOĞLU
Ankara Üniversitesi

Dr.Raşit MİDİLLİ
Ege Üniversitesi

Dr.M.Reşat DABAK
Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Dr.Sema DEMİRÇİN
Akdeniz Üniversitesi

Dr.Serdar KAHVECİOĞLU
Bursa Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Dr.Serdar KÜÇÜKOĞLU
İstanbul Üniversitesi Haseki Kardiyoloji Enstitüsü

Dr.Sırrı ÇAM
Celal Bayar Üniversitesi

Dr.Tayfun HAKAN
Memorial Ataşehir Hastanesi

Dr.Tayyup ŞİMŞEK
Akdeniz Üniversitesi

Dr.Turan ACICAN
Ankara Üniversitesi

Dr.Ulus Ali ŞANLI
Ege Üniversitesi

Dr.Ülver DERİCİ
Gazi Üniversitesi

Dr.Ümit ZEYBEK
İstanbul Üniversitesi

Dr.Zihni SANUS
İstanbul Üniversitesi

Bursa Uludağ Üniversitesi ISSN 1300 - 414X, e-ISSN 2645-9027
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Organıdır. Yılda 3 kez Nisan / Ağustos ve Aralık aylarında çevrimiçi olarak yayınlanır.

Yazışma Adresi: Seyhan Miğal / Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Yayın Kurulu Sekreteri / 16059 Görükle-BURSA
Tel: (0.224) 4428017 / Faks: (0.224) 4428047 e-posta: uludag.tip.dergisi@gmail.com

Web sayfası: https://dergipark.org.tr/tr/pub/uutfd
Dizgi-Baskı: Bursa Uludağ Üniversitesi Basımevi Bursa – 2023

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi
49 (1) 63-70, 2023
DOI: https://doi.org/10.32708/uutfd.1232437

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

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

Süreyya SARIHAN[1], Gürkan Gurbay ASLAN[1], Türkkan EVRENSEL[2], Hasan KOCAELİ[3]

[1] Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Bursa.
[2] Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Bursa.
[3] 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 düzelme %26 (10/38) olguda gözlendi. 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, hastalıksız 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 ≥ 80 olması, adjuvan TMZ ≥ 5 kür almak, RT dozu ≥ 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 ≥ 80 after RT, ≥ 5 courses of adjuvant TMZ, and RT dose ≥ 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

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

Glioblastoma Multiforme (GBM), yetişkinlerde en sık görülen ve agresif malign beyin tümörüdür[1]. WHO sınıflamasında grade (G) 4 glial tümör olarak tariflenmektedir[2]. Ortanca görülme yaşı 65 olup erkeklerde 1,7 kat daha fazla görülmektedir[3]. 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[1].

GBM'in standart tedavisi makroskopik total eksizyon (MTE) olup subtotal eksizyon (STE) ve biyopsiye kıyasla sonuçları artırmaktadır[4]. 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[5]. 65 yaş altı ve Karnofsky performans skoru (KPS)> 70 olan olgularda 6 haftada 60 Gy RT optimal yaklaşım olup maksimum fayda sağlamaktadır[6]. İleri yaş ve KPS 50-70 olan hastalarda 3 haftada 40 Gy hipofraksiyone RT ile daha az yan etki ile benzer sağkalım gösterilmiştir[7]. 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[1]. %90'ı isocitrate-dehydrogenase (IDH)-wild tip olup prognoz daha kötü seyretmektedir[3]. DNA tamir proteini olan O6-metilguanil DNA metiltransferaz (MGMT) metilasyonu ise bir alkilleyici ajan olan temozolomid (TMZ) ile tedavi yararı açısından öngörü sağlamaktadır[1,3]. 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[6]. Sağkalım artışı özellikle MGMT metilasyonu olanlarda daha fazla görülmüştür[8]. Bu çalışma sonuçları ile birlikte GBM tedavisinde RT ile eşzamanlı ve adjuvan TMZ kullanımı 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 birimimizde 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/progresyon tarihine kadar hesaplandı. İstatistiki analiz SPSS 23.0 paket program (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)

Hastalar supin pozisyonda, maske ile sabitlendi ve bilgisayarlı tomografi ile simülasyon görüntüsü alındı. Simulasyon 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.

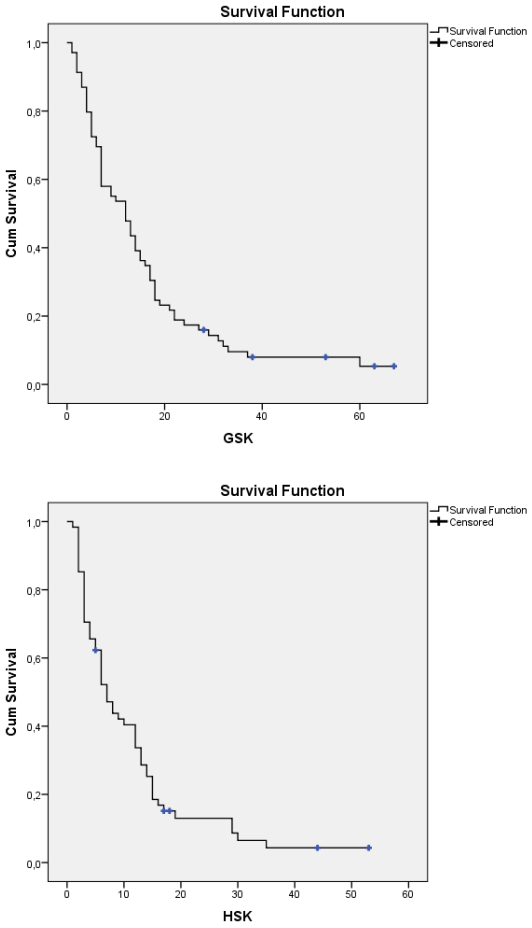
Cerrahi-RT intervali ortanca 46 gün (26-101) idi (Tablo II). Hastalara ortanca 5890 cGy (3400-6090) RT, 29 (10-33) fraksiyon (fx) ile uygulanmıştı. RT şemaları, konvansiyonel 6000 cGy/30 fx, modifiye konvansiyonel (simultane boost) 6090 cGy/29 fx ve hipofraksiyone 4005 cGy/15 fx şeklinde sıralanıyordu. Üç olguda diğer hipofraksiyone RT şemaları kullanılmıştı (< 40 Gy). Ortanca RT süresi 43 gün (15-79) idi. Olguların %83'ü (57/69) RT ile eşzamanlı ortanca 36 gün (5-45) TMZ aldı. Eşzamanlı TMZ 75 mg/m2/ gün olarak uygulandı. Tedavi öncesi ortanca KPS 80 (40-100) olup tedaviden sonra ortanca 90 (30-100) bulundu. Nörolojik düzelme %26 (10/38) olguda gözlendi. 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^2/gün, ayda 5 gün olacak şekilde uygulandı. 56 olgu ortanca 4 kür (1-8) adjuvan TMZ almıştı.

Radyoterapi alan tüm olgular için akut yan etki (YE) %75 (n: 52) olguda gözlenmiş 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), otoimmun hepatit (n: 1) olarak sıralanıyordu. Hiçbir hastada G3 ve üzeri akut YE görülmedi. Adjuvan TMZ alanlarda akut G1-4 YE %46 olguda gözlenmiş olup, sitopeni (n: 10), trombositopeni (n: 6), genel durum bozukluğu (n: 4), febril nötropeni (n: 3), DVT (n: 1), immunsupresyon (n: 1), mukozit (n: 1) olarak sıralanıyordu. Geç YE %40 olguda ortanca 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 ortanca 7 ayda (3-46) %80 (50/62) olguda gözlenmiş 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 ortanca 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 hastalıksız 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. Ortanca, 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	Ortanca (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)
RT şema (n)	
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)
RT doz (n)	
> 60 Gy	14 (%20)
50-60 Gy	33 (%48)
40-50 Gy	19 (%28)
< 40 Gy	3 (%4)
Tedavi tipi	
Eşzamanlı TMZ (-), adjuvan TMZ (-)	6 (%9)
Eşzamanlı TMZ (-), adjuvan TMZ (+)	6 (%9)
Eşzamanlı TMZ (+), adjuvan TMZ (-)	7 (%10)
Eşzamanlı TMZ (+), adjuvan TMZ (+)	50 (%72)
Eşzamanlı TMZ süre (gün)	36 (5-45)
Adjuvan TMZ kür sayısı	4 (1-8)
RT sonrası KPS	90 (30-100)
RT sonrası 1. ay yanıt (n)	
Yanıtlı-stabil	56 (%81)
Progrese	7 (%10)
Exitus	3 (%4)
Değerlendirilmemiş	3 (%4)
Nüks (n)	50 (%72)
Nüks zamanı (ay)	7 (3-46)



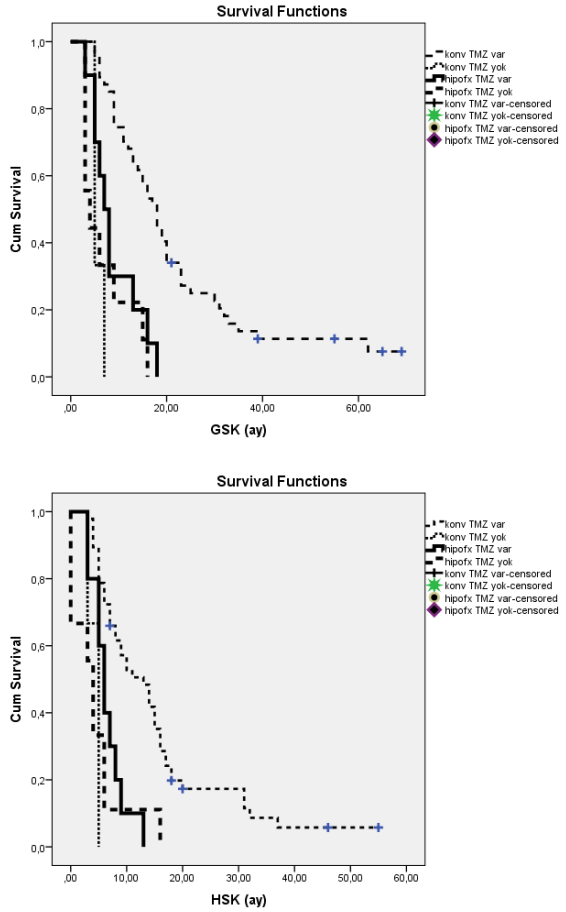
Şekil 1.
Genel ve hastalıksız sağkalım eğrileri

Univaryat analizde; GSK'ı olumlu etkileyen prognostik faktörler; RT öncesi KPS ≥ 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 ≥ 70 olması (p=0,001), RT sonrası KPS ≥ 80 olması (p=0,001), adjuvan KT ≥ 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 ≥ 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 ≥ 5 kür almak (p=0,016), RT sonrası KPS ≥ 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 ≥ 80 olması (p=0,015), adjuvan KT ≥ 5 kür almak (p<0,046), ≥ 40 Gy RT almak (p=0,015) iken HSK için RT öncesi KPS ≥ 80 olması (p=0,034), RT sonrası KPS ≥ 90 olması (p=0,028), tanıda nörolojik defisit yokluğu (p =0,036), eşzamanlı TMZ > 35 gün almak (p=0,005), adjuvan KT ≥ 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 hastalıksız sağkalım için multivaryat analiz sonuçları

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



Şekil 2.
Tedavi tipine göre sağkalım eğrileri

Tartışma ve Sonuç

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

GBM tüm glial tümörlerin %57'sini oluşturmaktadır[9]. Primer tedavi yaklaşımı cerrahi ve adjuvan RT olup postop görüntülemede en az %98 rezeksiyon varsa anlamlı GSK artışı bildirilmektedir (13 vs 8,8 ay)[10]. 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)[11]. 60 Gy adjuvan RT dozu standart kabul edilmiş olup daha yüksek doz çalışmaları başarısız olmuştur[12].

2000'li yıllarda RT'e alkilleyici 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[13]. 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[14]. Altı aydan daha uzun süreli TMZ kullanımı HSK avantajı gösterse de GSK açısından fayda bulunmamıştır[15]. 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 bölümleme analizi (recursive partitioning analysis, RPA) ile prognostik özelliklerine göre sınıflanmıştır[16]. 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 ortanca 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 ortanca GSK 10-21 ay, 2 yıl GSK %17-43 arasında bildirilmektedir[17]. Tedavi sonrası pesudoprogresyon ve RN ayırımı önemli olup kontrastlı MRI'a kıyasla fonksiyonel MRI görüntülemeleri ile sensitivite %70-90, spesifite %87-95 olarak bildirilmektedir[18]. Pseudoprogresyon ilk 3 ayda ve %10-30 oranında bildirilmektedir[19]. 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)[20].

Moleküler gelişmeler ışığında çeşitli moleküler faktörlerin GBM'li hastalarda önemi gösterilmiştir[6,19,21]. DNA tamirinde rol alan MGMT metilasyonu, TMZ'a yanıt açısından olumlu prognostik faktörler olarak bildirilmiştir (2 yıl GSK %49 vs %24)[8]. GBM'li olguların %10'unda IDH-1 ve P53 mutasyonu var olup daha genç yaş, daha iyi performans skoru ile daha iyi prognoz göstermektedir[22]. 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[23]. Bu çalışmada MGMT, yaş ve c-met ekspresyon düzeyine dayanan 3 yeni moleküler RPA sınıflaması oluşturulmuş ve ortanca 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[9]. İleri yaştaki hastalarda da destek bakıma karşın MTE ve RT'nin sağkalım faydası gösterilmiştir[24,25]. 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[26,27,28]. MGMT metilasyonu olan hastalarda tek başına TMZ yeterli bulunmuştur[29]. 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)[7]. 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[30]. Zorman ve ark. ≥ 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[25].

Yeni tanılı 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[31]. 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[32]. 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[33]. 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 ortanca 7 ayda hastaların %90'ında lokal nüks görülmektedir[13]. Olguların %78'inin tümör volümünün 2 cm çevresinde nüks ettiği bildirilmiştir[34]. Nüks sonrası cerrahi, KT ve /veya RT'yi içeren salvaj tedaviler ile ortanca sağkalım 6-11 ay arasında bildirilmektedir[19,35]. Semptomatik ve/veya büyük lezyonlarda maksimal rezeksiyon ile sağkalım yararı bildirilmiştir[36]. Salvaj cerrahi ile birlikte veya tek başına hipofx RT veya stereotaktik RT, tümör volümü küçük olgularda faydalı bulunmuştur[37]. Nüks sonrası tedavi başarısı için ilk tedavi sonrası en az 6 aylık interval, MTE, KPS ≥ 70, tümör volümü < 50 cc ve genç yaş, anlamlı prognostik faktörler olarak bildirilmektedir[35]. Sistemik tedavide tekrar TMZ, nitrozüre, VEGF inhibitörü (bevacizumab) gibi ajanlar kullanılabilir[19]. Tek başına bevacizumab'a karşın bevacizumab + RT ile HSK artışı (7.1 vs 3.8 ay) bildirilmiştir[38]. TTF tedavisi nükslü olgularda da denenmiş ve 1048 olguyu içeren bir metaanalizde %48 dermatit yan etkisi ile birlikte 1 yıl GSK %47 bulunmuştur[39].

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[19].

Çalışmamızda ortanca 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 tümörüdür. 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 Clasisification 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 Eng 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-dimentional confromal 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-yar analyisi of the EORTC-NCIC trial. Lancet Oncol, 2009, 10 (5): 459-66.
14. Zhao Y, Wu J, Shi L. Adjuvant temozolomide fort he treatment of glioblastoma: a meta-analyis 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 Eurepean 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 factorr 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 RG Oncology 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 eng J Med, 2007, 356 (15): 1527-35.
25. Zorman MJ, Webb P, Nixon M, et al. Surgical and oncological score to estimöate the survival benefit of resection and chemoradiotherapy in elderly (≥ 70 years) glioblastoma patients: a preliminary analysis. Neurooncol Adv, 2022, 4 (1): vdac007.
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 standart 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 eith 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 analyis 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 disasvantages of combined chemotherapy with carmustine wafer anf 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 malignnat 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.