

163369



T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

YÜKSEK DERECELİ NÜKS GLİOMLARDA RADYOTERAPİ SONRASI
NÜKS ZAMANI İLE KURTARMA KEMOTERAPİSİNİN SAĞKALIM
SONUÇLARININ İLİŞKİSİ

Dr. EVRİM TEZCANLI
UZMANLIK TEZİ

RADYASYON ONKOLOJİSİ
ANABİLİM DALI

Danışman: Doç. Dr. UFUK ABACIOĞLU

İSTANBUL

2005

İÇİNDEKİLER

Kısaltmalar Dizini	3
Özet	4
İngilizce Özet (Abstract)	5
1. Giriş ve Amaç	7
2. Genel Bilgi	8
2.1 Histopatoloji ve Sağkalım	9
2.2 Prognostik Faktörler	10
2.3 Cerrahi	12
2.4 Radyoterapi	13
2.5 Kemoterapi	16
2.6 Temozolomide	17
3. Gereç ve Yöntem	31
3.1 Radyoterapi Tedavi Teknikleri	32
3.2 Temozolomide Uygulaması	33
3.3 İstatistiksel Yöntemler	33
4. Bulgular	34
5. Tartışma	39
6. Sonuç	43
Kaynaklar	44

KISALTMALAR:

AA:	Anaplastik Astrositom
AA / AO:	Mikst Anaplastik Astrositom/Anaplastik Oligodendroglioma
AGT:	O6-alkilguanin-DNA alkiltransferaz
ANC:	Absolute Neutrophil Count
BTSB:	Brain Tumor Study Group
ECOG:	European Committee of Oncology Group
GBM:	Glioblastome Multiforme
Gy:	Gray
İP:	İntraperitoneal
MR:	Manyetik Rezonans
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
MRC:	Medical Research Council
MTIC:	Monometil treazenoimidazol karboksamid
MV:	Milyon volt
PO:	Oral
RTOG:	Radiation Therapy Oncology Group
3-B:	3-Boyutlu konformal radyoterapi

ÖZET:

Amaç: Gliomlar beyin tümörlerinin % 50'sini, bunun da % 80'ini yüksek dereceli gliomlar oluşturmaktadır. Gliomların tedavisi cerrahi sonrasında adjuvan tedaviler olan kemoterapi ve radyoterapiyi kapsamaktadır. Ancak bu multidisipliner yaklaşıma rağmen küratif bir tedavi bulunamamıştır. Temozolomide son yıllarda üzerinde yoğun çalışmalar yapılan ümit vaat eden oral bir kemoterapi ajanıdır. Yüksek dereceli gliomlar için prognostik faktör belirlemeye yönelik çalışmalarda yaş, KPS, histolojik tip, kemoterapi tedavisi, cerrahi rezeksiyon miktarı, radyoterapi sonrası nüks süresi araştırılmaktadır. Biz bu çalışmada radyoterapi sonrası yüksek dereceli nüks gliomlarda radyoterapi sonrası nüks zamanı ile temozolomide kemoterapisinin sonuçlarının ilişkisini araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Ağustos 1999-Kasım 2004 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Hastanesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyasyon Onkoloji AD'da, yüksek dereceli gliom tanısıyla adjuvan / primer radyoterapi sonrasında nüks / progresyon saptanarak kurtarma kemoterapisi başlanmış olan 45 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Yaş, KPS, histolojik tip ve radyoterapi sonrası nüks zamanının tüm sağkalım ve progresyonsuz sağkalımla ilişkisi araştırıldı. Tüm sağkalım, progresyonsuz sağkalım ve 6 aylık progresyonsuz sağkalım Kaplan-Meier yöntemi ile incelendi.

Bulgular: Yaş ve histolojik tip hem progresyonsuz sağkalım hem de tüm sağkalımla ilişkili bulunurken, radyoterapi sonrası nüks zamanında herhangi bir ilişki saptanmadı. Medyan sağkalım süresi 12 ay (9-15 ay), 1 yıllık tüm sağkalım % 39 olarak saptandı. Progresyonsuz sağkalım medyan 5 ay (3 - 7 ay), 6 aylık progresyonsuz sağkalım % 38 olarak bulundu

Sonuç: Bu çalışmada ve diğer çalışmalarda belirlenen prognostik faktörlerin hasta tedavilerine hangi şekilde yansıtacağına yönelik yeni çalışmalar yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: yüksek dereceli gliom, radyoterapi, prognostik faktörler, temozolomide, radyoterapi sonrası rekürrens zamanı

SUMMARY:

EVALUATING THE TIME TO RECURRENCE AFTER RADIOTHERAPY FOR THE RECURRENT HIGH GRADE GLIOMA RECEIVING SALVAGE TEMOZOLOMIDE CHEMOTHERAPY

Aim: Gliomas comprise 50 % of brain tumors, and 80 % of this is represented by high grade gliomas. The treatment consists of surgery prior to adjuvant radiotherapy and chemotherapy. Besides this multidisciplinary approach there is still no curative treatment. Temozolomide is a promising oral agent that has been worked on lately. Age, KPS, histologic grade, chemotherapy treatment, surgical resection, time to recurrence after radiotherapy has been investigated in the studies to determine the prognostic factor for the high grade glioma. In this study we evaluated the time to recurrence after radiotherapy for the recurrent high grade glioma receiving salvage temozolomide chemotherapy.

Material and Methods: The charts of 45 patients, who were diagnosed high grade glioma who had recurrence after adjuvant radiotherapy and received salvage chemotherapy between August 1999- November 2004 in Marmara University Hospital Radiation oncology department. The prognostic levels of age, KPS, histological type, time to recurrence after radiotherapy and their relation with overall survival and progression free survival was examined. Overall survival and 6 month progression free survival rates were calculated with Kaplan-Meier method.

Results: Time to recurrence after radiotherapy did not show any significant prognostic value while age and histological type was significant both in overall survival and progression free survival. Median overall survival was 12 months (9-15 months), 1 year overall survival 39 %. Progression free survival 5 months (3-7 months), 6 months progression free survival was 38 %.

Conclusion: Further studies to evaluate how the prognostic factors in this study and other studies will effect the treatment choices.

Key words: high grade glioma, radiotherapy, prognostic factors, temozolomide, recurrence time after radiotherapy



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yüksek dereceli glial tümörler tüm kanserlerin % 0.5-1 oluşturmaktadır. Malign gliomlar lokalizasyon, agresif biyolojik davranış ve diffüz infiltratif büyümelerine bağlı olarak birçok vakada ölümle sonuçlanmaktadır. Yeni cerrahi ve radyoterapi teknikleri geliştirilmesine, çok çeşitli kemoterapi şemaları denenmesine rağmen halen malign gliomlar için küratif bir tedavi bulunamamıştır. Standart tedaviler olan cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi sürekli bir gelişim içindedir.

Geçtiğimiz 10 yıl içinde yüksek dereceli gliomların biyolojisini daha iyi anlaşılmasına başlandığından birçok alanda yeni araştırmalar planlanmış ve yeni tedavi stratejileri geliştirilmiş, yeni prognostik faktörler saptanmıştır. Radyoterapi sonrası nüks ile tedavi bitimindeki zamanın tümörün klinik malignitesini ve temozolomide tedavisine cevabı belirlemede prognostik bir değeri olabilir.

Bu çalışmada kliniğimizde postoperatif radyoterapi uygulandıktan sonra tümörü yineleyen yüksek dereceli gliomlarda radyoterapi sonrası nüks zamanı ile kurtarma temozolomide kemoterapisinin sağkalım sonuçlarının ilişkisi incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİ

Primer beyin tümörü insidansı Amerika'da 17000 yeni vaka / yıl dır. Tüm kanser ölümleri içinde 13000 ölüm / yıl ile tüm kanser mortalitesinin % 2' sini oluşturmaktadır (1). Gliomlar beyin tümörlerinin % 50'sini, bunun da % 80'ini yüksek dereceli gliomlar oluşturmaktadır.

Yüksek dereceli gliomların insidansı özellikle yaşlı popülasyonda artmaktadır. Yüksek dereceli gliom hastalarının sağkalımı kliniko-patolojik prognostik faktörlere bağlı olarak 4.6 – 58.6 ay arasında değişmektedir (2).



2.1 Histopatoloji ve Sağkalım

Yüksek dereceli beyin tümörlerinin histopatolojik evrelemesi, tüm gliomlarda görülme frekansı ve radyoterapi sonrası sağkalım oranları tabloda belirtilmiştir (Tablo 1). (3)

Tablo 1 : Yüksek dereceli gliomların histopatolojik tipe göre frekansları ve radyoterapi sonrası sağkalım

Evre	Tip	Frekans	Radyoterapi sonrası sağkalım (medyan yıl)
I/II	İyi diferansiye astrositomlar	%25-35	7-10
III	Anaplastik astrozitoma	%25-35	3
IV	GBM	%40-50	<1

2.2 Prognostik Faktörler

En çok kullanılan prognostik sistem Curran'ın malign gliomlarla ilgili yapılmış olan üç Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) çalışmasındaki hastaların prognostik faktör analizi yapılarak düzenlenmiştir (5). Yaş, histoloji, KPS, mental ve nörolojik fonksiyon, cerrahinin genişliği ve radyoterapi dozuna göre belirlenen altı prognostik sınıf tanımlanmıştır. Prognostik sınıflara göre medyan sağkalım ve 2 yıllık sağkalımlar tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2 : Prognostik sınıflara göre medyan sağkalım ve 2 yıllık sağkalımlar

Class	Tanım
Class I:	Yaş < 50, anaplastik astrositom, normal mental durum
Class II:	Yaş \geq 50, KPS 70-100, anaplastik astrositom, semptom zamanı > 3 ay
Class III:	Yaş < 50, anaplastik astrositom, anormal mental durum Yaş < 50, GBM, KPS 90-100
Class IV:	Yaş < 50, KPS < 90 Yaş \geq 50, KPS 70-100, anaplastik astrositom, semptomlar \leq 3 ay Yaş \leq 50, KPS 70-100, glioblastoma multiforme, parsiyel veya tam rezeksiyon ve normal nörolojik fonksiyon
Class V:	Yaş \geq 50, KPS 70-100, glioblastoma multiforme, parsiyel veya tam rezeksiyon, anormal nörolojik fonksiyon Yaş \geq 50, KPS 70-100, glioblastoma multiforme, biopsi ve radyasyon dozu > 5,440 cGy Yaş \geq 50, KPS < 70, normal mental durum
Class VI	Yaş \geq 50, KPS < 70, anormal mental status, doz \leq 5,440 cGy

Class	Medyan Sağkalım (ay)	2 yıllık sağkalım
Class I:	58.6	76%
Class II:	37.4	68%
Class III:	17.9	35%
Class IV:	11.1	15%
Class V:	8.9	6%
Class VI	4.6	4%

KPS=Karnofsky Performance Status

Başka yazarlar tarafından bildirilmiş olan faktörler; cerrahinin genişliği (18), rezidüel postoperative defisit, sürekli kortikosteroid kullanma ihtiyacı, tanı öncesi semptomlar, cinsiyettir (9, 10.11, 12, 13) .

Radyoterapi cevabı ve sağkalım zamanı ilişkisinin araştırıldığı 222 hasta bilgisinin analiz edildiği çalışmada yaş, KPS, radyoterapi yanıtı ve cerrahi rezeksiyon genişliği anlamlı bulunmuştur (14). Yanıtı değerlendirmek için postoperatif cerrahi sonrası ilk 3 günde ve radyoterapi sonrası ilk 3 günde çekilen kontrastlı kranyal MR karşılaştırılmıştır.

164 hastanın analiz edildiği RTOG çalışmasında radyoterapi süresince tümör boyutu stabil kalanlarda en uzun sağkalım gözlenmekle beraber, tümör boyutu % 50'den fazla küçülen ve tümör boyutu artan hastalarda kısa sağkalım gözlenmiştir (16).

71 hastanın çok değişkenli analizinde sağkalım ve radyasyon cevabı ile ilişki saptanamamış ancak tümörü radyoterapi sırasında veya sonraki sekiz haftada progrese olan hastalar daha kısa sağkalım göstermişlerdir (17).

2.3 Cerrahi

Tanı ve tedavi amacıyla uygulanan cerrahi yaklaşımlar beyin tümörleri tedavisinde en önemli yeri tutmaktadır. Operasyon kararı verilirken tümörün tipi, büyüklüğü ve yerleşim yeri önemlidir. Tümör ne kadar çok çıkarılabilirse, yaşam süresi ve kalitesi o kadar olumlu etkilenecektir. Cerrahinin amacı tümörü tam olarak rezekte etmek olmakla beraber yüksek dereceli gliomların infiltrate edici karakteri nedeniyle tam rezeksiyon imkansız ve tümör relapsı kaçınılmaz olmaktadır. Gliomanın makroskopik olarak görünen sınırından 4 cm uzakta bile tek invaziv hücreler olabilir. Bu invaziv tümör hücreleri klonojeniktir, bu da cerrahi sonrası bu klonojenik hücrelerin cerrahi sonrası yineleyen tümöre yol açabileceğini göstermektedir. Tedavi edilmemiş 100 GBM olgusunun %47'sinde karşı hemisferde histolojik olarak tümör yayılımı saptanmıştır (6, 7)

RTOG ve ECOG çalışmalarında sağkalım ve rezeksiyon derecesi arasında korelasyon gösterilmiştir (8). 18 aylık sağkalım biopsi % 15, parsiyel rezeksiyonda % 25 ve total rezeksiyon % 34 olarak saptanmıştır.

Rezidü tümör alanının retrospektif olarak 510 hastada araştırılmıştır ve yaş, KPS, histolojiden bağımsız olarak sağkalım için oldukça anlamlı bir prognostik faktör olarak bulunmuştur (9).

Tümörün histolojik olarak tekrar değerlendirilmesi ve tümör kitlesinin azaltılması için ikinci bir ameliyat sıklıkla uygulanan bir tedavi şeklidir.

Direkt kortikal stimülasyon ve “somatosensory evoked” potansiyellerle yapılan kortikal haritalama, ultrasound teknolojisindeki gelişmeler, fonksiyonel Manyetik Resonans (MR), MR Spektroskopisi, “Single Photon Emmission Computed Tomography” (SPECT) ve “Positron Emmission Tomography” (PET) çalışmaları tümörün lokalizasyonu ve norolojik fonksiyonlarla ilişkisi açısından cerrahi tedaviye büyük kolaylıklar getirmiş ve ameliyat güvenliğini artırmıştır. Ancak cerrahi hiçbir zaman küratif değildir ve hastaliksız sağkalımı arttırmak için adjuvan stratejilere gerek vardır.

2.4 Radyoterapi

Cerrahi sonrası radyoterapi ve kemoterapiyi araştıran ilk çalışmalardan biri BTSG tarafından 1969 yılında yapılmıştır. Bu çalışmada hastalar cerrahi sonrası 4 gruba randomize edilmişlerdir: 1) konvansiyonel destek tedavisi; 2) BCNU 3) 50-60 Gy tüm beyin radyoterapi; 4) 50-60 Gy tüm beyin radyoterapi- ve BCNU. GBM hastaları grubun % 90'ını oluşturmaktaydı. Medyan sağkalım konvansiyonel destek tedavisi grubu için 14 hafta, tek başına BCNU grubu için 19 hafta, tek başına radyoterapi grubu için 36 hafta ve BCNU + RT grubu için 35 hafta olarak bulunmuştur. Cerrahi ve radyoterapi tek başına BCNU ve tek başına cerrahi kollarına göre anlamlı olarak sağkalımda artış sağlamıştır ve BCNU eklenmesi medyan sağkalımı anlamlı olarak etkilememiştir. Ancak sağkalım eğrileri ilk 12 ay için benzer olmakla beraber 18. ayda BCNU+RT alan grupta daha üstün bir sağkalım oranı gözlenmiştir (19).

Benzer olarak Scandinavian Glioblastoma Study Group çalışmasında da postoperatif radyoterapi ile beraber BCNU kolunda medyan sağkalım anlamlı olarak daha iyi saptanmıştır (10.8 ay vs 5.2 ay) (25).

Cerrahi rezeksiyon sonrası konvansiyonel radyoterapi uygulanmasında median sağkalım tümör histolojisine bağlı olarak değişmektedir; anaplastik astrositomlar için 3-4 yıl (20, 21), glioblastome multiforme için 10-13 ay (22) olarak saptanmıştır.

2.4.1 Tedavi Dozu ve Fraksiyonasyon Şemaları

Malign gliomlar insanlardaki en radyorezistan tümörlerden biridir. Lokal kontrolü sağlamak için yüksek dozlara gerek olsa da beyin dokusu ve gözlerin normal doku toleransı güvenli bir şekilde uygulanabilecek radyasyon dozunu sınırlamaktadır (23, 24). %80 başarısızlık primer tümör loju ve 2 cm ilerisindedir.

Salazar ve ark. çalışmasında AA ve GBM de 50 - 75 Gy arasındaki dozlarda yanıt gözlenmiş ve 75 Gy de sağkalımda anlamlı bir gelişme saptanmıştır, toksisitede anlamlı bir artış gözlenmemiştir (26). MRC'nin yaptığı 45 Gy ile 60 Gy karşılaştıran randomize bir çalışmada, 60 Gy kolunda tüm sağkalım ve hastaliksız sağkalım anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur (27).

RTOG-ECOG randomize çalışmasında 60 Gy tüm beyin radyoterapi ile 60 Gy tüm beyin radyoterapi ve 10 Gy boost karşılaştırılmıştır. Sağkalımda anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ancak 40 yaşından genç 70 Gy uygulanan hastalarda medyan sağkalım 47 ay olarak saptanmıştır. 40 yaşından genç hasta sayısı az olduğundan anlamlı bir farklılık gösterilememiştir. Doz artışından en fazla yararlanan grup AA histolojisi, genç hastalardır (28).

Konvansiyonel dozlarla elde edilen sonuçların iyi olmaması nedeniyle hiperfraksiyone ve akselere hiperfraksiyone doz şemaları denenmiştir. BTCG 77-02 çalışması 60 fraksiyonda 1.1 Gy/fraksiyon/BID 66 Gy ile 30 fraksiyonda 60 Gy karşılaştırmaktadır. Hiperfraksiyone tedavi kolunda sağkalım ve toksisite açısından farklılık saptanmamıştır (29).

RTOG 90-06 faz III 30 fraksiyonda 60 Gy ile 60 fraksiyonda 1.2 Gy/fraksiyon/BID 72 Gy karşılaştırmaktadır. Toplam 712 hastanın randomize edildiği çalışmada fark bulunamamıştır (30). Ancak sağkalım yaş ile beraber analiz edildiğinde, 50 yaşından genç hastalarda standart fraksiyonasyon ile tedavi sonuçları anlamlı olarak daha iyi saptanmıştır. Sağkalım histoloji ile beraber analiz edildiğinde GBM hastaları için farklılık saptanmamış iken AA hastalarında prognoz daha kötü olarak gözlenmişti.

AA hastalarında daha agresif tedavilerle daha kötü prognoz gözlenmesi klinik çalışma planlarken AA ve GBM histolojileri için ayrı çalışmalar planlanması gerektiğini göstermektedir.

Performansı düşük olan yaşlı hastalarda hipofraksiyonasyon tartışılabilir. Bu hastaların prognozu genellikle haftalarla ifade edilirken 6 haftalık bir radyoterapi tedavisi hayat kalitelerini negatif yönde etkileyebilir. Bauman ve ark. 65 yaş üstü KPS < 50 olan hastalarda 30 Gy, 10 fraksiyon çalışmasında konvansiyonel tedaviye göre herhangi bir farklılık göstermediği gözlenmiştir (31, 32).

2.4.2 3-Boyutlu Konformal Radyoterapi (3-B)

Michigan Üniversitesinin çalışmasında konformal RT, konvansiyonel karşılıklı iki alan tedavi ile karşılaştırıldığında normal beyin dokusunun aldığı dozun azaldığı saptanmıştır. Michigan Üniversitesi çalışmalarına göre 3-B tedavi planı ile % 95 izodozunun kapsadığı alanı konvansiyonel tedaviye göre % 50 oranında azaltmıştır. Bu sayede morbidite artışı olmadan yüksek dozlara çıkılabilmektedir (33).

2.5 Kemoterapi

Beyin tümörü hastalarında sağkalımı arttırmak için 1970'den beri randomize çalışmalar yapılmaktadır. Kemoterapötik ajanlar neo-adjuvan, konkomitan, adjuvan ve rekürrenste denenmektedir, ancak bu çalışmaların sonucunda kemoterapinin yeri net olarak belirlenememiştir.

Adjuvan kemoterapinin sağlayabileceği faydayı gösterebilecek uygun kanıtı bulabilmek için randomize çalışmaların sonuçları bir meta-analizde birleştirilmiştir . 3000'den fazla hasta içeren değişik kemoterapi ajanlarının ve şemalarının kullanıldığı 16 randomize çalışmanın sonuçları kullanılarak radyoterapi ve adjuvan kemoterapi kombinasyonunun 1 yılda % 10.1 ve 2 yılda % 8.6 sağkalım artışı göstereceği hesaplanmıştır. Yaş ve histoloji gibi prognostik faktörler analize eklendiğinde, AA hastalarında sağkalım faydasının GBM hastalarına göre daha önce ortaya çıktığını ileri sürmektedir (34).

Adjuvan kemoterapinin sağlayabileceği faydayı gösterebilecek uygun kanıtı bulabilmek için randomize çalışmaların sonuçları bir meta-analizde birleştirilmiştir (35). 3000'den fazla hasta içeren değişik kemoterapi ajanlarının ve şemalarının kullanıldığı 16 randomize çalışmanın sonuçları kullanılarak radyoterapi ve adjuvan kemoterapi kombinasyonunun 1 yılda % 10.1 ve 2 yılda % 8.6 sağkalım artışı göstereceği hesaplanmıştır. Yaş ve histoloji gibi prognostik faktörler analize eklendiğinde, AA hastalarında sağkalım faydasının GBM hastalarına göre daha önce ortaya çıktığını ileri sürmektedir.

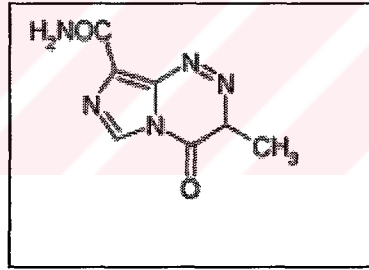
Meta- analizlerde elde edilen sağkalımda iyileşmeye rağmen yüksek dereceli gliomların halen küratif tedavisi yoktur ve yeni ajanlar denenmektedir

2.6 Temozolomide (SCH52365)

2.6.1 Farmakodinamik Özellikleri

2.6.1.1 Tanım

Temozolomide Stevens ve ark. tarafından 1984'te bir imidazotetrazinone serisi içinde sentezlenmiş alkilleyici sitotoksik bir ajandır (36). Bu bileşiklerden DNA'ya çapraz bağlanarak antitümör aktivite gösteren mitozolomide'in 3-metil türevidir. Antitümör ilaçlar olan temozolomide ve dacarbazine (DTIC), sitotoksik olan triazine 5-(3-metil-triazen-1-yl) imidazole-4-karboksamid'in prodroglarıdır (13). Kimyasal adı SCH 52365 (8 carbonyl-3-methylimidazo-[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazin-8-carboxamide) olan temozolomide bisiklik bir heterohalkadır (Şekil 1).



Şekil 1 : Temozolomid molekülü

2.6.1.2 Etki Mekanizması

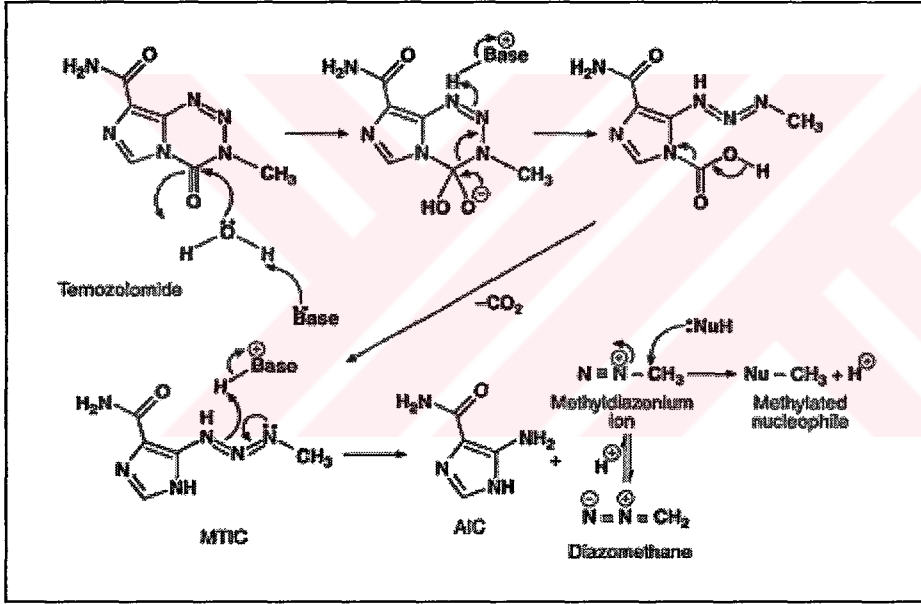
Temozolomide DTIC'ye potansiyel alternatif olarak geliştirilmiş olup üstünlüğü yüksek derecede reaktif olan metaboliti monometil treazenoimidazol karboksamid (MTIC)'e spontan olarak dönüşme kabiliyetidir. Karaciğerde metabolize olmasına gerek olmadan pH 7'nin üzerinde kendiliğinden MTIC'ye hidrolize olmaktadır. Bağırsaklardan emildikten sonra temozolomiddeki tetrazinon halkasının elektropozitif karbonil C4 pozisyonu suyun baz ile katalizlenmiş nükleofil saldırısına açıktır. Halkanın kırılması ve nükleofil kaybı sonucunda MTIC oluşur, bu da hemen inaktif karboksilik asit türevi olan 5-aminoimidazol-4-karboksamide (AIC) ve ileri derecede reaktif metildiazonyum iyonuna parçalanır. Ortaya çıkan katyon aktif metilleyici ajandır ve DNA molekülündeki bazı nükleotidlere metil kalıntıları ekler. Nükleotidler içinde metilasyona en açık olan merkezler guanindeki 6 oksijen (O6 - addüktlerin % 5'i) ve 7 nitrojen (N7 - addüktlerin % 70'i), adenindeki N1, N3 ve sitozindeki N3'tür (addüktlerin %25'i) (38, 39). O6 metil guanin (O6-MG), temozolomidin oluşturduğu addüktlerin yalnızca % 5'ini oluşturmaktadır ancak DNA onarım enzimlerinin O6-MG için tamamlayıcı baz bulamaması sonucunda çok sayıda lif kopması ve apoptoz meydana gelir.

Doğrudan DNA hasarına ek olarak O6-MG DNA addüktleri yeni tümör ile bağlantılı antijenleri de indükleyebilir (40). K562 eritrolösemi hücrelerinde temozolomide tedavisi sonrasında replikasyon yeteneğini yitirmiş olan olgun bir tipe farklılaşma gözlenmesi bu ajanın antitümör aktivitesinin tümör hücrelerinin farklılaşmasından da kaynaklanabileceğini düşündürmektedir (41). Bu DNA'nın metilasyonundaki değişiklikten kaynaklanabilir ve gen ekspresyonunda buna bağlı olarak değişiklikler olabilir.

Temozolomide ayrıca RNA ve sitozol proteinlerini de metilleyebilir. Lewis fare akciğer karsinomu hücrelerinin in vivo ve in vitro tedavisi ile metastaz potansiyeli ile ilişkili olan protein kinaz C'nin aktivitesini inhibe eder (42).

Temozolomidin sitotoksik, mutajen ve metastaz inhibe edici etkileri arasında en önemlisi DNA addükt oluşumu ve hücrenin bu hasarı uyumsuz onarım yoluyla onarmaya çalışmasıdır.

Sonuç olarak, sitotoksiste DNA addüktlerinin yalnızca % 5'ini oluşturmasına rağmen, genomik DNA'da O6 pozisyonundaki guaninlerin metilasyonuna bağlıdır (43). Zaten DNA onarım enzimi O6-alkilguanin-DNA alkiltransferaz'ın (AGT) yüksek düzeyde eksprese edildiği hücre dizileri ve xenograflar temozolomide dirençlidir (44, 45). Temozolomide'in etki mekanizması Şekil 2'de özetlenmiştir.



Şekil 2 : Temozolomide'in etki mekanizması

2.6.1.3 In Vitro ve In vivo farmakodinamik çalışmaları

In Vitro Çalışmalar

Tümör hücre kültürlerinde in vitro olarak antiproliferatif ve sitotoksik aktivite göstermiştir (46, 47, 48). Malign melanom, meme, over, prostat, küçük hücreli dışı akciğer kanseri dahil geniş bir yelpaze araştırılmıştır. Temozolomide verilen kolonilerde sağkalım kontrollerdekine \leq % 50 'si ise, tümör kolonosindeki azalma anlamlı kabul edilmiştir. Yumuşak agarlı bir tümör klonlama sisteminde çok çeşitli insan tümörlerine karşı aktivite gösterdi. U373MG astrositom ve U87 MG glioblastom dizileri en duyarlı hücre dizileriydi (48).

In Vivo Çalışmalar

Temozolomide'in aktivitesi endimom, medullablastom, çocukluk çağı ve erişkin yüksek dereceli gliom xenograflarının tedavisinde değerlendirilmiştir (49). 5 günlük intraperitoneal temozolomide (411 mg/m²/gün) erişkin anaplastik astrositomunda (AA) 40.8 gün, çocukluk glioblastome multiforme (GBM) xenograflarında >120 gün büyüme gecikmelerine yol açmıştır. Sadece medullablastom tahminen yüksek AGT düzeyleri nedeniyle tedaviye dirençli olarak saptanmıştır. Bu beş günlük rejim intraperitoneal prokarbazine (700 mg/m²/gün, 5 gün boyunca) ve karmustine (100/mg/m²/gün, 1 gün) rejimlerine göre tümör büyümesini sırayla 1.8-7.5 kat ve 4.7-19 kat daha fazla gecikme sağlamıştır, medyan sağkalım sürelerini 1.7-13.9 kat arttırmıştır.

Temozolomidin tek başına ve başka bir alkilleyici ajanla kombinasyonundaki antitümör etkinliği insan beyin tümörü xenograflarında incelenmiştir (50). 400 mg/kg'lık tek doz oral temozolomide sonrası 10 hayvandaki SNB75 astrositom transplantları iyileşmiştir, 600 mg/kg'lık tek oral doz sonrası 10 farenin 9'unda U251 glioblastom xenografları eradike edilmiştir. SF 295 glioblastom modelinde bir doz BCNU sonrası temozolomide uygulandığında sinerjistik etki gözlenmiştir.

Direnç Mekanizmaları

Temozolomide karşı üç DNA onarım yolu ile direnç oluşmaktadır:

- AGT DNA onarım proteini
- Uyumsuzluk onarımında yetersizlik
- Nükleotidin eksizyonla onarımı



2.6.2 Farmakokinetik Özellikleri

2.6.2.1 Hayvan Çalışmaları

Farelerle yapılan deneylerde, 20 mg/kg'lık dozda verilen temozolomide hem oral (PO) hem de intraperitoneal (İP) uygulamada hızla emilmiştir ve maksimum plazma konsantrasyonu 0.5 saat içinde sağlanmıştır. Biyoyararlanım yaklaşık %100'dür ve plazma konsantrasyonları dozla birlikte artmıştır. Emilimin ardından, fizyolojik pH'da spontan olarak MTIC'ye dönüşür. MTIC reaktif metil-diazonyum iyonuna ve böbrekten atılan AIC'ye yıkılır. Temozolomid plazmadan hızla kaybolur, t_{1/2} 1-1.5 saattir.

Çeşitli hayvan modellerinde kan-beyin bariyerini etkin olarak geçer. BOS penetrasyonu %30 civarındadır.

2.6.2.2 İnsan Çalışmaları

Temozolomidin insandaki farmakokinetiği standart terapilere dirençli kanser hastalarında yapılan faz I çalışmalarda değerlendirilmiştir.

Emilim ve Dağılım

Oral uygulamadan sonra hızla emilir ve dolaşıma geçtikten sonra pH'ya bağımlı kimyasal yıkıma uğrayarak MTIC'ye dönüşür (51). Dozdan 0.33-2 saat sonra doruk plazma seviyelerine ulaşır. Konsatrasyon dozla birlikte lineer olarak artar, multipl dozların uygulanmasıyla birikme olmaz.

Erken Faz I çalışmalarında intravenöz temozolomide formunun kararsız olduğu görülmüş ve bundan sonraki çalışmalar oral form ile yapılmıştır.

Yemekten sonra temozolomide uygulaması sonucunda temozolomidin oral biyoyararlanımında hafif bir azalma meydana gelmiştir (52). Ancak klinikte bir anlamlılığı yoktur.

Faz I doz belirleme çalışmalarında oral temozolomid (50-250 mg/m²) tek kompartmanlı bir açık model ile yeterince betimlenen ve öngörülebilir farmakokinetik özellikler göstermiştir (53, 54). Sürekli bir doz rejimiyle aralıklı tedavide gözlenen doz sınırlayıcı kemik iliği baskılanması gelişmeden, daha fazla sistemik temozolomide uygulanabilmektedir.

Radyoizotoplarla işaretlenmiş temozolomide ile yapılan pozitron emisyon tomografisinde (PET) bütün ekstrakraniyal organlara dağıldığı, dokulara girişinin hızlı olduğu, keskin bir doruğun ardından yavaş temizlendiği gösterilmiştir. Gliomlu hastalarda 11-C temozolomidin tümörde tutulumu kontralateral beyindekiinden anlamlı derecede daha fazladır; ancak retansiyonda belirgin fark bulunamamıştır. Bu da kan-beyin bariyerinin bozulmasıyla ilacın tümör hücrelerine erişiminin arttığını düşündürmektedir(55).

Eliminasyon

Emilimin ardından temozolomide hemen değişmemiş ilacın ya da yıkım ürünlerinin böbreklerden atılmasını da içeren üç eliminasyon sürecine tabi tutulur. Başlıca eliminasyon süresi, MTIC'ye hidroliz ve AIC'ye yıkımdır. Temozolomidin karaciğerde temozolomid aside biyotransformasyonunun eliminasyon açısından ufak bir rolü vardır. Eliminasyonu dozdan bağımsızdır.

İlaç Etkileşimleri

Başka ilaçların temozolomidin farmakokinetik parametreleri üzerindeki etkilerine ilişkin sınırlı veri mevcuttur. Konkomitant ilaçlar genellikle klirensini etkilemez. Faz I çalışmalarda antiemetikler ve kortikosteroidlerle konkomitant uygulama sonucunda temozolomidin farmakokinetiğinde öngörülemeyen değişme meydana gelmemiştir. Birlikte kullanımının incelendiği ilaçlardan (fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, H₂-reseptör antagonistleri, proklorperazin ve valproik asit) biri hariç hiçbirinin temozolomidin klirensine anlamlı bir etkisi yoktur. Yalnızca valproik asitle birlikte uygulandığında klirenste anlamlı ancak klinikte önemsiz bir azalma olmuştur, bunun nedeni temozolomidin küçük bir bölümünün karaciğerde metabolize olmasıyla açıklanmıştır.

2.6.3 Etkinlik ve Güvenlik

2.6.3.1 Temozolomide ile Erişkinler Üzerinde Yürütülen Faz I Çalışmalar

Preklinik verilerin umut verici olması üzerine, Kansere Araştırma Kampanyası'nın (CRC) Birleşik Krallık'taki Faz I-II Klinik Çalışmalar Birimi tarafından, temozolomide ile bir faz I çalışma yürütülmüştür (56-59). Bu çalışma iki faz halinde yürütülmüştür. İlk 51 hasta, oral ya da intravenöz yoldan verilen tek-doz temozolomide ile tedavi edilmiştir. Sonraki 133 hastaya ise 5 günlük oral doz uygulanmıştır. Her 28 günde bir temozolomide siklusları yinelenmiştir. CRC daha sonra, temozolomide'in bu çalışmada gösterilmiş olan etkinliğine dayanarak, ileri evredeki gliom, ileri evredeki malign melanoma, düşük evredeki non-Hodgkin lenfoma ve santral sinir sisteminin (SSS) malign tümörleri bulunan hastalarda da Faz II çalışmaları yapmıştır.

CRC tarafından yapılan en son güncellemelerde, 5-günlük tedavi gören 133 hastadan 125'ine ilişkin veriler elde edilmiştir (60). Bu hastalara, her 28 günde bir ardarda 5 gün olmak üzere, oral yoldan toplam 331 tur (siklus) temozolomide uygulanmıştır. Beş günde uygulanan toplam dozlar 750, 900, 1000 ve 1200 mg/m²'dir.

Dozun kısıtlanmasına yol açan toksisite kemik iliğinin baskılanmasıdır ve tolere edilebilen en yüksek doz 1000 mg/m² olarak saptanmıştır. Bin iki yüz mg/m² dozu yalnızca bir tur uygulanmış ve Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) sınıflamasına göre 4'üncü Derecede kemik iliği baskılanmasına yol açmıştır. Nötropeni veya trombositopeni gibi hematolojik ölçütler en düşük noktaya genellikle her siklusun ilk dozundan sonraki 21 gün içinde gelmiş, 28 gün içinde de WHO sınıflamasına göre en azından 1'inci Dereceye dönmüştür. Kemik iliğinde baskılanma şeklindeki istenmeyen etkilere 308 tur temozolomide tedavisi boyunca incelenmiştir. Toplamda, WHO sınıflamasına göre, değerlendirilebilir durumdaki turlardan, sırasıyla % 17'sinde (51/308), % 12'sinde (36/308) ve % 9'unda (28/308) 1-4'üncü Derecede anemi, lökopeni ve trombositopeni ortaya çıkmıştır. WHO sınıflamasına göre 3 ve 4'üncü Derecede trombositopeni ve lökopeni görülenler, değerlendirilebilir durumdaki turlardan, sırasıyla

% 4'ü (11/308) ve % 3'üdür (9/308) ve birincil olarak >1000 mg/m² dozundan sonra ortaya çıkmıştır.

Toplam 239 temozolomide turunda bulantı ve kusma incelenmiştir. Yedi yüz elli mg/m²'ye kadar olan dozlarda (750 mg/m² dahil) değerlendirilebilen turlardan % 28'inde (67/239) hafif-orta derecede (WHO sınıflamasına göre 1 ve 2'nci Derece) bulantı ve kusma olduğu bildirilmiştir. Bu olaylar genellikle ilk günle kısıtlıdır ve standart antiemetiklerle kontrol altına alınabilmektedir. Daha yüksek dozlar kullanıldığında (> 750-1200 mg/m²), değerlendirilebilen turlardan % 9'unda (21/239) WHO sınıflamasına göre 3'üncü ve 4'üncü derecede bulantı ve kusma olduğu görülmüştür.

Hastalardan 125'i için, diğer istenmeyen etkilerle ilgili veriler mevcuttur. Hastaların bildirdiği istenmeyen etkilere ve oranları şöyledir: kabızlık (% 10, 12/125), baş ağrısı (% 5, 6/125), cilt döküntüsü (% 4, 5/125), böbrek bozuklukları (% 3, 4/125), karaciğer enzimlerinde yükselme (% 3, 4/125), alopesi (% 2, 3/125), diyare (% 2, 2/125), kaşınma ve yanma (< % 1, 1/125), letarji (< % 1, 1/125), sersemlik (< % 1, 1/125) ve özefajit (< % 1, 1/125).

Bu çalışmanın sonuçlarına göre, CRC Faz II çalışmalarında temozolomide için önerilen başlangıç dozu, ilk tur için, oral yoldan 5 gün boyunca günde 1 kez 150 mg/m² (toplam doz 750 mg/m²), kemik iliği toksisitesi görülmemişse doz daha sonraki turda 5 gün boyunca 200 mg/m²/gün (toplam 1000 mg/m²).

2.6.3.2 Temozolomide ile Erişkinler Üzerinde Yürütülen Faz II Çalışmalar

CRC tarafından, ileri evredeki gliom (61), ileri evredeki malign melanoma veya düşük evredeki non-Hodgkin lenfoma (56) bulunan ve hastalığın ilerlediği belgelenmiş hastalar üzerinde temozolomide ile 3 adet Faz II çalışma yapılmıştır. Bu üç çalışmaya kayıtlar tamamlanmış ve bu tümör tiplerindeki etkinlik bildirilmiştir. Otuz bir Temmuz 1994 itibariyle, son iki çalışmanın verileri tamamen gözden geçirilmiş, ilk çalışmanın da ön-değerlendirmesi yapılmıştır. Tüm bu çalışmalarda temozolomide, başlangıçta 5 gün boyunca günde 150 mg/m² dozunda (toplam doz 750 mg/m²) kullanılmış, WHO sınıflamasına göre Evre 2 ya da daha fazla bir kemik iliği toksisitesi görülmemişse doz, daha sonraki turda 5 gün boyunca 200 mg/m²/gün (toplam 1000 mg/m²) olarak uygulanmıştır.



2.6.4 Rekürren Glioblastoma Multiformede Temozolomide Çalışmaları

GBM hastalarında ilk nüks sonrasında temozolomide ve prokarbazini karşılaştırmak üzere 21 merkezde uluslararası bir faz III çalışma yürütülmüştür (60). Önceden nitrozüre almış olan hastalarda her iki ilaç için de düşük dozla tedaviye başlanmış daha sonra toleransa göre yüksek doza çıkılmıştır. Kemoterapi almamış olan hastalarda yüksek doz ile tedaviye başlanmıştır.

Prokarbazinin referans ajan seçilmesinin nedeni; 1) nitrozüre tabanlı tedaviden sonra, ilk GBM nüksünde yaygın olarak kullanılan bir tedavi ajanıdır, çünkü özellikle nitrozüre tedavisinden fayda göremeyen hastalar için mevcut az sayıda seçenekten biridir, 2) nükseden malign melanoma karşı aktivite göstermiştir, ve 3) temozolomid gibi oral bir ajandır.

Bu araştırma, bu hasta popülasyonunda şimdiye kadar incelenen en geniş serilerden biridir. 225 histolojik olarak tanı konulmuş GBM hastası temozolomide ya da tek ajan prokarbazin koluna randomize edilmişlerdi. Hastaların demografik verileri ve hastalığa ilişkin özellikleri her iki kolda da dengeli durumdaydı.

Hastalarda ilk hastalık için uygulanan konvansiyonel radyoterapi tedavisi sonrasında tümörün ilerlediği gösterilen hastaların daha önce nitrozüre içeren tedavi dışında kemoterapi almamış olmaları gerekiyordu. Birden fazla kemoterapi uygulanan hastalar çalışmaya alınmamıştı.

İlk nüksteki yaşa, önceden yapılan kemoterapiye ve cerrahi rezeksiyona göre stratifikasyon yapılmıştı. Temozolomid grubunda 28 günde bir 200 mg/m²/gün (önceden kemoterapi alanlar için başlangıç dozu 150 mg/m²/gün) 5 gün boyunca günde bir kez oral uygulamam yapılmıştı. Prokarbazin kolundaki hastalara ise 56 günde bir 28 gün boyunca 150 mg/m²/gün dozunda uygulama yapılmıştı. Tedaviye kabul edilemeyecek toksisite ya da hastalık progresyonu gösterilene kadar 2 yıl devam edilmişti.

Sonuçlarda prokarbazine kıyasla temozolomide anlamlı olarak 6 aylık daha uzun progresyonsuz sağkalım gösterilmiştir (% 21 vs % 8, p=0.008). Medyan progresyonsuz sağkalım ve 6 aylık genel sağkalım temozolomide grubunda anlamlı olarak daha iyi saptanmıştır.

Çalışmada hiç tam yanıt elde edilememiştir ancak prokarbazine oranla anlamlı sayıda daha çok hastada stabil hastalık (PR ya da SD) hastalık saptanmıştır. Multivaryan analiz ile prognoz faktörleri incelendiğinde (yaş, cinsiyet, daha önceki kemoterapi, operasyon, ilk tanıdaki radyoterapinin sonundan nükse kadar geçen süre, başlangıç KPS) yalnızca hasta yaşı ve KPS'nin progresyonsuz sağkalım üzerine etkisi saptanmıştır.

Yapılmış olan en geniş non-randomize çalışma 138 nüks GBM hastasına aynı dozlarda temozolomide uygulanarak yapılmıştır. 6 aylık progresyonsuz sağkalım % 18, medyan progresyonsuz sağkalım 2.1 ay, tüm sağkalım ise 5.4 ay olarak saptanmıştır. Objektif yanıt oranı (CR + PR) % 8, % 43 stabil hastalık saptanmıştır (62).

2.6.5 Rekürren Anaplastik Astrasitomada Temozolomide Çalışmaları

32 merkezin dahil olduğu uluslar arası faz II çalışma ilk tedaviden sonra nüks saptanan anaplastik astrositom hastalarında temozolomidin etkinliği ve emniyetini belirlemek üzere tasarlanmıştı (61).

Histolojik olarak tanı konulmuş olan 162 tane nüks AA hastası çalışmaya dahil edilmişti. Hastaların % 60'ında daha önceden nitrozüre ya da nitrozüre içeren bir rejim ile kemoterapi uygulanmıştı. Başlangıçtaki tanıdan ilk nükse kadar geçen süre medyan 14.9 ay olarak saptanmıştı. 6 aylık progresyonsuz sağkalım % 46'ydı ve bu değer çalışmanın primer hedefi olarak saptanan % 10'luk sınırın çok üzerinde olarak saptanmıştı.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ağustos 1999-Kasım 2004 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Hastanesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyasyon Onkoloji AD'da, yüksek dereceli gliom tanısıyla adjuvan / primer radyoterapi sonrasında nüks / progresyon saptanarak kurtarma kemoterapisi başlanmış olan 45 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Yüksek dereceli gliom tanısı histopatolojik olarak WHO kriterlerine göre GBM, AA, AA / AO içermekteydi. Adjuvan / primer radyoterapi tedavisini tamamlayan hastalarda radyoterapi sonrasında tümör ilerlemesinin olduğu kranyal MR ile kanıtlanmıştı. Tümör ilerlemesi saptanan hastaların hemogram, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri (Mutlak nötrofil sayısı (ANC) $\geq 1500/\text{mm}^3$, Platelet sayısı $\geq 100,000/\text{mm}^3$, üre ve serum kreatinin düzeyleri laboratuvar normallerinin üst sınırının 1.5 katına eşit veya daha az, AST ve ALT düzeyleri laboratuvar normallerinin üst sınırının 2.5 katından az, Alkalin fosfataz düzeyleri laboratuvar normallerinin üst sınırının 2.5 katından az) değerlendirildikten sonra temozolomide 150-200 mg/m²/gün 1-5 gün/28 günde (daha önce kemoterapi almamış olan hastalarda 200 mg/m²/gün, daha önce kemoterapi almış olan hastalarda başlangıç dozu 150 mg/m²/gün) bir olmak üzere uygulanmıştı. Hemogram her kürün 21. ve 28. günlerinde, karaciğer ve böbrek testleri de iki kürde bir olmak üzere takipleri yapılmıştı. Hastalık durumu iki kürde bir yapılan nörolojik muayene ve kontrastlı kranyal MR görüntülemesi ile değerlendirilmiş, tümör yanıtına Mac Donald (35) kriterlerine göre karar verilmişti.

Tam yanıt (CR): Birer ay arayla çekilen MRI'da görünen bütün tümörün kaybolması, fizyolojik dozlar dışında kortikosteroid kullanılmaması ve stabil veya düzelmiş nörolojik tablo ile beraber olması

Kısmi Yanıt (PR): Birer ay arayla çekilen MRI'da görünen bütün ölçülebilir lezyonlarda %50'den fazla kontrastlanma azalması, ölçülemeyen lezyonlarda belirgin düzelme, her MR çekiminden 7 gün öncesine kadar stabil veya azalmış kortikosteroid kullanımı ve stabil veya düzelmiş nörolojik tablo ile beraber olması

İlerlemiş Hastalık (PD): Çekilen MRI'da ölçülebilir lezyonların kontrastlanmasında %25 veya daha fazla artış, ölçülemeyen lezyonlarda belirgin kötüleşme veya yeni lezyonların ortaya çıkması; stabil veya artmış kortikosteroid kullanımının stabil veya kötüleşen nörolojik tablo ile beraber olması

Stabil Hastalık (SD): Bunların dışındaki tüm durumlar

3.1 Radyoterapi Tedavi Teknikleri

Radyoterapi endikasyonu konulan bütün hastalar simulatörde tümörün lokalizasyonuna göre supine ya da prone yatırılarak immobilizasyon için kullanılan termoplastik maske yapılmıştı ve aynı pozisyonda Kranyal BT çekilmişti. Hastaların radyoterapi alanlarına preoperatif MR ve varsa postoperatif MR yoksa çekilen simulasyon BT beraber değerlendirilerek karar verilmişti.

Simulasyon BT üzerinden her hastaya uygun olarak yapılan konformal planlama da alan boyutları tümör, ödem ve 2 cm emniyet kapsayacak şekilde planlanmıştı. Genelde 6 MV enerjisinde iki yan alan şeklinde 40 Gy doz uygulanmıştı. Daha sonra, tümörün lokalizasyonuna göre değişik açı kombinasyonlarında tümör lojuna yönelik olarak boost planlanmış ve 20 Gy bu alandan tedavi verilmişti. Uygulanan toplam doz genelde 60 Gy olmakla beraber KPS < 50, yaş > 60 hastalarda palyatif amaçlı tümör lojuna 30 Gy RT uygulanmıştı.

3.2 Temozolomide Uygulaması

Daha önce kemoterapi almamış olan hastalarda 200 mg/m²/gün, daha önce kemoterapi almış olan hastalarda başlangıç dozu 150 mg/m²/gün olarak uygulanmıştı. Kürün 21 ve 28. günlerinde görülen hemogram tetkiklerinde ANC < 1500/mm³, Platelet < 100,000 mm³ saptanan durumlarda doz azaltımına gidilmişti. Konfor açısından hastalara temozlomidi oral antiemetik sonrasında (metilklopramid, ondansetron, tropisetron, granisteron) gece yatmadan önce almaları önerilmişti.

3.3 İstatistiksel Yöntemler

Radyoterapi ve nüks arasındaki süre radyoterapi bitiş tarihi ile radyolojik olarak tümör yinelemesinin saptandığı tarih olarak hesaplandı. Tüm sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ise temozolomide başlangıç tarihi ile hesaplandı.

Sağkalım analizinde Kaplan-Meier yöntemi, prognostik faktörlerin sağkalıma etkisinin karşılaştırılmasında log-rank analizi kullanıldı. p < 0.005 anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyasyon Onkolojisi bölümünde Ağustos 1999-Kasım 2004 tarihleri arasında yüksek dereceli gliom tanısıyla adjuvan / primer radyoterapi sonrasında nüks / progresyon saptanarak kurtarma kemoterapisi başlanmış olan 45 hasta çalışmaya alındı.

Hasta özellikleri Tablo 3'te görüldüğü gibi dağılım göstermekteydi. Hastaların % 67'si 50 yaşın üzerindeydi ve % 69'u erkekti. % 67'sinin KPS skoru 60 ve üzerinde % 33'ünün KPS skoru 60'ın altındaydı. Cerrahin görüşüne ya da postoperatif görüntülemeye göre hastaların % 55'ine subtotal rezeksiyon, % 31'ine total rezeksiyon ve % 14'üne biopsi uygulanmıştı. Histopatolojik olarak tümörlerin % 71'i Gr IV, % 29'u Gr III olarak sınıflandırılmıştı. %51'ine 5 siklutan fazla, %49'una 5 siklutan az temozolomide kürü uygulanmıştı.

Radyoterapi sonrasındaki nüks zamanı medyan 2 ay (1 ay- 40 ay) olarak saptandı. Hastaların % 36'sında (n=16) birinci ayda, % 31'inde (n=14) 2. ayda, % 33'ünde (n=15) 4 ve sonraki aylarda nüks saptanmıştı.

Medyan sağkalım süresi 12 ay (9-15 ay), 1 yıllık tüm sağkalım % 39 olarak saptandı. Progresyonsuz sağkalım medyan 5 ay (3 - 7 ay), 6 aylık progresyonsuz sağkalım % 38 olarak bulundu. 50 yaş altındaki hastalarda tüm sağkalım ($p < 0.01$) ve progresyonsuz sağkalım ($p = 0.0007$) anlamlı olarak daha iyi bulundu. KPS hem tüm sağkalımda ($p = 0.8$), hemde progresyonsuz sağkalımda ($p = 0.5$) anlamlı bulunmadı. Histopatolojik tip Gr III için anlamlı olarak daha uzun tüm sağkalım ($p=0.0001$) ve daha uzun progresyonsuz sağkalım ($p=0.001$) saptandı.

Tablo 3 : Hasta özellikleri

Özellikler	N (%)
Cinsiyet	
Erkek	31 (% 69)
Kadın	14 (% 31)
Yaş	
< 50 yaş	15 (% 33)
> 50 yaş	30 (%67)
Cerrahi	
Biopsi	6 (% 14)
Total rezeksiyon	14 (% 31)
Subtotal rezeksiyon	25 (% 55)
Karnofsky performance score	
≤ 60	15 (% 33)
> 60	30 (% 67)
Histopatoloji	
Gr III	13 (% 29)
Gr IV	32 (% 71)
Kemoterapi siklus	
1-4	22 (%49)
≥ 5	23 (%51)
Radyoterapi bitiminden nükse	Mean 7.1 ay
kadar geçen süre	

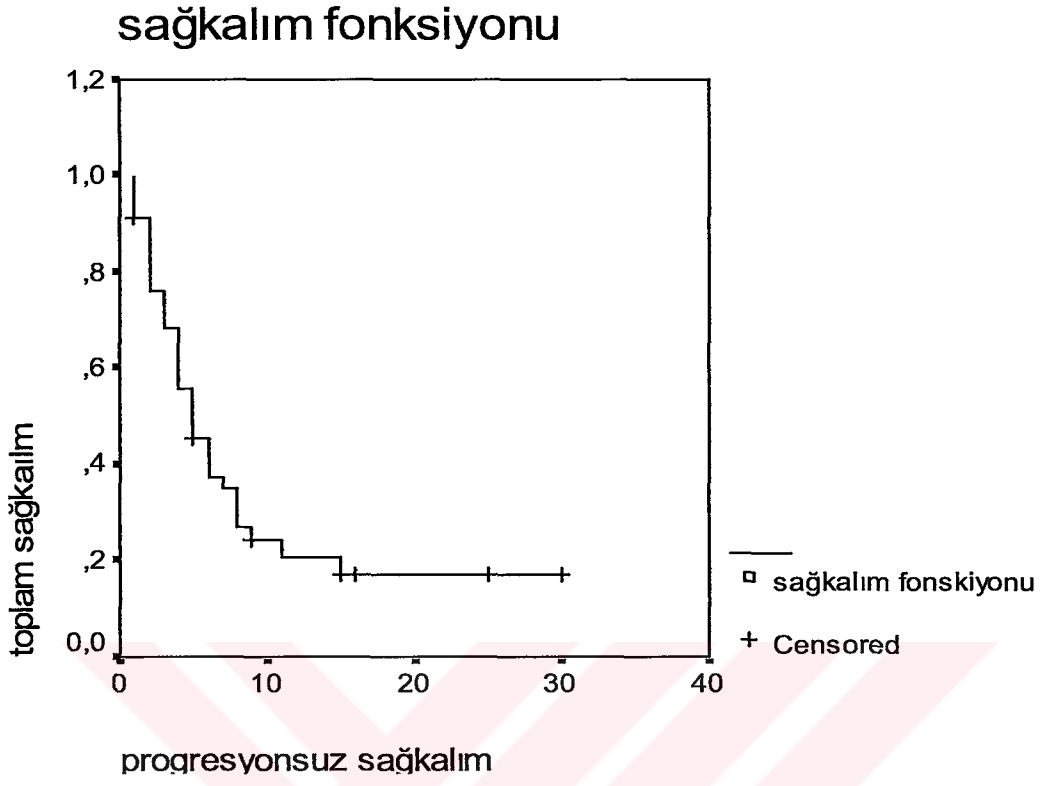
Radyoterapi sonrası nüks zamanı tüm sağkalımda ($p = 0.31$), progresyonsuz sağkalımda ($p = 0.1$) prognostik faktör olarak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 4, 5).

Tablo 4: Progresyonsuz sağkalım açısından faktörlerin analizi, % 95 güven aralığı

Faktör	P
Yaş (< 50)	0.0007
KPS	0.83
Histopatoloji	0.01
Radyoterapi sonrası nüks zamanı	0.1

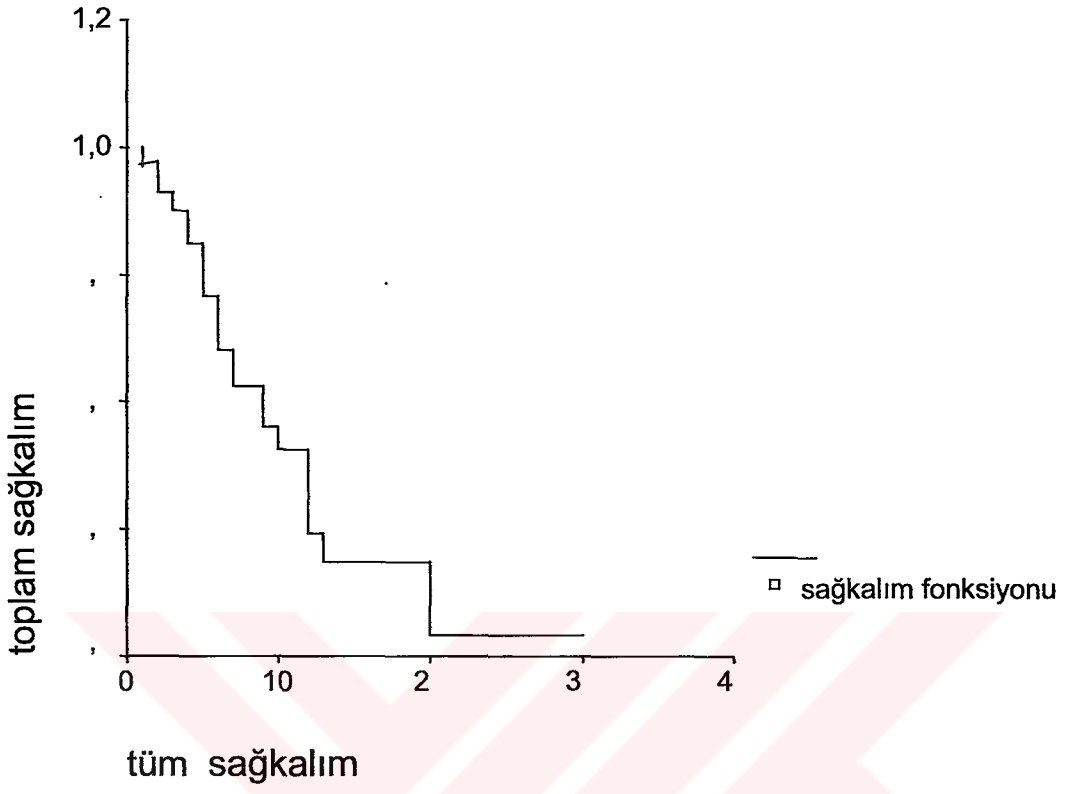
Tablo 5: Tüm sağkalım açısından faktörlerin analizi

Faktör	P
Yaş (< 50)	0.019
KPS	0.5
Histopatoloji	0.0001
Radyoterapi sonrası nüks zamanı	0.31



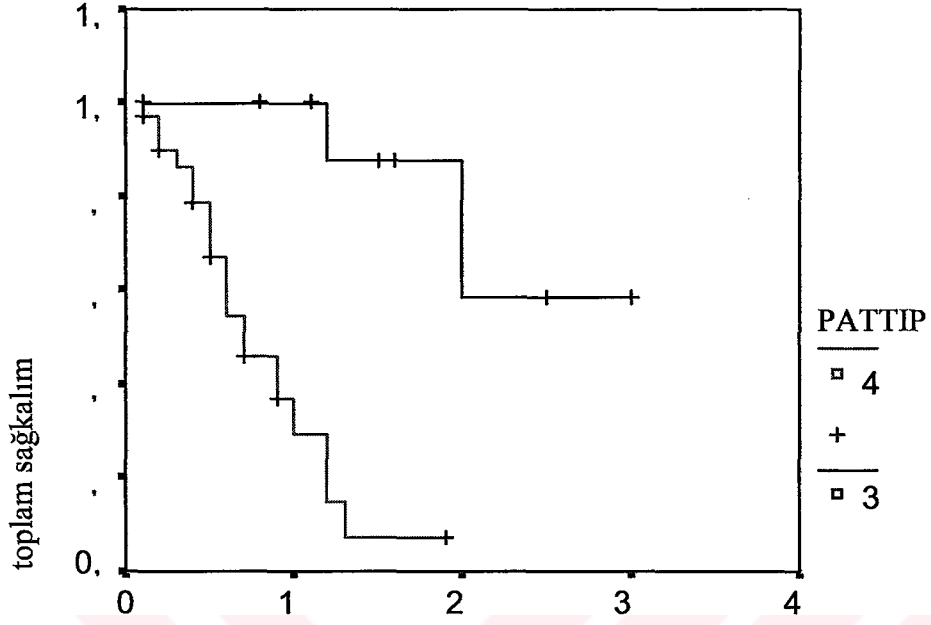
Şekil 3. Progresyonsuz sağkalım tablosu

Sağkalım fonksiyonu



Şekil 4. Tüm sağkalım tablosu

Sağkalım fonksiyonu



Tüm sağkalım

Şekil 5. Histolojik tipe göre tüm sağkalım tablosu

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada kurtarma kemoterapisi olarak temozolomide kullanılmış nüks yüksek dereceli gliomlarda nüks ve radyoterapi bitişi arasındaki sürenin prognostik bir değeri olup olmadığını araştırdık, bu faktörü ve prognostik değeri olan diğer faktörleri literatür ile karşılaştırdık.

Gliom hastalarında regresyon oranlarını, sağkalımı etkileyecek faktörler ile ilgili kısıtlı bilgi vardır. Cerrahi ve radyoterapi çalışmalarında sağkalımla ilişkili faktörler hasta yaşı ve tümör grade olarak bulunmuştur.

Rekürrens sonrası ikinci bir tedavi alan hastalarla ilişkili prognostik faktörler daha az tanımlanmıştır. Rekürrens sonrası kemoterapi alan hastalarda prognostik faktörleri değerlendiren çalışmalarda yaş, cinsiyet, tümör grade ve performans anlamlı bulunmuştur (9, 10, 11, 12, 60, 61, 62).

Bizim çalışmamızın asıl konusu olan radyoterapi sonrası nüks ile tedavi bitimindeki zamanın tümörün klinik malignitesini ve temozolomide tedavisine cevabı belirlemede prognostik bir değeri olabileceği düşünülmüştü. Bu faktörle ilgili Yung'un her iki çalışmasında da analiz yapılmış olup bizim çalışmamızda olduğu gibi bunlarda da istatistiksel bir anlamlılık saptanmamıştır.

Bu çalışmada hastaların % 67 'sinde radyoterapi sonrasında ilk 4 ayda nüks saptanmıştı ve bunların çoğunluğu ilk 1. ve 2. ayda saptanmıştı. Bu erken saptanan nükslerin nedeni belki de bu hastaların görüntülemelerinin yanlış yorumlanmasından kaynaklanıyor olabilir.

Radyoterapi sonrası erken görüntülemelerde görülen yeni kontrastlanma tümör progresyonundan çok 'radyasyon etkisi' olabilir. Bizim çalışmamızda erken dönemde kranyal MR ile değerlendirilerek yineleyen tümör tanısı konulan hastaların sayısının daha fazla olması bu nedene bağlanabilir (14).

Radyoterapi etkileriyle tümör progresyonunu ayırt etmek açısından radyoterapi sonrası geç dönemde yapılan görüntüleme daha değerli olabilir.

Radyoterapi cevabının değerlendirirken sorun yaratabilecek bir diğer faktör kortikosteroid kullanımınıdır. Değerlendirme için kullanılan görüntüleme yöntemlerinde kontrast tutulumunu arttırmaktadır, bu da tümör progresyonu olarak yorumlanabilir (66).

Preoperatif tümör boyutunun prognostik özelliği olmamakla birlikte, postoperatif tümör boyutunda major azalma sağkalımı arttırmaktadır (18).

Sürekli kortikosteroid kullanma ihtiyacı ve belirgin postoperatif defisit, performans durumu ile ilişkilendirildiklerinde prognostik bir göstergeleri olabilir (13).

Yaş sağkalımı etkilemektedir ve bu tümörlerin nitrozüreye kemosensitivitesi ile kuvvetli korelasyon göstermektedir (63, 64). Biz de çalışmamızda literatürle uyumlu olarak, yaşı hem tüm sağkalım hem de progresyonsuz sağkalım üzerinde anlamlı bulduk. Yung'un temozolomide ve prokarbazini karşılaştırdığı çalışmada yaş sadece tüm sağkalımla ilişkili bulunmuş, progresyonsuz sağkalımda anlamlı ilişki saptanmamıştır (60).

Nüks AA ve OA için yapılan faz II çalışmada yaşın prognostik değeri saptanamamıştır. Bunun nedeni bu histopatolojideki tümörlerin daha erken yaşlarda görülebilmesi nedeniyle çalışmadaki yaş dağılımının homojen olmaması olabilir (61). Chang'ın hem Gr III hem de Gr IV tümörleri içeren, rekürrens sonrasında temozolomide başlanan 213 hastanın bilgilerinin analizinde de yaş anlamlı bir prognostik faktör olarak saptanmamıştır (65). Diğer farklı kemoterapi ajanları ile yapılan 8 faz II çalışmadaki prognostik faktörleri inceleyen Wong yaşı sonuçlarla ilişkili bulmamıştır (15).

Yung'un her iki çalışmasında da KPS hem tüm sağkalım hem de progresyonsuz sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (60, 61). Ancak bizim çalışmamızda ilişkisi görülmemiştir. Wong'un çalışmasında da KPS > 80 sadece tüm sağkalımda anlamlı

artışa neden olmuştur (15). Ayrıca Chang'ın çalışmasında KPS hem tüm sağkalım hem de progresyonsuz sağkalım için anlamlılık gösteren tek prognostik faktör olarak bulunmuştur (65). Bu çalışmada daha önceden aldığı kemoterapi rejimlerine cevap vermemesine bakılmaksızın KPS anlamlı bir faktör olarak saptanmıştır. Daha önceki tedavilerinde sonuç alınamayan KPS'si iyi olan hastalar için temozolomide tedavisi iyi bir seçenek olabilir.

Histopatoloji diğer önemli bir prognostik faktördür. Bizim çalışmamızda Gr III histopatoloji hem progresyonsuz sağkalım ($p=0.0018$) hem de tüm sağkalım ($p=0.0001$) açısından daha iyi sonuçlar göstermiştir. Gr IV'de 6 aylık progresyonsuz sağkalım % 24 iken , Gr III'de % 73 olarak saptanmıştır.

Yung'un Gr IV ile yapmış olduğu çalışmada 6 aylık progresyonsuz sağkalım temozolomide kolunda % 21 olarak bulunmuştur, bizim sonuçlarımızla uyumludur (60). Yung'un Gr III ile yapmış olduğu çalışmada 6 ay progresyonsuz sağkalım % 46 olarak saptanmıştır (61). Bizim çalışmamızla farklı sonuçlar elde edilmesinin nedeni Yung'un çalışmasında daha önce kemoterapi almış hastaların bulunması ve bu hastaların tümörlerinin kemoterapiye direnç geliştirmiş olması olabilir. Çünkü bizim çalışmamızdaki hastaların hepsi ilk seçenek kemoterapi olarak temozolomide uygulanan gruptan oluşmaktaydı.

Chang'ın çalışmasında 6 aylık progresyonsuz sağkalım Gr III tümörler için %41, Gr IV tümörler için % 18 olarak saptanmıştır (65).

Gr III ve Gr IV histopatolojisindeki tümörler için sonuçlar oldukça farklı olduğundan gelecekte dizayn edilecek çalışmalarda Gr III ve Gr IV ayrı ayrı stratifiye edilmeli ve değerlendirilmelidir.

Çalışmanın sonucunda elde ettiğimiz 6 aylık tüm sağkalım % 68 ve medyan sağkalım 12 ay olarak saptanmıştır. Yung'un karşılaştırma çalışmasında da temozolomide kolunda 6 aylık medyan sağkalım 8 ay olarak belirtilmiştir. Ancak bu çalışmaya sadece Gr IV hastalar dahil edilmişken bizim çalışmamızda her iki patoloji

tipi de vardı (60). Yung'un Gr III çalışmasındaki 6 aylık tüm sağkalım sonuçları % 75, medyan sağkalım 14.5 ay olarak saptanmıştır. Chang'ın çalışmasında 6 aylık tüm sağkalım Gr III için % 75, Gr IV için % 60 olarak saptanmıştır.

Bu çalışmada sonuç olarak yaş, KPS, histopatolojik grade anlamlı olarak bulunurken çalışmanın asıl amacı olan radyoterapi ile nüks arasındaki zaman hiç bir anlamlılık göstermemiştir. Bunun nedeni prognostik faktör olarak gerçekten bir değeri olmaması olabileceği gibi çalışmanın dizaynından da kaynaklanıyor olabilir. Retrospektif olarak incelenen datada özellikle görüntüleme yöntemleri ile ilgili bias olabilir. Bunu önlemenin tek yolu bu tip prognostic faktör çalışmalarını da tedavi çalışmaları gibi prospektif olarak planlamaktır.

Sonuç olarak bu çalışmada nüks yüksek dereceli gliom hastalarında radyoterapi sonrası nüks zamanı ile sağkalım sonuçlarının ilişkisine bakılmıştı, bunlar arasında ilişki gösterilememesi, bu çalışmada elde edilen diğer prognostik faktörler ve sağkalım datası diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında uyumlu bulunmuştur.

6. SONUÇ

Yapılan birçok prognostik faktör çalışmasına rağmen gliomlar ile ilgili saptanan bu faktörlerin tam olarak hastaların tedavisine yansıtılması konusunda netlik yoktur. Çalışmalar moleküler düzeyde saptanacak olan prognostik faktörler ve bunların tedavide kullanılması üzerinde yoğunlaşmalıdır.



KAYNAKLAR:

1. Jemal A, Murray T, Samuels A, et al. Cancer Statistics 2003. *CA Cancer J Clin* 2003;53:5-26
2. Scott CB, Scarantino C, Urtasun R, et al. Validation and predictive power Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) recursive partitioning analysis classes for malignant glioma patients: a report using RTOG 90-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:51-5
3. Levin VA, Leibel SA, Gutin PH:Neoplasmas of the central nervous system, in DeVita
4. Gehan EA, Walker MD. Prognostic factors for patients with brain tumors, *Natl Cancer Inst Monogr* 1977;46:189-195
5. W.J. Curran Jr., C.B. Scott and J. Horton *et al.*, Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials, *J Natl Cancer Inst* 85 (1993), pp. 9704–9710.
6. MATSUKADO Y, MACCARTY CS, KERNOHAN JW.The growth of glioblastoma multiforme (astrocytomas, grades 3 and 4) in neurosurgical practice. *J Neurosurg.* 1961 Sep;18:636-44.
7. Silbergeld DL, Chicoine MR. Isolation and characterization of human malignant glioma cells from histologically normal brain. *J Neurosurg.* 1997 Mar;86(3):525-31.
8. C.H. Chang, J. Horton and D. Schoenfeld *et al.*, Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas, *Cancer* 52 (1983), pp. 997–1007.
9. J.R. Wood, S.B. Green and W.R. Shapiro, The prognostic importance of tumour size in malignant gliomas: a computed tomographic scan study by the Brain Tumour Cooperative Group, *J Clin Oncol* 6 (1988), pp. 338–343.
10. Scanlon PW, Taylor WF. Radiotherapy of intracranial astrocytomas: analysis of 417 cases treated from 1960 through 1969. *Neurosurgery.* 1979 Sep;5(3):301-8.
11. Jelsma R, Bucy PC. Glioblastoma multiforme: its treatment and some factors effecting survival. *Arch Neurol.* 1969 Feb;20(2):161-71.
12. Evaluation of CCNU, VM-26 plus CCNU, and procarbazine in supratentorial brain gliomas. Final evaluation of a randomized study. European Organization for Research

on Treatment of Cancer (EORTC) Brain Tumor Group. *J Neurosurg.* 1981 Jul;55(1):27-31.

13. Eagan RT, Scott M. Evaluation of prognostic factors in chemotherapy of recurrent brain tumors. *J Clin Oncol.* 1983 Jan;1(1):38-44

14. Barker FG 2nd, Prados MD, Chang SM, Gutin PH, Lamborn KR, Larson DA, Malec MK, McDermott MW, Sneed PK, Wara WM, Wilson CB. Radiation response and survival time in patients with glioblastoma multiforme. *J Neurosurg.* 1996 Mar;84(3):442-8.

15. Wong ET, Hess KR, Gleason MJ, Jaeckle KA, Kyritsis AP, Prados MD, Levin VA, Yung WK. Outcomes and prognostic factors in recurrent glioma patients enrolled onto phase II clinical trials. *J Clin Oncol.* 1999 Aug;17(8):2572-8.

16. Wood JR, Green SB, Shapiro WR. The prognostic importance of tumor size in malignant gliomas: a computed tomographic scan study by the Brain Tumor Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 1988 Feb;6(2):338-43

17. Gaspar LE, Fisher BJ, MacDonald DR, LeBer DV, Halperin EC, Schold SC Jr, Cairncross JG. Malignant glioma--timing of response to radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993 Apr 2;25(5):877-9.

18. Wood JR, Green SB, Shapiro WR. The prognostic importance of tumor size in malignant gliomas: a computed tomographic scan study by the Brain Tumor Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 1988 Feb;6(2):338-43.

19. Walker MD, Alexander E Jr, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS Jr, Mealey J Jr, Norrell HA, Owens G, Ransohoff J, Wilson CB, Gehan EA, Strike TA. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg.* 1978 Sep;49(3):333-43

20. Prado MD, Gutin PH, Phillips TL, et al: Highly anaplastic astrocytoma: A review of 357 patients treated between 1977 and 1989. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23:3-8, 1992.

21. Levin VA, Prados MR, Wara WM, et al: Radiation therapy with bromodeoxyuridine followed by CCNU, procarbazine, and vincristine (PCV) chemotherapy for the treatment of anaplastic gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (in press, 1995).
22. Simpson JR, Horton J, Scott C, et al: Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: Results of three consecutive radiation therapy oncology (RTOG) clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 26:239–244, 1993.
23. Liebel SA, Sheline GE: Tolerance of the brain and spinal cord to conventional irradiation, in Gutin PH, Liebel SA, Sheline GE (eds): *Radiation Injury to the Nervous System*, p 239. New York, Raven Press, 1991.
24. Suit HD, Baumann M, Skates S, et al: Clinical interest in determinations of cellular radiation sensitivity. *Int J Radiat Biol* 56:725–737, 1989.
25. Kristiansen K, Hagen S, Kollevold T, Torvik A, Holme I, Nesbakken R, Hatlevoll R, Lindgren M, Brun A, Lindgren S, Notter G, Andersen AP, Elgen K. Combined modality therapy of operated astrocytomas grade III and IV. Confirmation of the value of postoperative irradiation and lack of potentiation of bleomycin on survival time: a prospective multicenter trial of the Scandinavian Glioblastoma Study Group. *Cancer*. 1981 Feb 15;47(4):649-52.
26. Salazar OM, Rubin P, Feldstein ML, Pizzutiello R. High dose radiation therapy in the treatment of malignant gliomas: final report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1979 Oct;5(10):1733-40
27. Bleehen NM, Stenning SP. A Medical Research Council trial of two radiotherapy doses in the treatment of grades 3 and 4 astrocytoma. The Medical Research Council Brain Tumour Working Party. *Br J Cancer*. 1991 Oct;64(4):769-74.
28. Nelson DF, Diener-West M, Horton J, Chang CH, Schoenfeld D, Nelson JS. Combined modality approach to treatment of malignant gliomas--re-evaluation of RTOG 7401/ECOG 1374 with long-term follow-up: a joint study of the Radiation Therapy Oncology Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. *NCI Monogr*. 1988;(6):279-84.
29. Deutsch M, Green SB, Strike TA, Burger PC, Robertson JT, Selker RG, Shapiro WR, Mealey J Jr, Ransohoff J 2nd, Paoletti P, et al. Results of a randomized trial

comparing BCNU plus radiotherapy, streptozotocin plus radiotherapy, BCNU plus hyperfractionated radiotherapy, and BCNU following misonidazole plus radiotherapy in the postoperative treatment of malignant glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989 Jun;16(6):1389-96.

30. CB Scott. Long term results of RTOG 9006: A randomized trial of hyperfractionated radiotherapy to 72 Gy & carmustine vs standart RT & carmustine for malignant glioma patients emphasis on anaplastic astrocytoma patients (Meeting abstract)

1998 ASCO Annual Meeting Abstract No: 1546

31. Hercbergs AA, Tadmor R, Findler G, Sahar A, Brenner H. Hypofractionated radiation therapy and concurrent cisplatin in malignant cerebral gliomas. Rapid palliation in low performance status patients. *Cancer.* 1989 Aug 15;64(4):816-20.

32. Bauman GS, Gaspar LE, Fisher BJ, Halperin EC, Macdonald DR, Cairncross JG. A prospective study of short-course radiotherapy in poor prognosis glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994 Jul 1;29(4):835-9.

33. Thornton AF Jr, Hegarty TJ, Ten Haken RK, Yanke BR, LaVigne ML, Fraass BA, McShan DL, Greenberg HS. Three-dimensional treatment planning of astrocytomas: a dosimetric study of cerebral irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991 Jun;20(6):1309-15.

34. L.A. Stewart *et al.*, Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. Glioma Meta-Analysis Trialists (GM1) Group, *Lancet* **359** (2002), pp. 1011–1018.

35. MacDonald DR, Cascino TL, Schold SC, et al: Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol* 8:1277-1280, 1990

36. JA Hickman, SP Langdon, D Chubb, L Vickers, R Stone, G Baig, C Goddard, NW Gibson, and JA Slack Antitumor activity and pharmacokinetics in mice of 8-carbamoyl-3-methyl-imidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazin-4(3H)-one (CCRG 81045; M & B 39831), a novel drug with potential as an alternative to dacarbazine. *Cancer Res.* 1987 47: 5846-5852.

37. Newlands ES, Foster T, Zaknoen S. Phase I study of temozolamide (TMZ) combined with procarbazine (PCB) in patients with gliomas. *Br J Cancer.* 2003 Jul 21;89(2):248-51.

38. Denny BJ, Wheelhouse RT, Stevens MF, Tsang LL, Slack JA. NMR and molecular modeling investigation of the mechanism of activation of the antitumor drug temozolomide and its interaction with DNA. *Biochemistry*. 1994 Aug 9;33(31):9045-51.
39. E. S. Newlands, M. F. G. Stevens, S. R. Wedge, R. T. Wheelhouse and C. Brock Temozolomide: a review of its discovery, chemical properties, pre-clinical development and clinical trials *Cancer Treatment Reviews*, 1997 Jan ;23:35-61
40. Lowe PR, Sansom CE, Schwalbe CH, Stevens MF, Clark AS. Antitumor imidazotetrazines. 25. Crystal structure of 8-carbamoyl-3-methylimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazin-4(3H)-one (temozolomide) and structural comparisons with the related drugs mitozolomide and DTIC. *J Med Chem*. 1992 Sep 4;35(18):3377-82
41. Baer JC, Freeman AA, Newlands ES, Watson AJ, Rafferty JA, Margison GP. Depletion of O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase correlates with potentiation of temozolomide and CCNU toxicity in human tumour cells. *Br J Cancer*. 1993 Jun;67(6):1299-302.
42. Tentori L, Leonetti C, Aquino A. Temozolomide reduces the metastatic potential of Lewis lung carcinoma (3LL) in mice: role of alpha-6 integrin phosphorylation. *Eur J Cancer*. 1995;31A(5):746-54.
43. Tisdale MJ. Antitumor imidazotetrazines--XV. Role of guanine O6 alkylation in the mechanism of cytotoxicity of imidazotetrazinones. *Biochem Pharmacol*. 1987 Feb 15;36(4):457-62.
44. Liu L, Markowitz S, Gerson SL. Mismatch repair mutations override alkyltransferase in conferring resistance to temozolomide but not to 1,3-bis(2-chloroethyl)nitrosourea. *Cancer Res*. 1996 Dec 1;56(23):5375-9.
45. Tentori L, Orlando L, Lacal PM, Benincasa E, Faraoni I, Bonmassar E, D'Atri S, Graziani G. Inhibition of O6-alkylguanine DNA-alkyltransferase or poly(ADP-ribose) polymerase increases susceptibility of leukemic cells to apoptosis induced by temozolomide. *Mol Pharmacol*. 1997 Aug;52(2):249-58.

46. Sankar AA, Thomas DGT and Darling JL. Sensitivity of short-term cultures derived from human malignant glioma to the anti-cancer drug temozolomide *Anti-Cancer Drugs* 10: 179-185, 1999
47. Van Rijn J, Heimans JJ, van den Berg J, van der Valk P, Slotman BJ. Survival of human glioma cells treated with various combination of temozolomide and X-rays. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 Jun 1;47(3):779-84
48. Raymond E, Izbiccka E, Soda H, Gerson SL, Dugan M, Von Hoff DD. Activity of temozolomide against human tumor colony-forming units. *Clin Cancer Res.* 1997 Oct;3(10):1769-74.
49. Friedman HS, Dolan ME, Pegg AE, Marcelli S, Keir S, Catino JJ, Bigner DD, Schold SC Jr. Activity of temozolomide in the treatment of central nervous system tumor xenografts. *Cancer Res.* 1995 Jul 1;55(13):2853-7.
50. Plowman, J., W.R. Waud, A.D. Koutsoukos, L.V. Rubinstein, T.D. Moore, and M.R. Grever. Preclinical antitumor activity of temozolomide in mice: efficacy against human brain tumor xenografts and synergism with 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea. *Cancer Research* 54: 3793-3799, 1994
51. Baker, S.D., M. Wirth, P. Statkevich, P. Reidenberg, K. Alton, S.E. Sartorius, M. Dugan, D. Cutler, V. Batra, L.B. Grochow, R.C. Donehower, and E.K. Rowinsky. Absorption, metabolism, and excretion of ¹⁴C-temozolomide following oral administration to patients with advanced cancer. *Clinical Cancer Research* 5: 309-317, 1999.
52. Beale, P., I. Judson, S. Moore, P. Statkevich, A. Marco, D.L. Cutler, P. Reidenberg, and M. Brada. Effect of gastric pH on the relative oral bioavailability and pharmacokinetics of temozolomide. *Cancer Chemotherapy & Pharmacology* 44: 389-394, 1999.
53. Estlin, E.J., L. Lashford, S. Ablett, L. Price, R. Gowing, A. Gholkar, Kohler, I.J. Lewis, B. Morland, C.R. Pinkerton, M.C. Stevens, M. Mott, R. Stevens, D.R. Newell, D. Walker, C. Dicks-Mireaux, H. McDowell, P. Reidenberg, P. Statkevich, A. Marco, V. Batra, M. Dugan, and A.D. Pearson. Phase I study of temozolomide in paediatric patients with advanced cancer. United Kingdom Children's Cancer Study Group. *British Journal of Cancer* 78: 652-661, 1998.

54. Newlands, E.S., G.R. Blackledge, J.A. Slack, G.J. Rustin, D.B. Smith, N.S. Stuart, C.P. Quarterman, R. Hoffman, M.F.G. Stevens, and M.H. Brampton. Phase I trial of temozolomide (CCRG 81045: M&B 39831: NSC 362856). *British Journal of Cancer* 65: 287-291, 1992
55. Baker, S.D., M. Wirth, P. Statkevich, P. Reidenberg, K. Alton, S.E. Sartorius, M. Dugan, D. Cutler, V. Batra, L.B. Grochow, R.C. Donehower, and E.K. Rowinsky. Absorption, metabolism, and excretion of ¹⁴C-temozolomide following oral administration to patients with advanced cancer. *Clinical Cancer Research* 5: 309-317, 1999.
56. Newlands ES, Blackledge GR, Slack JA, Ruestin GJ et al: Phase I trial of temozolomide (CCRG 81045, M&B 39831: NSC 362856). *Br J Cancer* 1992; 65 (2): 287-291.
57. O'Reilly SM, Newlands ES, Stevens MFG, Brampton MH, Slack JA et al: Temozolomide (CCRG 81045, M&B 39831: NSC 362856): a new oral cytotoxic agent with activity against melanoma, mycosis fungoides and high grade glioma. *Proc AACR* 1992; 33: A1267.
58. O'Reilly SM, Newlands ES, Glaser MG et al: Temozolomide: a new oral cytotoxic agent with promising activity against gliomas. *ProcASCO* 1993;12: 499.
59. O'Reilly SM, Newlands ES, Glaser MG et al. Temozolomide: A new oral cytotoxic chemotherapeutic agent with promising activity against brain tumors. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 940.
60. Yung WK, Albright RE, Olson J, Fredericks R, Fink K, Prados MD, Brada M, Spence A, Hohl RJ, Shapiro W, Glantz M, Greenberg H, Selker RG, Vick NA, Rampling R, Friedman H, Phillips P, Bruner J, Yue N, Osoba D, Zaknoen S, Levin VA. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer*. 2000 Sep;83(5):588-93.
61. W.K. Alfred Yung, Michael D. Prados, Ricardo Yaya-Tur, Steven S. Rosenfeld, Michael Brada, Henry S. Friedman, Robert Albright, Jeffrey Olson, Susan M. Chang, Alison M. O'Neill, Allan H. Friedman, Janet Bruner, Nancy Yue, Margaret Dugan, Sara Zaknoen, Victor A. Levin Multicenter Phase II Trial of Temozolomide in Patients With

Anaplastic Astrocytoma or Anaplastic Oligoastrocytoma at First Relapse. *JCO* Sep 1 1999; 2762

62. Brada M, Hoang-Xuan K, Rampling R, Dietrich PY, Dirix LY, Macdonald D, Heimans JJ, Zonnenberg BA, Bravo-Marques JM, Henriksson R, Stupp R, Yue N, Bruner J, Dugan M, Rao S, Zaknoen S. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Ann Oncol.* 2001 Feb;12(2):259-66

63. Rosenblum ML, Gerosa M, Dougherty DV, Reese C, Barger GR, Davis RL, Levin VA, Wilson CB. Age-related chemosensitivity of stem cells from human malignant brain tumours. *Lancet.* 1982 Apr 17;1(8277):885-7.

64. Grant R, Liang BC, Page MA, Crane DL, Greenberg HS, Junck L. Age influences chemotherapy response in astrocytomas. *Neurology.* 1995 May;45(5):929-33.

65. Chang SM, Theodosopoulos P, Lamborn K, Malec M, Rabbitt J, Page M, Prados MD. Temozolomide in the treatment of recurrent malignant glioma. *Cancer.* 2004 Feb 1;100(3):605-11.

66. Watling CJ, Lee DH, MacDonald D et al.: Corticosteroid induced magnetic resonance imaging changes in patients with recurrent malignant glioma. *J Clin Oncol* 12:1886-1889.