

NÜKS MALİGN GLİOMALARDA REOPERASYON KRİTERLERİ

Ayhan Attar* • Hasan Ç. Uğur* • Ertekin Arasıl* • Kenan Köse** • Ahmet Erdoğan* • Nihat Egemen*
Cumhur Dinçer* • Ali Taşçıoğlu* • Mehmet Selçuki* • Atilla Erdem* • Haluk Deda*

ÖZET

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirurji kliniğinde 1985-1996 yılları arasında 150 olgu rekürren malign glial tümör nedeni ile opere edildi. Olguların en küçüğü 9 en büyüğü 70 yaşındaydı (median 40). 37 olgunun (%24) patolojik tanısı glioblastoma multiforme, 113 olgunun (%76) anaplastik astrositom olarak değerlendirildi. İlk operasyonda anaplastik astrositom tanısı alan olguların 15 tanesinde (%13) ikinci patolojik tanı glioblastoma multiforme olarak değerlendirildi. Reoperasyon öncesi Karnofsky skalası (KS) 30-90 arasında değişmekte idi (median 60). Reoperasyon sonrası ilk 6 hafta içindeki ölümler mortalite olarak kabul edildi (%18). Rekürren malign gliomalı hastalarda reoperasyonu geçerli ve kabul edilebilir temeller üzerine oturtabilmek için yaşam süresini uzatmak kadar yaşam kalitesini de arttırmak önemli bir kriter olmalıdır. Bu çalışmada yüksek standartlı yaşam kalitesi (YSYK) reoperasyon sonrası Karnofsky skalası 70'in üzerinde olan hastalar için kullanıldı. Bu çalışmada reoperasyon öncesi KS'nin 70'in üzerinde olan olgular ve ilk operasyonda gross total eksizyon yapılan olguların diğer değişkenler ile karşılaştırıldığında yaşam süresi ve kalitesine etki eden en önemli faktörler olduğu belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Malign glioma, Anaplastik astrositoma, Glioblastoma multiforme, Karnofsky skalası, Reoperasyon

SUMMARY

Criteria for Reoperation in Nux Malign Gliomas

150 patients with recurrent malignant glial tumors were operated in Neurosurgery Clinic of University of Ankara between the years 1985-1996. The age of patients ranged between 9-70 (median 40). 37 of these (%24) patients were diagnosed as glioblastoma multiforme and 113 (%76) were diagnosed as anaplastic astrocytoma. Of those 113 patients diagnosed as anaplastic astrocytoma, 15 (%13) were diagnosed having glioblastoma multiforme as a secondary pathological diagnosis after the first operation. Karnofsky scale ranged between 30-90 prior to reoperation (median 60). During the first six weeks following the reoperation the number of deaths was considered as mortality (%18). In the patients with recurrent malignant glioma increasing the life quality should be an important criteria as well as extending the life-span of the patients in order to base the reoperation on valid and acceptable grounds. In this study the High Quality Survival (HQS) was used on the patients whose Karnofsky scales were over 70 following the reoperation. When the results of the patients whose KS were over 70 prior to reoperation and the patients who underwent gross total excision in the first operation were compared with the other variables, the former ones were accepted as the most important variables affecting the results.

Key Words: Malignant glioma, Anaplastic astrocytoma, Glioblastoma multiforme, Karnofsky scale, Reoperation

Glioblastoma multiforme ve Anaplastik astrositomlu hastalar pirimer beyin tümörlerinin en az % 35'ini oluştururlar. Glioblastoma multiforme ve anaplastik astrositomların yıllık kombine görülme insidansı 3/100.000 dir (1,2). İntrakranial malign gliomaların cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi sonrası median ya-

lastik astrositomların yıllık kombine görülme insidansı 3/100.000 dir (1,2). İntrakranial malign gliomaların cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi sonrası median ya-

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirurji Anabilim Dalı

** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı

şam süresi değişik çalışmalarda farklı olmakla birlikte 8 ay ile 2 yıl arasında olduğu belirtilmektedir (3-8). Özellikle son zamanlarda gelişen ve birçok merkezde kullanımı yaygınlaşan görüntüleme yöntemleri sayesinde tümör rekürrensleri ve sınırları daha kolay belirlenmekte ve reoperasyon için doğru zaman seçilebilmektedir (9-11). Bazı yayınlar reoperasyonun rekürren glial tümörlerin tedavisinde gerçekten önemli bir role sahip olduğunu belirtmektedir (12,13). Fakat bir gerçekte şudur ki bütün rekürren glial tümörlü hastalar reoperasyon için uygun adaylar değildir. Reoperasyona karar vermeden bir takım özelliklerin belirlenmesi gerekir ve böylelikle bazen sadece yaşam süresi uzatılmakla kalmaz aynı zamanda yüksek standartlı bir yaşam sağlanmış olur (11,14).

Biz bu çalışma ile primer beyin tümörleri arasında önemli bir yere sahip rekürren malign gliomalarda yaşam süresini ve kalitesini etkileyen faktörleri gözden geçirdik.

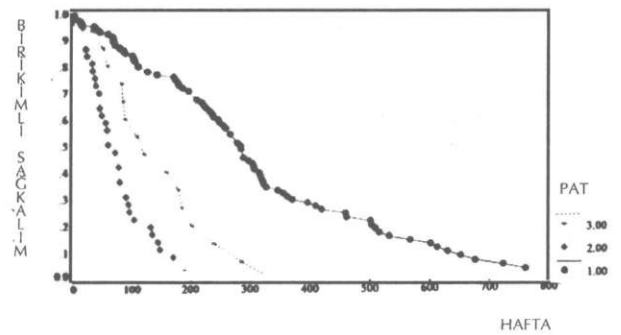
MATERYAL VE METOD

1985-1996 yılları arasında 150 rekürren malign glioma olgusu Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji kliniğinde opere edildi. Hastaların 116'sı (% 77) erkek, 34'ü (% 23) kadındı. Hastaların yaşları 9-70 arasında değişmektedir. (median 40). Patolojik tanı 37 hastada (% 24) glioblastoma multiforme, 113 hastada (% 76) anaplastik astrositoma olarak değerlendirildi. 15 olguda (%13) anaplastik astrositomdan glioblastoma multiformeye patolojik progresyon izlendi. 70 hastada sağ hemisferik, 60 hastada sol hemisferik 20 hastada ise infratentorial lezyon mevcuttu. Reoperasyon sonrası 57 hasta (%38) radyoterapi ve kemoterapi, 36 hasta (%24) radyoterapi, 18 hasta (%12) kemoterapi aldı. 39 hastaya (%26) radyoterapi veya kemoterapi uygulanmadı. Reoperasyon sonrası kemoterapi veya radyoterapiye uygun adayları belirleyebilmek için Medikal Onkoloji ve Radyasyon Onkolojisi bölümleri ile ortak toplantılar yapılarak gerekli tedavi şekli ve dozu belirlendi. Bu adayları belirlerken en önemli kriterler tümörün grade'i, tümörün total veya subtotal çıkarımı ve hastanın fonksiyonel durumu idi. İlk operasyon ile reoperasyon arasındaki median interval 176 hafta, tüm hastalar göz önüne alındığında postoperatif ortalama sağkalım 80 hafta, total median survivale 198 hafta olarak belirlendi. Patolojik tanı göz önüne alındığında glioblastoma multiformeli hastalar-

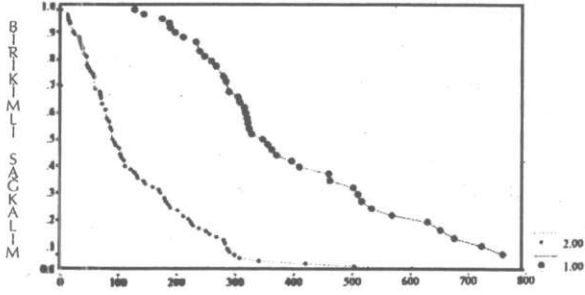
da ortalama sağkalım 23 hafta, patolojik progresyon gösteren vakalarda 43 hafta, anaplastik astrositomlarda 140 hafta idi (Şekil1) 55 hastada (%37.6) 2 reoperasyon, 49 hastada (%32.7) 3 reoperasyon 6 hastada (%4) 4 reoperasyon uygulanmıştı. Reoperasyon endikasyonu 132 hastada (%88) ilerlemiş nörolojik nörolojik defisit ve/veya artmış intrakranial basınçken, 18 hastada (%12) BBT'de tümör rekürrensini saptanması idi. Reoperasyon sonrası hastaların fonksiyonel kapasitesi Karnofsky skalası kullanılarak değerlendirildi. İstatistiksel analizler için Kaplan Meier, Log Rank Test ve Cox regresyon modeli kullanıldı (15,16).

SONUÇLAR

27 hasta operasyon sonrası ilk 6 hafta içerisinde kaybedildi (%18). %6.6 hastada postoperatif komplikasyon gelişti. Bunların 6 tanesinde (%4) operasyon bölgesine ait yara enfeksiyonu açığa çıktı, yapılan kültür-antibiyoqram çalışmaları ışığında uygun antibiyoterapi ve genel destek tedavileri ile yara yeri enfeksiyonları geriledi ve ortadan kayboldu. 3 vakada eksizeyonda intraserebral hematoma, 1 hastada ise subdural hematoma izlendi ve ikinci bir operasyona gerek duyularak hematoma drenajı yapıldı. Hastaların % 48'inde reoperasyon sonrası KS değişmezken, %30 hastada KS'da artma, %22 hastanın KS'da azalma izlendi. YSYK açısından glioblastoma multiformeli hastalarda median yaşam süresi 1 vakada 28 hafta, patolojik progresyon gösterenlerde 1 vakada 36 hafta, anaplastik astrositomlarda 56 vakada 140 hafta olarak bulundu (Şekil 2). Reoperasyon öncesi KS 70 ve üzerinde olan hastalar ile ilk operasyonda gross total çıkı-

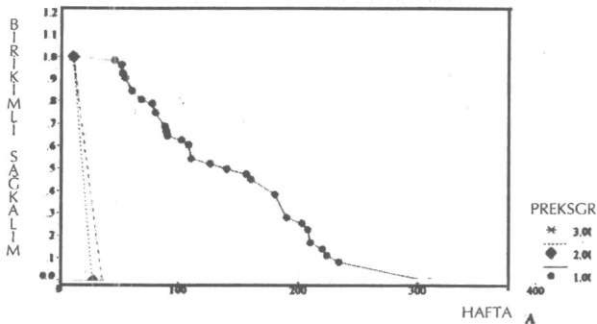


Şekil 1: Patolojik tanıya göre ortalama yaşam süresi. 1.00 = Anaplastik astrositoma, 2.00 = Glioblastoma multiforme, 3.00 = Patolojik progresyon gösteren olgular



Şekil 1: Patolojik tanıya göre YSYK. 1.00=anaplastik astrositoma, 2.00 = Glioblastoma multiforme, 3.00 = Patolojik progresyon gösteren olgular.

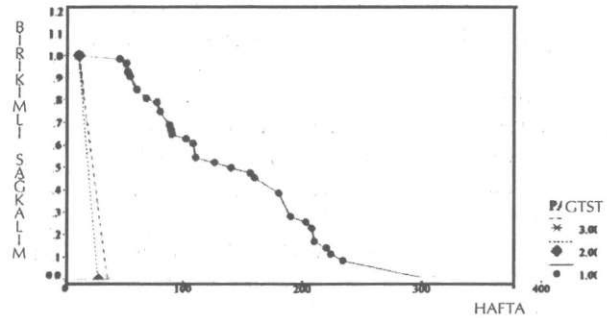
rılan vakalar diğer değişkenler ile karşılaştırıldığında YSYK ve total yaşam süresi açısından en önemli değişkenler olarak belirlendi ($p < 0.01$) (Şekil 3-4). Kemoterapi ve/veya radyoterapi alımı ile YSYK ve total yaşam süresi açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0.05$). Erkek populasyon kadın popülasyona oranla total yaşam süresi açısından 2.16 kat riskli bulundu. Yaş YSYK ve total yaşam süresi açısından anlamlı fark oluşturmazken ($p > 0.05$), postoperatif komplikasyonlar daha az izlendi ($p < 0.05$). Sol hemisferik lezyonlar postoperatif yaşam süresi açısından sağ hemisferik lezyonlara göre 2.125 kat riskli bulundu ($p < 0.05$). Aynı taraftaki supratentoriyal lezyonlarda postoperatif yaşam süresi açısından anlamlı fark bulunmazken infratentoriyal lokalizasyonlarda risk 29.96 kat artmış bulundu ($p < 0.01$). İlk operasyon ile reoperasyon arasındaki sürenin artmış olması total yaşam süresi ve YSYK açısından anlamlı istatistiksel fark oluşturdu ($p < 0.05$).



Şekil 3: Preoperatif Karnofski skalasına göre YSYK. 1.00 = Preoperatif dönemde KS 70'in altındaki olgular, 2.00 = Preoperatif dönemde KS 70'in üzerindeki olgular.

TARTIŞMA

Cerrahi tedavi, radyoterapi veya kemoterapi ile tedavi edilen glioblastoma multiforme veya anaplastik astrositomlu vakaların yaşam süresi ilk operasyonda yapılan tümör eksizyon boyutlarına bağlıdır. Geniş rezeksiyon yapılan vakalarda, sınırlı rezeksiyon yapılan veya biopsi alınan vakalara göre daha yüz güldürücü sonuçlar verir (16-18). Geniş eksizyon ile başlıca iki kazanç sağlanmış olur. Bunlardan birincisi internal dekompresyondur ve tümör eksizyonu ile nörolojik defisitlerin ilerlemesini önler (19,20). İkincisi ise maksimal sitoredüksiyon sağlanmasıdır, maksimal sitoredüksiyon sağlanmış hastalarda kemoterapi ve radyoterapinin daha etkin olduğuna dair görüşler vardır (16,21,22). Kimi araştırmacılar düşük yaşam kalitesine rağmen birden fazla reoperasyon uygulamaya devam etmektedir (19). Bazı araştırmacıların malign astrositomların reoperasyonundaki sonuçları yüz güldürücü değildir (18,23). Bazı araştırmacılar reoperasyonda yüksek standartlı yaşam kalitesi elde etmeyi amaçlamışlardır (24). Literatürde glioblastoma multiforme için reoperasyon oldukça tartışmalıdır ve bu konuda kötümser görüşler vardır (25). Young ve Salzman'ın serileri ile karşılaştırıldığında glioblastoma multiforme için ortaya konan yaşam süresi bizim serimiz ile uyumlu idi (13,24). Bu serilerdeki sonuçlar ile karşılaştırıldığında yaş bizim serimizde sonuç üzerine etkili bir faktör değildi ama bazı çalışmalar bizim serimiz ile benzerlik gösteriyordu (24). Bu serilerle bizim serimiz arasındaki diğer bir fark ise, bu serilerde reoperasyon uygulanan hastalardaki KS en az 60 idi, bizim serimizde böyle bir sınırlama yoktu ve fonksiyonel kapasitesi çok düşük hastalardan bazılarında da reope-



Şekil 4: İlk operasyondaki eksizyon boyutuna göre YSYK. 1.00 = İlk operasyonda gross total eksizyon yapılan olgular, 2.00 = İlk operasyonda subtotal eksizyon yapılan olgular.

rasyon uygulanmıştı. Bu hastalardaki sonuçlar ise yüz güldürücü değildi ve mortalite oranımızın artmasının en büyük nedeni olarak göze çarptı. . Bundan çıkarılacak diğer bir sonuç ise her nöks glial tümör vakasının reoperasyon için uygun olmadığıdır. Eğer yapılan çalışmalar ışığında reoperasyon için uygun hasta serileri seçilmez ise sonuçlar yüz güldürücü olmayacağı aşikardır. Bizim serimizde cinsiyet, tümör lokalizasyonu, birinci ve ikinci operasyon arasındaki sürenin sonuç üzerine etkisi diğer serilerin aksine istatistiksel olarak anlamlı idi (24), özellikle dominant hemisfer ve infratentoriyal lokalizasyonlardaki malign tümörlerde bu fark daha aşikardı. Literatür incelemelerimizde radyoterapi ve/veya kemoterapinin sonuç üzerine etkisinin farklı olduğunu gördük (26-34). Bizim serimizde radyoterapi ve/veya kemoterapi alımının sonuç üzerine etkisi anlamlı değildi.

KAYNAKLAR

1. Cobb CA, Youmans JR. Glial and neuronal tumors of the brain in adults, in Youmans JR (ed): Neurological surgery. Philadelphia, WB Saunders, 1982; p 2762.
2. Libermann AN, Ransohoff J. Treatment of primary brain tumors. Med Clin North Am 63: 835-848, 1979.
3. Burger PC, Vogel FS. Surgical Pathology of the Nervous System and Its Coverings. New York, J Willey, 1976, pp 186-226.
4. Salzman M. Survivale in glioblastoma: Historical perspective. Neurosurgery 1980; 7:435-9.
5. Eagen RT, Creagan ET, Bisele HF, Layton DD, Groover RV, Herman RC. Phase II study of dianhydrogalactitol based combination chemotherapy for recurrent brain tumors. Oncology 1981; 38:4-6.
6. European Organization for Research on treatment of Cancer Brain Tumor Group: Evaluation of CCNU, VM-26 plus CCNU, and procarbazine in supratentorial brain gliomas: Final evaluation of a randomized study. J Neurosurgery 1981; 55:27-31.
7. Gerosa MA, DiStefano E, Olivi A. VM-26 monochemotherapy trial in the treatment of recurrent supratentorial gliomas: Preliminary report. Surgical Neurology. 1981; 15: 128-34.
8. Levin VA, Wilson CB, Davis R, Wara WM, Pischer TL, Irwin L. A Phase III comparison of BCNU, hydroxyurea, and radiation therapy for treatment of primary malignant gliomas. J Neurosurgery 1979; 51:526-532.
9. Galilich JH, Deck M. Surgical localization of small lesions demonstrated by the computerized tomographic scan. Neurosurgery 1978; 2:170.
10. Salzman M, Levin H, Rao K. Value of sequential computed tomography in the multimodality treatment of glioblastoma multiforme. Neurosurgery 1981; 8:15-9.
11. Hochberg FH, Pruitt A. Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma. Neurology 1980; 30: 907-11.
12. Salzman M, Kaplan RS, Samaras GM, Ducker TB, Broadwell RD. Agressive multimodality therapy based on a multi-compartmental model of glioblastoma, Surgery 1982; 92:250-9.
13. Young B, Oldfield EH, Markesberg WR, Haack D, Tibbs PA, McCoombs P, Chin HW, Maruyama M, Meacham WF. Reoperation for glioblastoma. J Neurosurgery 55:917-921, 1981.
14. Kaplan EL, Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observation. J Am Stat Assoc 1958; 53:457-81.
15. Cox DR. Regression models and life tables. J R Statist Soc B 1972; 34:187-220.
16. Jelsma R, Bucy PC. Glioblastoma multiforme: Its treatment and some factors affecting survival. Arch Neurology 1969; 20:161-9.
17. Sheline G. Radiation treatment of brain tumors. Cancer 39 (suppl 2):873-881, 1977.
18. Roth JG, Elvidge AR. Glioblastoma multiforme. A clinical survey, J Neurosurgery 1960; 17:736-50.
19. Cushing H. Intracranial tumors. Notes upon a Series of 2000 Verified cases with Surgical Mortality Percentages Pertaining Thereto. Springfield IL, Charles C Thomas, 1932 p32.
20. Ransohoff J, Lieberman AN. Surgical treatment of primary malignant brain tumor. Clin Neurosurg 1978; 25:403-411.
21. De Vita VT. The relationship between tumor mass and resistance to chemotherapy: Implications for surgical adjuvant treatment of cancer. Cancer 1983; 51:1209-1220.

SONUÇ

Tüm tartışmalara rağmen intrakranial malign gliomaların tedavisinde reoperasyonun önemli bir yeri vardır.

Reoperasyona karar verirken makul mortalite ve morbidite değerleri elde etmek ve yaşam süresini uzatmak kadar yaşam kalitesinde arttırmak amaçlanmalıdır.

Bizim serimizde KS reoperasyon öncesi 70'in üzerinde olan hastalar, ilk operasyonda total eksizyon yapılan hastalar ve ilk operasyon ile reoperasyon arasındaki sürenin uzun olduğu vakalarda sonuçlar yüz güldürücüydü. Infratentoriyal lokalizasyonlar, sol hemisferik lezyonlar ve erkek cinsiyette riskler artmış bulundu. Radyoterapi ve/veya kemoterapi alımı ile yaşın sonuç üzerine etkili olmadığı görüldü.

22. Weiss HD, Gutin PH, Walker MD. Unresolved problems of treatment of gliomas. *JAMA* 1975; 229:1284-1285.
23. Ray BS. Surgery of recurrent intracranial tumor. *Clin Neurosurg* 1964; 10:1-30.
24. Salzman M. Effect of age and reoperation on survival in combined multimodality treatment of malignant astrocytomas. *Neurosurgery* 1982; 10:454-63.
25. Avellanosa A, West C, Barva N, Patel A. Intracavitary combination chemotherapy of recurrent malignant gliomas via Ommaya shunt: A pilot study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1983; 2:917.
26. Hochberg FH, Slotnick B. Neuropsychologic impairment in astrocytoma survivors. *Neurology (NY)* 1980; 30:172-177.
27. Seiler RW. Late results of multimodality therapy of high grade supratentorial astrocytomas. *Surg Neurol* 1981; 15:88-91.
28. Gutin PH, Levin VA. Surgery, radiation, and chemotherapy in the treatment of malignant brain tumors, in Thompson RA, Green JA (eds): *Controversies in Neurology*. New York, Raven Press. 1982; pp 67-86.
29. Levin WA, Edwards MSB, Wright DS. Modified procarbazine, CCNU, and vincristine combination chemotherapy (UCSFPCV3) in the treatment of malignant brain tumors. *Cancer Treat Rep* 1980; 64:237-241.
30. Levin WA, Hoffman WF, Fischer TL, Seager ML, Boldrey EB, Wilson CW. BCNU, 5-FU combination in the treatment of malignant brain tumor. *Cancer Treat Rep* 1978; 62:2071-9.
31. Lieberman AN. Long term survival among patients with malignant brain tumors. *Neurosurgery* 1982; 10:450-3.
32. Rostomily RC, Spence AM, Duong D, McCormik K, Bland M, Berger MS. Multimodality management of recurrent adult malignant gliomas: results of a phase II multiagent chemotherapy study and analysis of cytoreductive surgery. *Neurosurgery* 1994; 35(3):378-88.
33. Landy HJ, Feun L, Schwade JG, Snodgrass S, Lu Y, Gutman F. Retreatment of intracranial gliomas. *South Med J* 1994; 87(2):211-4.
34. Stromblad LG, Anderson H, Malmstrom P, Salford LG. Reoperation for malignant astrocytomas: personal experience and a review of the literature. *British Journal of Neurosurgery* 1993; 7(6):623-33.