

Menenjiomlarda CyberKnife ile stereotaktik radyoterapi sonuçları: Tek merkez deneyimi

Stereotactic radiotherapy results of meningiomas with a CyberKnife: a single center experience

Naciye ÖZŞEKER IŞIK,¹ Alpaslan MAYADAĞLI,¹ Kemal EKİCİ,¹ Mihriban KOÇAK²

¹Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, İstanbul;

²İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, İzmir

AMAÇ

Menenjiomlar kraniyal tümörlerin %13-26'sını oluşturmaktadır. Tedavi seçenekleri arasında cerrahi rezeksiyon, eksternal radyoterapi, stereotaktik radyoterapi/radyocerrahi (SRT) bulunmaktadır. Bu çalışmamızın amacı menenjiomlarda Cyberknife (Accuray Incorporated, Sunnyvale, CA, USA) ile stereotaktik radyoterapinin etkinliğini ve toksisite profilini değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2009 ile Ocak 2012 arasında menenjiom nedeniyle 28 hastaya stereotaktik radyoterapi uygulandı. Hastalara Cyberknife cihazı ile ortalama 3 (1-5) fraksiyonda ortalama 20 (15-25) Gy prescribe doz uygulandı.

BULGULAR

On iki hasta primer tedavi amaçlı, 6 hastaya rest, 10 hastaya nüks nedeni ile stereotaktik radyoterapi uygulandı. SRT sonrası medyan izlem süresi 24 (12-40) ay idi. Takiplerde radyolojik 12 parsiyel yanıt elde edildi, 15 hastada ise lezyon stabil kaldı, 1 hasta da ise progresyon saptandı. Lokal kontrol %96 bulundu.

SONUÇ

Sonuçlar gösteriyor ki, menenjiomalarda Cyberknife ile stereotaktik radyoterapi oldukça etkili ve güvenli bir tedavi seçeneğidir. SRT özellikle küçük hacimli tümörlerde daha etkindir.

Anahtar sözcükler: Menenjiom; stereotaktik radyoterapi/radyocerrahi; tedavi.

OBJECTIVES

Meningiomas constitute 13-26% of cranial tumors. Surgical resection, external radiotherapy, and stereotactic radiotherapy/radiosurgery (SRT) are the various treatment options. The aim of this study is to evaluate the effectivity and toxicity profiles of stereotactic radiotherapy in meningiomas using a CyberKnife (Accuray Incorporated, Sunnyvale, CA, USA).

METHODS

Stereotactic radiotherapy was applied to 28 patients with meningiomas between January 2009 and January 2012. The patients were administered an average dose of 20 (15-25) Gy with a CyberKnife machine using an average of 3 (1-5) fractions.

RESULTS

Stereotactic radiotherapy was applied to 12 patients for primary treatment, 6 patients for residual tumors, and 10 patients for recurrent tumors. The median follow-up duration after SRT was 24 (12-40) months. Radiological follow up was obtained in partial response (12 patients), stable response (15 patients) and progressive response (1 patient). The local control was 96%.

CONCLUSION

The results show that stereotactic radiotherapy with a CyberKnife is a highly effective and safe treatment option in meningiomas. SRT is especially more effective for small volume tumors.

Key words: Meningioma; stereotactic radiotherapy/radiosurgery; treatment.

Menenjiomlar intrakraniyal tümörlerin %13-26 sını oluşturlar; prevalans %0.9'dur. Menenjiomlarda yaklaşık %6 oranında atipik ve malin histolojik karakter görülmektedir. Sıklığı yaşla artmakta ve özellikle 50 yaşından sonra görülmektedir. Kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir. Semptomsuz olan hastalar, tümörün yavaş büyümesinden dolayı takip edilebilirler. Hızlı çoğalan ve genç hastalarda cerrahi rezeksiyon esas tedavidir.^[1-4] Lokalizasyonundan veya komorbiditesinden dolayı cerrahi uygulanamayan hastalarda stereotaktik radyoterapi/radyocerrahi (SRT) bir alternatif tedavi seçeneğidir. SRT Cyberknife robotik cihaz ile yapılabilmektedir. Cyberknife (Accuray, Sunnyvale, CA, USA) yaklaşık 20 yıl önce stereotaktik radyoterapi uygulamaları için geliştirilmiş çerçevesiz yeni bir radyocerrahi sistemidir. Cihaz 6 eklemlili robotik kolu üzerine yerleştirilmiş bir 6MV X enerjili lineer akseleratör sayesinde ışınlama yapabilmektedir.^[5]

Bu çalışmada Cyberknife ile SRT uyguladığımız 28 hastanın sonuçlarını literatür bilgileri ışığında değerlendirdik.

HASTALAR VE YÖNTEM

Ocak 2009 ile Ocak 2012 tarihleri arasında 28 menenjiom tanılı hasta SRT ile tedavi edilerek değerlendirildi. Bu hastalar manyetik rezonans (MR) görüntüleme kontrast tutan lezyonu SRT ile tedavi edildi.

Başlangıçta tüm hastalar cerrahi rezeksiyon şansı varsa, cerrahi uygulandı. Lokalizasyon veya komorbiditesinden dolayı cerrahi uygulanamayan, cerrahi sonrası rezidüel kitle saptanan, nüks eden ve cerrahi uygulanamayan hastalara SRT uygulandı.

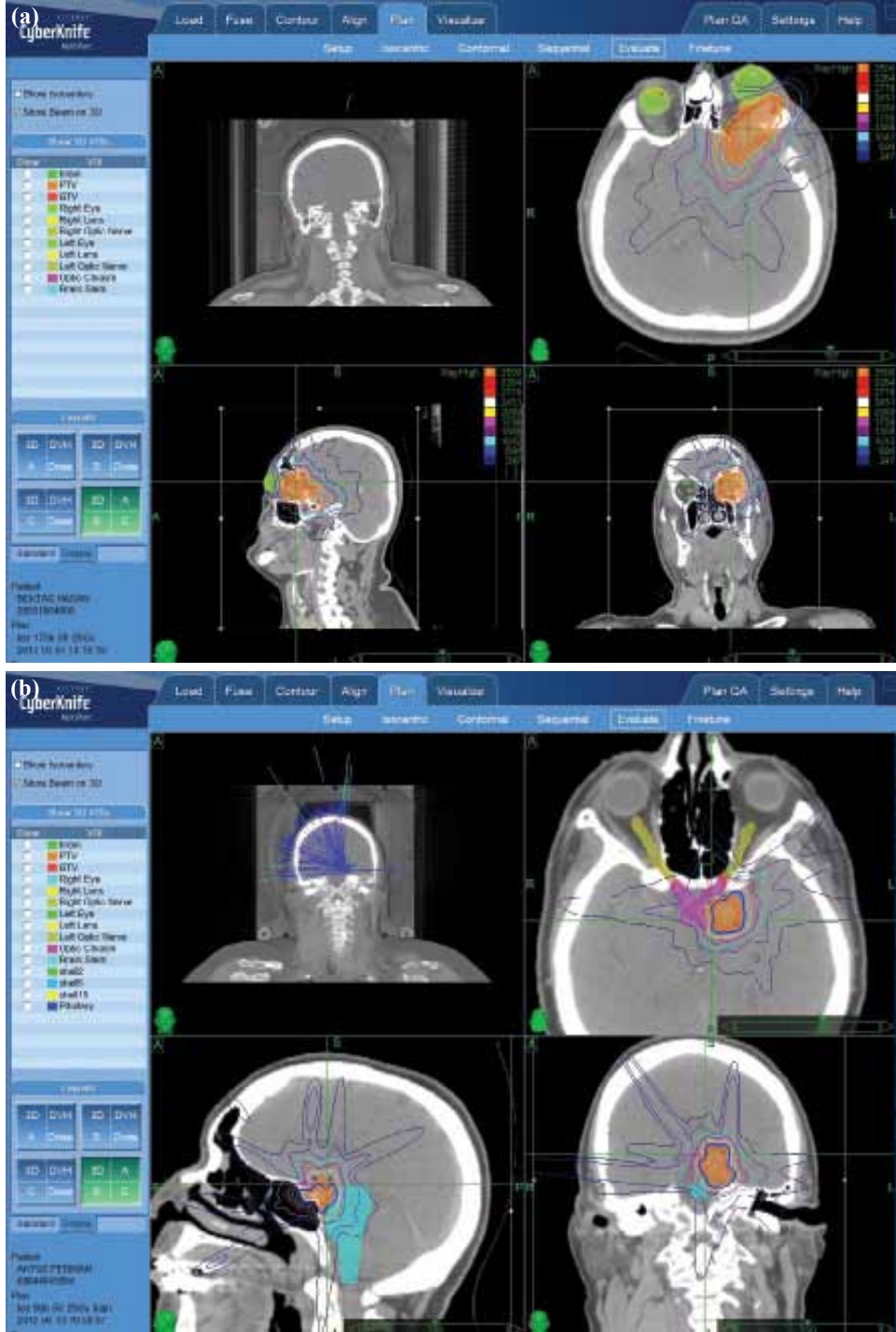
Hastalar CyberKnife tedavi cihazı ile tedavi edildi. Hastalara termoplastik baş boyun maskeleri ile immobilizasyon uygulandı. Simülasyon CT (General Electric) 1.25 mm kesit aralıklarla ve intravenöz kontrast verilerek çekildi. Bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri ve MR görüntüleri Cyberknife planlama bilgisayar sistemine transfer edildi. Her hasta için bireyselleştirilmiş tedavi planı oluşturuldu. Hedef hacimi daha iyi belirlemek için hastaların MR görüntüleri ile BT görüntüleri üst üste çakıştırılarak füzyon yapıldı. MR görüntü-

leme ile füzyon tümörün kontrast tuttuğu ve daha iyi görüntülediği Gadolinium bağımlı T1 ağırlıklı kesitlerle yapıldı. MR ve BT görüntüleri üzerinden hastaların hedef tümör hacimi GTV (Gross Tumor Volume) ve kritik organları çizildi. Kritik organlar olarak tüm hastalarda gözler, lensler, optik sinirler, kiazma ve beyin sapı çizildi. Planlanan tümör hacimi PTV (Planning Target Volume) GTV'ye 1-2 mm marj verilerek belirlendi. Seçilen tedavi planının değerlendirilmesinde homojenite indeksi ve konformalite indeksi gibi faktörler göz önünde bulunduruldu (Şekil 1a, b). Bu tümörlere boyut ve kritik organ yakınlığı ile ilişkili olarak 1-5 fraksiyonda median 20 (18-28 Gy) Gy doz verildi. Fraksiyon sayısındaki değişkenlik tümörün kritik organlara yakınlığı ve hastanın performansı göz önüne alınarak belirlendi. Tümöre verilen doz %70 ile %90 arasında reçete "prescribe" edildi. Hastalara ödem gelişmesini engellemek amaçlı medikasyon olarak kortizon tedavinin ilk günü başlandı. Tedavide izleme metodu olarak 6D_SKULL kullanıldı. Tedaviler arasında en az 24 saat ara verildi. Tedaviye başlamadan önce çekilen portal filmlerle hastaların doğru pozisyonda tedavi alıp almadığı kontrol edildi.^[6,7] Hasta takipleri ilki tedavide iki ay sonra, diğerleri üç ayda bir olmak üzere MR görüntüleme ile yapıldı. Tedavi yanıtları RECIST kriterlerine göre tam yanıt, parsiyel yanıt, progresse hastalık ve stabil hastalık olarak değerlendirildi. Lokal kontrol MR görüntüleme ile tedavi alanı içinde progresyon gözlenmemesi olarak tanımlandı.

Primer sonlanım noktası olarak lokal kontrol belirlendi. Lokal kontrol SRT'nin uygulandığı tarih ile progresyon saptanan radyolojik inceleme veya son kontrol tarihi olarak belirlendi. Kaplan-Meier metodu sağkalımları belirlemek için kullanıldı. İstatistiksel analizler için "SPSS for Windows" programı 17.0.0 versiyonu kullanıldı.

BULGULAR

Hastaların erkek/kadın oranı 1/2.5 medyan yaşı 54 (min 29-maks 87), Karnofsky performans statüsü 70 ile 100 arasında idi. Yerleşim olarak 10 (%36) parasellar, kavernoöz sinüs, 10 (%36) posterior fossa, sekiz (%28) konveksite ve serebral hemisfer yerleşimi saptanmıştır. On iki hasta primer



Şekil 1. (a, b) Bir hastaya ait tedavi planlama görüntüsü.

tedavi amaçlı, altı hastaya rest, 10 hastaya nüks nedeni ile stereotaktik radyoterapi uygulanmıştır. Tümör hacimi ($13-46 \text{ mm}^3$) median 17 mm^3 saptanmıştır. SRT sonrası medyan izlem süresi 24 (12-40) ay idi. Takiplerde radyolojik 12 parsiyel yanıt elde edilmiş, 15 hastada ise lezyon stabil kalmış,

bir hasta da ise progresyon saptanmıştır. Lokal kontrol %96'dır. Progrese olan hastaya ikinci seri stereotaktik radyoterapi ile kurtarma tedavisi uygulanmıştır. Bu hastada kavernöz sinüs yerleşimli intrakraniyal kanama, bir hastada ise radyasyon nekrozu saptanmıştır.

TARTIŞMA

Menenjiomlar en sok görülen santral sinir site-mi tümörlerindedir. Menenjiomlarda origin genellikle belli değildir. Araknoid hücrelerden köken aldıkları belirtilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflaması 2007 yılında revize olarak menenjiomları üç gruba ayırmıştır. DSÖ I selim menenjiom, DSÖ atipik menenjiom ve DSÖ 3 malin menenjiom olarak sınıflandırılmıştır. Benin menenjiomlar %70-85 oranında görülürler ve 10 yıldan daha uzun sağkalıma sahiptirler. Dağılım olarak bir çalışmada menenjiomlar en sıklıkla parasagittal falx, konveksity, multiple alanlar, sfenoid kanatlar ve posterior fossada tespit edilmişlerdir. Bu tümörlerden en çok komplet rezeksiyon uygulanabilen tümörler; konveksity ve orbita tutulumu olanlardır. Kavernoöz sinüs ve petroklival bölge tümörleri ise genellikle unrezektabldır ve sıklıkla stereotaktik radyoterapi önerilir.^[8-10]

Menenjiomlarda küçük hacimli, stabil, semptomuz ve yavaş progrese olan tümörler takip edilebilir. Bu hastalara sıkı klinik ve radyolojik takip yapılmalıdır.^[8]

Menenjiomlarda cerrahi rezeksiyon, stereotaktik radyoterapi/radyocerrahi, eksternal radyoterapi tedavi seçeneği olabilir. Cerrahi rezeksiyonda dura, yumuşak doku komponenti ve kemik ile birlikte tümörün geniş rezeksiyonu kabul edilen prosedürdür ve yüksek lokal kontrol oranları ile birlikte. Lokal rezeksiyonun nüksetmeyle ilişkisi Simpson tarafından sınıflandırılmıştır. Buna göre tam cerrahi prosedür uygulanan hastalarda nüks %9 iken, parsiyel rezeksiyon uygulananlarda %44 civarındadır. Benin memenjiomalarda gross total rezeksiyon tek başına küratifdir.^[9,11-13] Yalnızca subtotal rezeksiyon sonrası ise 10 yıllık progresyon oranları %55-63 arasındadır.^[13,14]

Radyoterapi lokal kontrolü artırır. Cerrahi sonrası radyoterapi kararı; rezeksiyon genişliği, grade ve histolojik subtip'e göre verilir.^[6] Çalışmalarda radyoterapi subtotal rezeksiyon sonrası adjuvan, rekürren tümörlerde ve primer cerrahi yapılamayan tümörlerde faydalı bulunmuştur.^[8] Benin menenjiomlarda subtotal rezeksiyon sonrası radyoterapi tümör progresyonunu azaltırken sağkalıma faydası yoktur.^[7,15,16]

Stereotaktik radyoterapi/radyocerrahi özellikle 3-4 cm altında, belirli sınırı olan ve kritik organlardan güvenli bir uzaklıkta olan tümörlerde uygulanabilir. 972 hastanın alındığı büyük bir çalışmada 1045 intrakraniyal menenjioma SRT uygulanmıştır. Hastalara SRT primer tedavi veya nüks sonrası lokal kontrolü artırmak için uygulanmıştır. DSÖ grade 1'de tümör kontrolü %97, DSÖ grade 2'de %50, DSÖ grade 3'de %17 bulunmuştur. Benin menenjiomlarda 10 yıllık kontrol %91 oranında bulunmuştur. Bu çalışmada yazarlar semptomlu, küçük-orta hacimli, yeni tanı alan veya nükslü hastalarda SRT'nin etkin olduğunu bildirmişlerdir.^[17]

Hakim ve ark.^[18] yaptıkları bir çalışmada 127 hastaya linak bazlı SRT uygulanmış ve beş yıllık tümör kontrolünü %89 ve komplikasyon oranını %5 bulmuşlardır. Çalışmamızda lokal kontrol %96, komplikasyon oranı %7 saptanmıştır.

Stereotaktik radyoterapi/radyocerrahide hipofraksiyone uygulama imkanı sunmasından dolayı komşu organ hasarı daha azdır. Bunun için optik kılıf menenjiomlarında görme fonksiyonuna minimum hasar için SRT uygun bir tedavi seçeneğidir. Çalışmamızın %36'sı kavernoöz sinüs, kafa tabanı, parasellar bölge yerleşimli olup total rezeksiyonu güç olan bölgededir.

Bir çalışmada 317 intrakraniyal menenjiomlu hastaya SRT uygulanmıştır. SRT hastaların 97'sine primer tedavi, 38 hastaya subtotal rezeksiyon sonrası, 41 hastaya biyopsi sonrası ve 141 hastaya ise nüks sonrası uygulanmıştır. Tedavi sonrası hastaların 72 tanesinde parsiyel yanıt ve 223 hastada satbil yanıt elde edilmiştir, 4.5 yıllık takip sonucunda hastaların 22 tanesinde (%6.9) lokal tümör progresyonu gelişmiştir. Yazarlar histoloji ve tümör hacimini prognostik faktör olarak belirtmişlerdir.^[19]

DiBiase ve ark.^[20] yaptıkları bir çalışmada tümör hacimi 10 cm³ ve altında olan hastalara uyguladıkları SRT sonrası 5 yıllık progresyonsuz sağkalımı %92 bulmuşlardır. 10 cm³ üzeri tümör hacmi olanlarda bu oran %68 bulunmuştur (dibase). Çalışmalarda kullanılan doz ortalama 10 ile 18 Gy arasındadır. Ganz ve ark.^[21] yaptıkları bir çalışmada periferik tümör dozunun 10 Gy altında olması

yüksek nüklele birliktelik göstermiş, 12 Gy ve üzeri dozlar ile lokal kontroller artmıştır. Günümüzde en çok kullanılan dozlar 12 ile 16 Gy arası dozlardır.

Çalışmalarda eksternal radyoterapi ile 5 ve 10 yıllık hastaliksız sağkalımlar %80-100 arasında iken, SRT ile %75-100 arasındadır. Sibtain ve ark.^[22] kavernöz sinüs menenjiomlarında SRT ile eksternal radyoterapiyi karşılaştırmışlardır. Genellikle tümör çapı 3 cm olanlarda SRT, 3 cm üzeri olanlarda ise eksternal radyoterapi daha uygun bulmuşlardır.

Başlangıçta yüksek hacimli tümörlere ve önceden cerrahi uygulanan hastalarda SRT uygulanması ile oldukça fazla beyin ödemi ve kranial sinir defisitleri gelişmiştir. Az olmakla birlikte radyasyon nekrozu, peritümöral kist formasyonu, karotis arter stenozu, hipotalamik disfonksiyon görülmüştür. Yazarlar 14-16 Gy dozlarla kranial defisitlerin %8 oranında görülebileceğini belirtmişlerdir.^[8,23-25] Beyin ödemi SRT sonrası oldukça yüksek oranlarda görülebilmektedir. Basal menenjiom, parasagittal yerleşim, fraksiyon dozunun 15 Gy ve üzerinde olması, tümör çapının 3 cm üzeri olması veya hacminin 4 cm³ üzeri olması ve tedavi sonrası ödem riskini artırmaktadır. Ödem hastalarda %25-78 oranında gelişebilmektedir. SRT ile komplikasyon gelişme oranı yaklaşık %3 civarındadır. En sık yan etkiler kavernöz sinüs menenjiomlarında trigeminal sinir defisiti ve göz hareketleri ilgili komplikasyonlardır.^[7,26-28] Çalışmamızda ikinci seri SRT uygulanan bir hastada kanama, bir hastada ise nekroz saptanmıştır.

Menenjiomlu hastalarda etkili bir kemoterapi seçeneği bulunmamaktadır. Bununla ilgili çalışmalar devam etmektedir. Habis tümörlerde kemoterapi, immünoterapi ve hormonoterapi uygulanmış fakat sağladığı fayda tartışmalıdır.^[7,29]

Sonuç olarak, SRT cerrahi uygulanamayan hastalarda primer tedavi, nüklü hastalarda veya subtotal rezeksiyon uygulanan hastalarda güvenli toksisite profiliyle uygulanabilecek tedavi seçeneklerinden biridir.

KAYNAKLAR

1. Bondy M, Ligon BL. Epidemiology and etiology of intracranial meningiomas: a review. *J Neurooncol*

- 1996;29(3):197-205. [CrossRef](#)
2. Whittle IR, Smith C, Navoo P, Collie D. Meningiomas. *Lancet* 2004;363(9420):1535-43. [CrossRef](#)
3. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, Vincent AJ, Hofman A, Krestin GP, et al. Incidental findings on brain MRI in the general population. *N Engl J Med* 2007;357(18):1821-8. [CrossRef](#)
4. Alexiou GA, Gogou P, Markoula S, Kyritsis AP. Management of meningiomas. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112(3):177-82. [CrossRef](#)
5. Andrews DW, Bednarz G, Evans JJ, Downes B. A review of 3 current radiosurgery systems. *Surg Neurol* 2006;66(6):559-64. [CrossRef](#)
6. Louis DN, Scheithauer BW, Budka H. Meningiomas. In: Kleihues P, Cavenee WK, editors. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System*. Lyon: IARC Press; 2000. p. 176-84.
7. Alexiou GA, Gogou P, Markoula S, Kyritsis AP. Management of meningiomas. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112(3):177-82. [CrossRef](#)
8. Rogers L, Mehta M. Role of radiation therapy in treating intracranial meningiomas. *Neurosurg Focus* 2007;23(4):E4. [CrossRef](#)
9. Mirimanoff RO, Dosoretz DE, Linggood RM, Ojemann RG, Martuza RL. Meningioma: analysis of recurrence and progression following neurosurgical resection. *J Neurosurg* 1985;62(1):18-24. [CrossRef](#)
10. Pollock BE, Stafford SL, Link MJ. Gamma knife radiosurgery for skull base meningiomas. *Neurosurg Clin N Am* 2000;11(4):659-66.
11. SIMPSON D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957;20(1):22-39. [CrossRef](#)
12. Condra KS, Buatti JM, Mendenhall WM, Friedman WA, Marcus RB Jr, Rhoton AL. Benign meningiomas: primary treatment selection affects survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39(2):427-36. [CrossRef](#)
13. Stafford SL, Perry A, Suman VJ, Meyer FB, Scheithauer BW, Lohse CM, et al. Primarily resected meningiomas: outcome and prognostic factors in 581 Mayo Clinic patients, 1978 through 1988. *Mayo Clin Proc* 1998;73(10):936-42. [CrossRef](#)
14. Wara WM, Sheline GE, Newman H, Townsend JJ, Boldrey EB. Radiation therapy of meningiomas. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1975;123(3):453-8. [CrossRef](#)
15. Aghi MK, Carter BS, Cosgrove GR, Ojemann RG, Amin-Hanjani S, Martuza RL, et al. Long-term recurrence rates of atypical meningiomas after gross total resection with or without postoperative adjuvant radiation. *Neurosurgery* 2009;64(1):56-60. [CrossRef](#)

16. Yang SY, Park CK, Park SH, Kim DG, Chung YS, Jung HW. Atypical and anaplastic meningiomas: prognostic implications of clinicopathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79(5):574-80. [CrossRef](#)
17. Malik I, Rowe JG, Walton L, Radatz MW, Kemeny AA. The use of stereotactic radiosurgery in the management of meningiomas. *Br J Neurosurg* 2005;19(1):13-20.
18. Hakim R, Alexander E 3rd, Loeffler JS, Shrieve DC, Wen P, Fallon MP, et al. Results of linear accelerator-based radiosurgery for intracranial meningiomas. *Neurosurgery* 1998;42(3):446-54. [CrossRef](#)
19. Milker-Zabel S, Zabel A, Schulz-Ertner D, Schlegel W, Wannemacher M, Debus J. Fractionated stereotactic radiotherapy in patients with benign or atypical intracranial meningioma: long-term experience and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(3):809-16. [CrossRef](#)
20. DiBiase SJ, Kwok Y, Yovino S, Arena C, Naqvi S, Temple R, et al. Factors predicting local tumor control after gamma knife stereotactic radiosurgery for benign intracranial meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(5):1515-9. [CrossRef](#)
21. Ganz JC, Backlund EO, Thorsen FA. The results of Gamma Knife surgery of meningiomas, related to size of tumor and dose. *Stereotact Funct Neurosurg* 1993;61 Suppl 1:23-9. [CrossRef](#)
22. Sibtain A, Plowman PN. Stereotactic radiosurgery. VII. Radiosurgery versus conventionally-fractionated radiotherapy in the treatment of cavernous sinus meningiomas. *Br J Neurosurg* 1999;13(2):158-66. [CrossRef](#)
23. Kondziolka D, Niranjan A, Lunsford LD, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery for meningiomas. *Neurosurg Clin N Am* 1999;10(2):317-25.
24. Spiegelmann R, Nissim O, Menhel J, Alezra D, Pfeffer MR. Linear accelerator radiosurgery for meningiomas in and around the cavernous sinus. *Neurosurgery* 2002;51(6):1373-80. [CrossRef](#)
25. Stafford SL, Pollock BE, Foote RL, Link MJ, Schomberg PJ. Stereotactic radiosurgery for meningioma. In: Pollock BE, editor. *Contemporary stereotactic radiosurgery: technique and evaluation*. Armonk, NY: Futura Publishing; 2002. p. 157-71.
26. Wang X, Cai BW, You C, He M. Microsurgical management of lateral ventricular meningiomas: a report of 51 cases. *Minim Invasive Neurosurg* 2007;50(6):346-9. [CrossRef](#)
27. Lyngdoh BT, Giri PJ, Behari S, Banerji D, Chhabra DK, Jain VK. Intraventricular meningiomas: a surgical challenge. *J Clin Neurosci* 2007;14(5):442-8. [CrossRef](#)
28. Coke CC, Corn BW, Werner-Wasik M, Xie Y, Curran WJ Jr. Atypical and malignant meningiomas: an outcome report of seventeen cases. *J Neurooncol* 1998;39(1):65-70. [CrossRef](#)
29. Newton HB, Scott SR, Volpi C. Hydroxyurea chemotherapy for meningiomas: enlarged cohort with extended follow-up. *Br J Neurosurg* 2004;18(5):495-9. [CrossRef](#)