

Meningiomalarda Stereotaktik Radyoterapi: Cyberknife-M6 Deneyimi: Retrospektif Çalışma *

Asma DANESHVAR¹, Süreyya SARIHAN¹, Arda KAHRAMAN¹, Selçuk YILMAZLAR²

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye.

ÖZET

Bu çalışmada birimimizde CyberKnife-M6 (CK-M6) cihazı ile stereotaktik radyoterapi (SRT) uygulanan meningeomalı hastaların etkinlik ve dozimetrik açıdan değerlendirilmesi amaçlandı. Ocak 2019-Şubat 2022 arasında 31 lezyon/26 olgu tedavi edildi ve Haziran 2022'de ortalama 12 ay (1-40) izlem ile değerlendirildi. Ortanca yaş 56 (21-84), ortalama KPS 90 (40-100) ve erkek/kadın oranı 9/17 idi. Tanıda 4 olguda multipl, 22 olguda soliter lezyon vardı. En az bir kez cerrahi uygulanan 17 olgunun %65'i grad I, %35'i grad II meningeom tanısı almıştı. Ortanca Ki-67 %2.5 (% 0,8-35) idi. Beş olguda RT öyküsü vardı. Tanıdan SRT'ye kadar geçen süre 28 ay (1-244) idi. SRT öncesi ortalama çap 22 mm (6-50) olup planlama hedef volüm 8,24 cc (0,47- 63,99) idi. Ortanca 25 Gy/5 fraksiyon (13-27 Gy/1-5 fx), ortalama 18 dk (13-25) tedavi süresi ile uygulandı. Hiçbir olguda geç yan etki ve yeni nörolojik defisit gözlenmedi. Ortanca 3 ayda (1-8), parsiyel yanıt %16, stabil yanıt %76 bulundu. Son değerlendirmede %88 olguda lokal kontrol sağlanmıştı. Ortalama ve 2 yıl genel sağkalım (GSK) 38,5 ay ve %96,2 bulundu. Tek değişkenli analizde, GSK açısından KPS \geq 80 olması (1 yıl %100 vs %80, p=0,04) ve soliter lezyon varlığı (1 yıl %100 vs %66,7, p=0,006) anlamlı bulundu. CK-M6 hasta uyumunu artırmakta, aynı zamanda tedavi süresi ve vücut dozunu azaltarak ikincil kanser riskini azaltmaktadır. Olgularımızda %88 lokal kontrol elde edilmiş olup CK-M6 bazlı SRT etkin, güvenli ve konforlu bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Meningioma. Stereotaktik radyoterapi. CyberKnife-M6. Lokal kontrol.

Stereotactic Radiotherapy in Meningiomas: Cyberknife-M6 Experience: Retrospective Study

ABSTRACT

This study aimed to evaluate the effectiveness and dosimetric features of meningioma patients who received stereotactic radiotherapy (SRT) with the CyberKnife-M6 (CK-M6) device in our department. Between January 2019 and February 2022, 31 lesions/26 cases were treated and evaluated in June 2022 with a median follow-up of 12 months (1-40). Median age was 56 (21-84), median KPS was 90 (40-100), and male/female ratio was 9/17. At diagnosis, there were multipl lesions in 4 patients and solitary lesions in 22 patients. Of the 17 patients who underwent surgery at least once, 65% were diagnosed with grade I meningioma and 35% with grade II meningioma. The median Ki-67 was 2.5% (0.8-35 %). There was a history of RT in five cases. The time from diagnosis to SRT was 28 months (1-244). The median lesion size before SRT was 22 mm (6-50) and the planning target volume was 8.24 cc (0.47-63.99). A median of 25 Gy/5 fractions (13-27 Gy/1-5 fx) was administered with a median treatment time of 18 min (13-25). No late side effects and new neurological deficits were observed in any case. At a median of 3 months (1-8), partial response was found to be 16% and stable response was 76%. At the last evaluation, local control was achieved in 88% of the cases. The mean and 2-year overall survival (OS) was 38.5 months and 96.2%. In univariate analysis, KPS \geq 80 (1 year 100% vs 80%, p=0.04) and the presence of a solitary lesion (1 year 100% vs 66.7%, p =0.006) were found to be significant in terms of OS. CK-M6 increases patient compliance, and also reduces the risk of secondary cancer by reducing treatment duration and body dose. In our cases, 88% local control was achieved and CK-M6 based SRT was found to be effective, safe and comfortable.

Keywords: Meningioma. Stereotactic radiotherapy. CyberKnife-M6. Local control.

Geliş Tarihi: 29.Kasım.2023

Kabul Tarihi: 26.Ocak.2024

* 13. Multidisipliner Nöroonkoloji Sempozyumu'nda (18-19 Kasım 2022, İstanbul, Türkiye) Sözlü Bildiri olarak sunulmuştur.

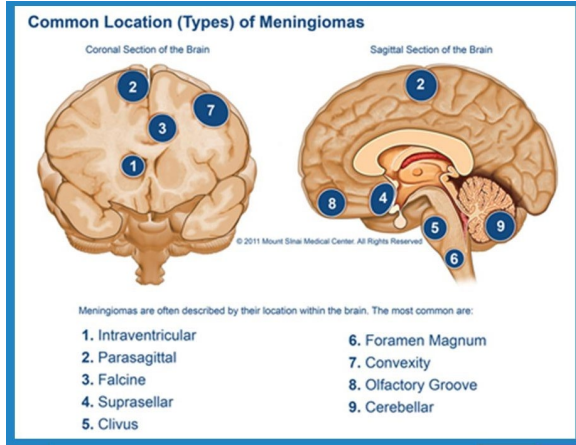
Dr. Süreyya SARIHAN
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı,
Bursa, Türkiye.
Tel: 0532 623 94 50
E-posta: ssarihan@uludag.edu.tr

Yazarların ORCID Bilgileri:

Asma DANESHVAR: 0009-0000-0695-9421
Süreyya SARIHAN: 0000-0003-4816-5798
Arda KAHRAMAN: 0000-0003-0150-8052
Selçuk YILMAZLAR: 0000-0003-3633-7919

Tüm merkez sinir sistemi tümörlerinin %40'ını meningeom, %33'ünü kranyal meningeom oluşturur¹. Beyin ve spinal kanaldaki meninkslerden köken alan bir tümör olup birçoğu yavaş büyür ve semptom gelişimi uzun zaman alır. Büyüme hızı ve prognoz açısından Grad (G) I (%80,2), II (%18,3) ve III (%1,5) olarak derecelendirilir. Tedavisinde, tümör boyutu, gradı ve yerleşim yeri gibi faktörler dikkate alınır (Şekil 1). Tesadüfi olarak radyolojik tanı olgular görüntüleme ile izlenebilir. Semptom veren ve büyük çaplı (> 3 cm) olgularda ilk tedavi seçeneği cerrahi olup GI olgularda makroskopik total eksizyon (MTE) durumunda izlem yeterlidir². Yerleşimi nedeniyle tam çıkarılmayan, cerrahi uygun bulunmayan veya nüklü

olgulara radyoterapi (RT) alternatif ve etkin bir tedavi seçeneğidir². Konvansiyonel fraksiyone RT veya stereotaktik RT şeklinde uygulanabilir. Tek fraksiyon (fx) yüksek doz uygulanması stereotaktik radyocerrahi (SRS) olarak adlandırılırken, 2-5 fx ile yüksek doz uygulanması stereotaktik RT (SRT) olarak adlandırılmaktadır.



Şekil 1.

*Kranyal meningioma yaygın yerleşim bölgeleri
(Kaynak: Mount Sinai Medical Center, 2011)*

SRT, yüksek hassasiyet ile odaklanmış radyasyon demetleri kullanarak tümöre yoğun radyasyon dozu verilirken çevre sağlıklı dokuları korumayı amaçlayan bir tekniktir. SRT, Linear accelerator (LINAC), Gamma-Knife (GK) veya CyberKnife (CK) cihazları ile uygulanabilir³. LINAC bazlı SRT’de tedavi sırasında gerçek görüntüleme olmadığı için daha geniş sınır kullanılmakta olup riskli organlar daha fazla radyasyon almaktadır. GK bazlı SRT, rijid sabitleme gerektirmekte olup noninvaziv sabitleme ve tedavi sırasında gerçek zamanlı görüntüleme sağlayan CK bazlı SRT uygulamaları avantajlı hale gelmiştir.

Konvansiyonel 52,7-54 Gy/30-31 fx RT veya GK ile 25 Gy/5 fx SRT’nin karşılaştırıldığı bir çalışmada, GK-SRT ile normal beyin ve riskli organ dozlarının daha az olduğu bildirilmiştir⁴. Benzer şekilde konvansiyonel RT ile CK bazlı SRT’yi karşılaştıran bir çalışmada lokal kontrol (LK) açısından fark yokken, riskli organ dozlarının ve toksisitenin daha az olduğu bildirilmiştir⁵. CK bazlı SRT ile 5 yıl genel sağkalım (GSK) %85, progresyonsuz sağkalım (PSK) %86, > G2 geç yan etki %12 bildirilmekte olup, PSK ve yan etki açısından tümör volümü (<13,5 cc) anlamlı bulunmuştur⁶.

Yeni nesil CK-M6 cihazı ve VOLO optimizasyon gibi yeni optimizasyon teknikleri, planlama ve tedavi süresini kısaltarak hasta uyumu, konforu ve stabilitesini artırırken, hedefin daha iyi kapsanması ile riskli organ dozlarını azaltmakta, ayrıca verilen dozun göstergesi olan monitör ünitesi (MU) sayısı ve vücut dozu azaltılarak ikincil kanser riski azaltılabilmektedir⁷.

Bu çalışma, birimimizde CK-M6 cihazı ile SRT uygulanan kranyal meningiomlu olgularımızın etkinlik ve dozimetrik açıdan değerlendirilmesini amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem

Birimimizde Ocak 2019- Şubat 2022 arasında CK-M6 ile SRT uygulanmış, kranyal meningioma tanılı 26 olguda 31 lezyon retrospektif olarak değerlendirildi. Tedavi öncesi tüm olgulardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı. Çalışma yerel etik kurul tarafından onaylandı (10.10.2023, 2023-19/2). Hastaların demografik, klinik ve tedavi özellikleri hasta dosyalarından elde edildi. SRT kararı multidisipliner yaklaşımla alındı.

SRT öncesi tüm olgulara 1 mm kesit aralığı ile kontrastlı kranyal manyetik rezonans görüntüleme (MRI) uygulandı. Olgular, kranyal MRI ile aynı gün veya ertesi gün olacak şekilde noninvaziv kranyal maske ile sabitlendi, 1 mm kesit aralığı ile kranyal bilgisayarlı tomografi (BT) simülasyonu görüntüleri elde edildi. Tedavi planlama sistemine aktarılan MRI ve BT görüntüleri füzyon edilerek riskli organlar otomatik olarak konturlandı. Görünür hedef volüm (GTV) kontrastlı T1 MRI kesitleri kullanılarak işaretlendi. 0-1 mm sınır ile planlama hedef volüm (PTV) oluşturuldu. Hedefin riskli organlara yakın olması halinde PTV sınırı modifiye edildi. Tedavi dozu ve fraksiyon sayısı tümör çapı ve kritik organlara yakınlık dikkate alınarak seçildi. SRS için reçete edilen doz RTOG 90-05 rehberliğinde planlandı⁸. SRT uygulananlarda fx dozu ve toplam doz, yerleşim ve riskli organlara yakınlık dikkate alınarak mevcut rehberlere göre tanımlandı^{2,5}.

Göz, lens, optik sinir, optik kiazma, hipofiz, koklea, beyin sapı, spinal kord gibi riskli organ doz kısıtlamaları için AAPM TG-101 rehberi dikkate alındı⁹. Sağlıklı beyin dokusu için tüm beyin-GTV (TB- GTV) dikkate alındı ve SRS için 10 Gy alan volüm ($V_{10\text{ Gy}} < 12\text{ cc}$) ve 12 Gy alan volüm ($V_{12\text{ Gy}} < 10\text{ cc}$), SRT için 18 Gy alan volüm ($V_{18\text{ Gy}} < 30\text{ cc}$) eşik değerleri kullanıldı. Fikse kolimatör için “Ray tracing”, multileaf kolimatör (MLC) için “Finite size pencil-beam” algoritması kullanıldı. Tedavi planları, VOLO optimizasyon kullanılarak inverse optimizasyon ve non-izosentrik algoritma yoluyla yüksek çözünürlüklü hesaplama yöntemi ile ve reçete edilen doz PTV’nin %95’ini kapsayacak şekilde oluşturuldu. Multipl lezyonlu olgularda, 3 cm’den yakın hedefler tek bir plan ile oluşturuldu. Hastalar CK-M6 cihazında ardışık veya gūnaşırı tedavi edildi. Tedavi sırasında hasta hareketine bağlı hatalar için 20-60 sn aralarla kilovoltaj görüntüleme alınarak hedef doğruluğu sağlandı.

CK ile başarılı bir tedavi için reçete edilen dozun hedefin \pm %5 içinde milimetrik doğrulukla verilmesi

Meningiomada Stereotaktik Radyoterapi

çok önemlidir. SRT oldukça kompleks bir tedavi yöntemi olup tedavi öncesi hastaya özgü kalite güvenliği ölçümleri ile doğrulama yapılmalıdır. Çalışmamızda; AAPM TG 135 rehberliğinde, EBT3 gafkromik film dozimetri kullanarak end-to-end test uygulandı¹⁰. Hesaplanan ve ölçülen doz farkının \pm %3 olduğu doğrulandı.

Tedavi öncesi dexamethasone kullanan hastalarda tedavi sırasında medikasyonun devamı önerildi. Tedavi öncesi steroid kullanmayan ve SRS uygulananlarda profilaktik 8 mg dexamethasone intramusküler olarak uygulandı. SRT uygulanan olgularda tedavi boyunca ağız yolu ile 4 mg/gün dexamethasone kullanıldı ve tedavi bitiminde kademeli olarak azaltılarak sonlandırıldı.

Hastalar, 1 yıl boyunca 3-6 ayda bir, daha sonra azalan aralıklarla kranyal MRI ile izlendi. Yanıt değerlendirmesi RECIST 1.1 kriterine göre yapıldı. Akut ve geç yan etkiler, Common Terminology Criteria for Adverse Events, v5'e göre değerlendirildi.

İstatistiki değerlendirmede SPSS 21 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) kullanıldı. Genel sağkalım SRT başlangıcından son kontrol veya ölüme dek, PSK, SRT başlangıcından son kontrol, lokal nüks veya ölüme dek hesaplandı. Sağkalım analizi Kaplan-Meier testi ile değerlendirildi. P değeri < 0.05 anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Ocak 2019 - Şubat 2022 arasında 26 olguda 31 lezyon tedavi edildi. Değerlendirme anında ortalama izlem 12 ay (1-40) idi. Ortanca yaş 56 (21-84), ortalama Karnofsky performans statüsü (KPS) 90 (40-100) ve E/K oranı 9/17 idi (Tablo I). Tanıda 4 olguda multipl (%15), 22 olguda soliter (%85) lezyon vardı. Üç olguda tanıda soliter lezyon varken izlemde multipl lezyon gelişmişti. Tanıda ve RT sırasında soliter olan 19 olgunun yerleşim bölgesi; düşük risk (n: 4), orta risk (n: 7) ve yüksek risk (n: 8) olarak sıralanıyordu. Tanıda multipl 10 lezyonu olan 4 olgunun 6 lezyonu RT almış olup düşük risk (n: 2), düşük ve orta risk (n: 1), orta ve yüksek risk (n: 1) yerleşimli idi. Tanıda soliter lezyon olup izlemde 12 lezyonu daha gelişen 3 olgu 6 lezyona RT almış olup düşük risk (n: 2), orta ve yüksek risk (n: 1) yerleşimli idi. RT uygulanan 31 lezyon açısından yerleşim, düşük risk %35 (n: 11), orta risk % 32 (n: 10) ve yüksek risk %32 (n: 10) olarak sıralanıyordu. En az bir kez cerrahi uygulanan 17 olgu var olup %65'i GI, %35'i GII meningeoma tanısı almıştı. Ortanca Ki-67 %2,5 (% 0,8-35) idi. Beş olguda daha önce RT öyküsü bulunuyordu. Tanı-SRT intervali 28 ay (1-244) olup SRT öncesi ortalama çap 22 mm (6-50) idi. SRT; olgular için postoperatif adjuvan (n: 3), adjuvan ve primer (n: 1), nüks (n: 9), nüks ve primer (n: 1) ve primer (n: 12), lezyonlar için

postoperatif adjuvan (n: 4), nüks (n: 13), primer (n: 14) olarak uygulandı.

Tablo I. Klinik özellikler

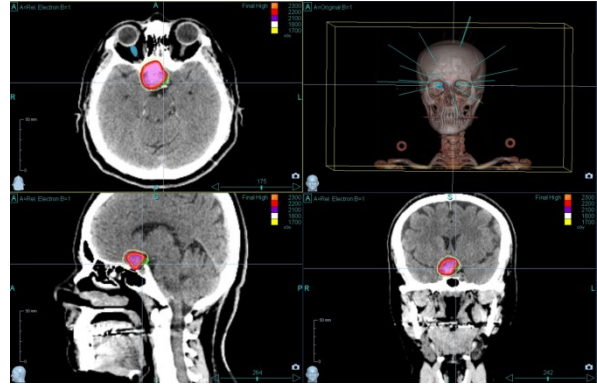
Özellikler	Ortanca (aralık, %)
Yaş (yıl)	56 (21-84)
KPS	90 (40-100)
Erkek / Kadın	9 (35) / 17 (65)
Tanıda lezyon tipi: soliter / multipl	22 (85) / 4 (15)
Cerrahi (n: 17)	
Grad I	11 (65)
Grad II	6 (35)
Ki-67 (%)	2.5 (0.8-35)
Çap (mm)	22 (6-50)
Risk sınıflaması (n: 31, lezyon, %)	
Düşük risk (n: 11)	35
Orta risk (n: 10)	32
Yüksek risk (n: 10)	32
Önceki RT dozu (n: 5)	
13 Gy/1 fx	2
56 Gy/28 fx	1
54 Gy/18 fx	1
33 Gy/11 fx	1
Tanı-SRT intervali (ay)	28 (1-244)
1. ve 2. RT intervali (ay)	22 (16-115)
3. ay yanıt (n: 27, lezyon, %)	
Parsiyel	4 (15)
Stabil	21 (78)
Progresyon	2 (7)
Lokal kontrol (%)	
Hasta (n: 25)	23 (88)
Lezyon (n: 27)	25 (89)
Ortalama ve 2 yıl sağkalım	38,5 ay- %96,2

Tedavi ve dozimetrik özellikleri Tablo II'de gösterilmiştir. Toplam tedavi süresi ortalama 7 gün (1-12) idi. Ortanca doz 25 Gy/5 fx (13-27 Gy/1-5 fx) ve ortalama biyolojik eşdeğer doz (BED₁₀) 37,5 Gy (28-51,3) bulundu. Ortanca GTV ve PTV sırasıyla; 6,48 cc (0,27-56,85) ve 8,24 cc (0,47-63,99) idi. Reçete edilen doz ortalama %83'lük (%79,5-88,1) izodoza tanımlanmış olup tümör kapsanması ortalama %95,1 (%94,79- 98,04) idi. Ortanca konformite indeks (CI), yeni CI (nCI), homojenite indeks (HI) ve gradient indeks (GI) değerleri sırasıyla; 1,16 (1,03-1,33), 1,23 (1,08-1,5), 1,2 (1,02-1,26) ve 4,3 (2,45-6,52) bulundu. Planlanan tedavi süresi ortalama 18 dk (13-25) idi. Tedavi sırasında ortalama toplam imaj sayısı 291 (167-364) olup MU değeri 4889 (2384-14354) idi. TB-GTV için ortalama eşik değerler, SRS uygulananlarda V_{10 Gy} için 1,95 cc (0,49- 9,55), V_{12 Gy} için 0,95 cc (0,18-5,30) iken SRT uygulananlarda V_{18 Gy} için 6,62 cc (1,96-40,63) bulundu. Riskli organ dozları tolerans sınırları içinde idi (Şekil 2). İki olguda akut kısmi

alopesi görülürken izlem süresi içinde geç yan etki ve hiçbir olguda yeni nörolojik defisit görülmedi. İlk yanıt ortanca 3 ayda (1-8) 25 olgu ve 27 lezyon için değerlendirildi. Olgu bazında, parsiyel yanıt %16 (n: 4/25) stabil yanıt %76 (n: 19/25) ve progresyon %8 (n: 2/25) iken, lezyon bazında, parsiyel yanıt %15 (n: 4/27), stabil yanıt %78 (n: 21/27) ve progresyon %7 (n: 2/27) oranında görüldü. Bir olgu SRT sonrası 1. ayda bilinmeyen nedenle kaybedildi. Regrese bir olgu SRT'den 10 ay sonra progrese oldu. Son değerlendirmede olgu bazında %88, lezyon bazında %89 LK sağlanmıştı. Ortalama ve 2 yıl sağkalım 38,5 ay ve %96,2 bulundu. Tek değişkenli analizde GSK için KPS ≥ 80 (1 yıl %100 vs %80, $p=0,04$) ve soliter lezyon varlığı (1 yıl %100 vs %66,7, $p=0,006$) anlamlı bulundu (Şekil 3). Diğer klinik ve dozimetrik faktörler GSK açısından anlamlı bulunmadı.

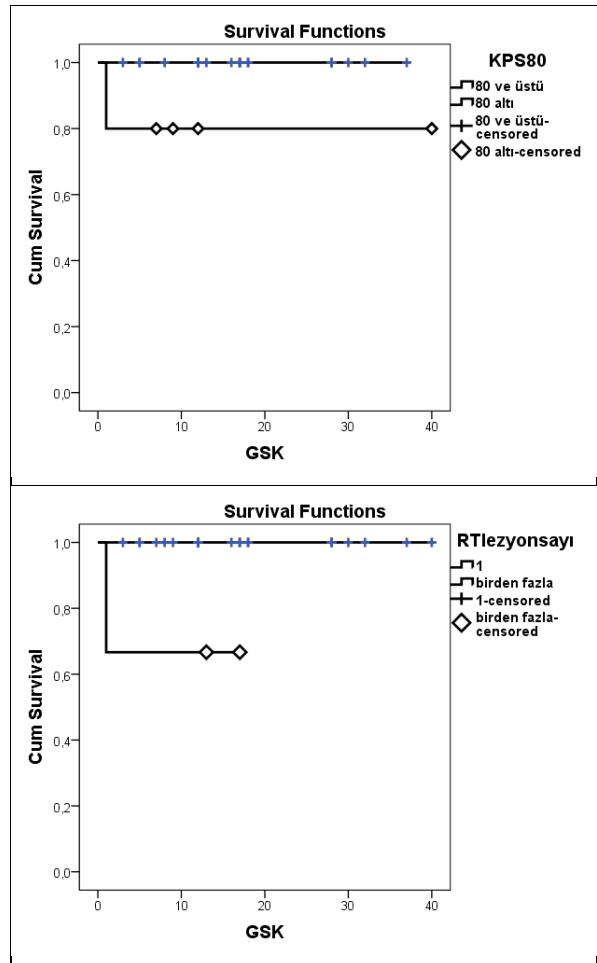
Tablo II. Dozimetrik özellikler

Özellikler	Ortanca (aralık, %)
RT doz (Gy-fx)	25/5 (13-27/1-5)
1 fx (n: 5)	14 (13-15)
3 fx (n: 5)	21 (21-27)
5 fx (n: 21)	25 (20-25)
BED ₁₀ (Gy)	37,5 (28-51,3)
Toplam tedavi süresi (gün)	7 (1-12)
GTV (cc)	6,48 (0,27-56,85)
PTV (cc)	8,24 (0,47-63,99)
İzodoz (%)	83 (79,5-88,1)
Tümör kapsanması (%)	95,1 (94,79- 98,04)
Konformite indeks (CI)	1,16 (1,03-1,33)
Yeni konformite indeks (nCI)	1,23 (1,08- 1,5)
Homojenite indeks (HI)	1,2 (1,02- 1,26)
Gradient indeks (GI)	4,3 (2,45-6,52)
Tedavide imaj sayısı	291 (167-364)
Monitor unit	4889 (2384-14354)
Tedavi süresi (dakika)	18 (13-25)
TB-GTV (cc) (eşik değer)	
SRS (V _{10Gy}) (12 cc)	1,95 (0,49- 9,55)
SRS (V _{12Gy}) (10 cc)	0,95 (0,18-5,30)
SRT (V _{18Gy}) (30 cc)	6,62 (1,96-40,63)
Optik kiazma (Gy) (eşik değer)	
Dmax: SRS (10 Gy)	0,03 (0,00- 1,74)
SRT (25 Gy)	13,92 (0,01- 24,17)
Volüm (0,2 cc): SRS (8 Gy)	0,13 (0,01- 1,03)
SRT (23 Gy)	9,96 (0,01- 23,71)
Beyin sapı (Gy) (eşik değer)	
Dmax: SRS (15 Gy)	2,59 (0,00- 3,27)
SRT (31 Gy)	20,82 (0,05- 26,60)
Volüm (0,5 cc): SRS (10 Gy)	2,90 (0,00- 2,47)
SRT (23 Gy)	17,57 (1,70- 26,36)



Şekil 2.

Kritik organ yerleşimli bir olguda izodoz dağılımı (sağ optik sinir: mavi, optik kiazma: yeşil, hedef volüm: pembe, izodoz dağılımı: turuncu-kırmızı-sarı). Dozimetrik özellikler: tedavi şeması 23 Gy/5 fx, tümör kapsanması %95,04, Dmax: kiazma 24,09 Gy, sağ optik sinir 4,59 Gy, sol optik sinir 16,7 Gy, beyin sapı 26,55 Gy, TB-GTV için V_{18 Gy} 5,61 cc.



Şekil 3.

Sağkalım için anlamlı prognostik faktörler (KPS ≥ 80 , $p = 0, 04$ ve soliter lezyon varlığı, $p = 0,006$)

Tartışma ve Sonuç

Meningioma, en çok görülen beyin tümörü olup tedavi yaklaşımı, gözlem, cerrahi ve RT seçeneklerini içerir². Semptomatik meningiomalarda öncelikli tedavi cerrahidir. Postoperatif RT kararında, rezeksiyon tipi (Simpson grad) ve tümör gradı (G) dikkate alınır. Simpson GI-V terimi cerrahi rezeksiyon tipini, histolojik grad I-III ise tümör karakteristiğini yansıtan bir sınıflama sistemidir^{1,11}. Histolojik GI olgularda MTE sonrası izlem yeterlidir. 12 çalışma ve 1078 olguluk bir meta-analizde GII meningiomalarda MTE sonrası adjuvan RT ile 5 yıl LK'de %22, sağkalımda %21 artış gösterilmiştir¹¹. GII meningiomalarda MTE sonrası adjuvan RT'e karşın gözlem randomize çalışması devam etmektedir¹². Cerrahiye uygun olmayan, tam çıkarılmamış, GII ve III tümörlerde konvansiyonel fraksiyone 54-60 Gy RT ile 5 yıl GSK, sırasıyla %75,9 ve %55,4 bildirilmektedir¹³. 3 cm veya daha küçük tümörlerde SRS cerrahiye alternatif olup LK, Simpson GI rezeksiyon ile karşılaştırılabilir bulunmuştur². Yaşlı, medikal inoperabl, postoperatif rezidü varlığında veya nükste SRT etkin bir tedavi seçeneğidir. Retrospektif bir seride, posterior fossa yerleşimli, GI meningioma tanısı almış, primer veya salvaj tedavisi olarak GK-SRS uygulanan 120 olguda, ≥ 13 Gy/1 fx ile 10 yıl nüksüz sağkalım %96,7 iken ≤ 12 Gy/1 fx ile %56,9 bildirilmekte olup LK, doz ve tümör volümünde küçülme (%71,7 olguda \geq %10 küçülme) ile ilişkili bulunmuştur¹⁴. Bu çalışmada, nörolojik düzelleme %23,3, kötüleşme %5,8 oranında bildirilmiştir.

Büyük veya riskli organlara yakın tümörlerde kranyal sinir fonksiyonlarının korunması amacıyla fraksiyone stereotaktik RT uygulamaları gündeme gelmiştir. Alfredo ve ark.nın kohort çalışmasında, konvansiyonel RT (5940 cGy/33 fx) ile CK bazlı SRT (18-25 Gy/2-5 fx) karşılaştırılmıştır⁵. Sırasıyla, 10 yıllık LK (%79,1 vs %80,3) ve \geq G3 toksisite (%2,1 vs %0,49) açısından fark bulunmamış olup CK bazlı SRT etkin, güvenli, konforlu ve hasta uyumu yüksek bir tedavi yöntemi olarak vurgulanmaktadır.

SRS ve SRT'yi karşılaştıran çalışmalarda LK ve toksisite açısından fark gösterilememiş olup riskli bölgelerde SRT tercih edilmektedir^{6,15-17}. GI ve II meningiomalı 58 olguluk bir çalışmada LINAC bazlı 14,5 Gy (13-16)/1 fx SRS ve 25 Gy (21-30)/5 fx SRT karşılaştırılmıştır¹⁵. İki yıl LK, SRT lehine daha iyi (%91 vs %80) bulunmuş olup toksisite açısından fark gösterilememiştir (%3 vs %4). Çok değişkenli analizde LK için fraksiyone SRT, çapın ≤ 2 cm olması ve RT öncesi cerrahi olumlu faktörler olarak bildirilmiştir. Manabe ve ark, radyolojik tanı veya cerrahi istemeyen 41 olguyu CK bazlı SRS veya SRT ile tedavi etmiştir⁶. Bu çalışmada 5 yıl GSK %85, PSK %86, $> G2$ geç yan etki %12 bildirilmekte olup PSK ve yan etki açısından tümör volümü ($< 13,5$ cc)

anlamli bulunmuştur. Milano ve ark.nın 26 çalışmayı içeren derlemelerinde, GI, GII ve GIII olgular için reçete edilen doz SRS için sırasıyla 14, 15 ve 16 Gy iken SRT için 16-27 Gy/3 fx veya 25 Gy/5 fx bildirilmektedir¹⁶. Ortanca 3-9 ayda tedaviye bağlı ödem %28-50, semptomatik ödem %5-43 bildirilmiş olup, büyük çap/volüm (> 10 cc), parasagittal-konveksite yerleşimi, cerrahi olmaması, tedavi öncesi ödem varlığı, SRS uygulanması, verilen doz (> 18 Gy/1 fx), sınır dozunun düşük olması (dolaylı olarak büyük çap nedeniyle), maksimum doz (> 24 Gy/1 fx), düşük CI ($> 1,2$) ve beyin dokusu dozu ($> 10-12$ Gy) prognostik faktörler olarak bildirilmektedir. Kafa tabanı gibi riskli bölgelerde LK ve toksisite açısından hedef doğruluğu önemlidir. CK, noninvaziv stereotaktik sistem olup, tedavi sırasında gerçek zamanlı görüntüleme ile hedef hareketini milimetrik doğrulukla düzelterek tedavi eder. Primer, postoperatif veya salvaj tedavisi olarak CK bazlı SRT ile tedavi edilen kafa tabanı meningiomalı 113 olguluk bir çalışmada 25 Gy/5 fx (21-25 Gy/3-5 fx) ile 5 yıl PSK %84, G1-3 yan etki %11 bulunmuş olup PSK açısından gradın önemi vurgulanmıştır¹⁷.

Meningiomalı olgularda cerrahi uygunluk kriteri olarak Sade ve ark.nın oluşturduğu CLASS sınıflaması kullanılmaktadır¹⁸. Bu sınıflamada komorbidite, yerleşim, yaş, çap ve semptom varlığı dikkate alınmakta olup Grup I'de cerrahi önerilirken Grup III'de önerilmemektedir. Grup II olgularda ise fayda-zarar oranının gözetilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Cerrahi yapılanlarda MTE, Simpson GI-III ile, subtotal eksizyon Simpson GIV-V ile tanımlanmakta olup Sughrue ve ark., Simpson GI ve GIV için 5 yıl PSK oranlarını sırasıyla, %95 ve %81 bildirmektedir¹⁹. RT alan hastalarda CLASS sınıflamasının prognostik önemi değerlendirilmemiş olsa da yaş, cinsiyet, KPS, tümör çapı, tümör volümü, yerleşim yeri, beyin invazyonu, cerrahi rezeksiyon tipi, grad, Ki-67 değeri, RT zamanı ve RT dozu gibi prognostik faktörler bildirilmektedir^{6,16,17}. RT çalışmalarında, düşük-orta-yüksek risk sınıflamaları kullanılmaktadır (Tablo III)^{5,15,20,21}. Alfredo ve ark.nın çalışmasında düşük risk %2,5, orta risk %6,5, yüksek risk %91 oranında bildirilmiş ancak LK açısından fark gösterilememiştir⁵. Bu çalışmada CK bazlı SRT uygulanan en büyük volüm 76,2 cc olup yan etki gözlenmemiştir. Diğer yandan Chang ve ark, adjuvan RT almış GI ve II meningiomalı 493 olguluk çalışmalarında RPA analiz ile 4 risk grubu oluşturmuş ve çok düşük, düşük, orta ve yüksek risk grupları için 3 yıl nüksüz sağkalımı sırasıyla; %99, %78,5, %60 ve %34 bildirmiştir²². Çok düşük ve düşük risk için adjuvan RT faydası görülmezken orta ve yüksek riskte adjuvan RT nüksüz sağkalımı artırmaktadır. Superior sagittal sinüs yerleşimli radyolojik veya cerrahi GI meningioma tanılı 137 olguluk bir çalışmada SRS zamanı araştırılmıştır²³. Öncelikli, postoperatif veya cerrahi sonrası nüks etmiş tüm olgular için ortanca 15

Gy (12-25)/1 fx SRS ile morfolojik yanıt %36.4 oranında bildirilmiştir. 5 yıllık nüks oranları ise öncelikli, postoperatif veya salvaj tedavi gruplarında sırasıyla, %2.2, %1.5, %8.8 olup nüks zamanı 34, 44, 45 ay olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada nüks riski için eşik değer, öncelikli SRS alanlar için 5.1 cc, cerrahi sonrası SRS alanlar için 5.2 cc olarak bildirilmektedir.

Tablo III. Risk sınıflaması

CLASS algorithmic scale Lee SH, Sade B, 2009 Alfredo C, 2019	Sun SQ, 2016 Tsermoulas G, 2018 Wegner RE, 2019	Chang WI, 2022
Çok düşük risk		Kafa tabanı dışı, < 2 cm
		veya \geq 2 cm, total eksize
		veya > 3 cm, kafa tabanı dışı, beyin invazyonu yok, Ki-67 < %5, tm çapı < 3.6 cm
Düşük risk Konveksite Lateral kafa tabanı (lat-orta sfenoid kanat, posterior petroz)	Konveksite	\geq 2- \leq 3 cm, total eksize, kafa tabanı
		veya > 3 cm, kafa tabanı dışı, beyin invazyonu yok, Ki-67 < %5, çap \geq 3.6 cm
		veya > 3 cm, kafa tabanı dışı, beyin invazyonu yok, Ki-67 \geq %5
Orta risk Olfaktor oluk Planum sfenoidale Tentoryal (lat/paramedian) Parasagittal İntraventriküler Serebellopontin açığı Falsin ligaman Posterior/lat foramen magnum Parasigmoid paratransvers sinüs	Parasagittal- orta hat	\geq 2- \leq 3 cm, subtotal eksize
		veya > 3 cm, kafa tabanı, total eksize
Yüksek risk Klinoid Kavemöz sinüs Tuberkulum sella Tentoryal (medial/incisural) Ventral petroz Petroklival Anterior/anterolat foramen magnum Optik sinir kılıfı	Kafa tabanı	> 3 cm, kafa tabanı dışı, beyin invazyonu var
		veya > 3 cm, kafa tabanı, subtotal eksize

Büyük çaplı ve kritik yerleşimli olgularda fraksiyon sayısı arttıkça yan etkilerin azaldığı, görme yan etkileri için SRS yapılması ve RT öncesi KPS düşüklüğünün kötü prognostik faktörler olduğu bildirilmiştir^{24,25}. Han ve ark. tümör volümü > 10 cc olan 70 olguda ortanca 12 Gy/1 fx (8-14 Gy/1 fx) SRS veya 18 Gy/3 fx (10-19.5 Gy/2-4 fx) SRT kullanmış olup ortanca tümör volümü sırasıyla 15 cc (10-48) ve 21 cc (10-54) bulunmuştur²⁵. Bu çalışmada SRS ve SRT açısından 5 yıl LK açısından fark yokken (%92,9 vs %88,1), semptomatik komplikasyon SRS uygulananlarda daha fazla görülmüştür (%33,3 vs %7,1).

Proliferasyon indeksi olan Ki-67, özellikle postoperatif RT kararı açısından anlamlı olup eşik değer farklı çalışmalarda \geq %4-13 arasında bildirilmektedir (22, 26, 27). Liu ve ark.nın 43 çalışma ve GI-III 5012 olguyu içeren metaanalizinde GSK ve LK açısından Ki-67 eşik değeri \geq %4 olarak bildirmiştir²⁷. Mirian ve ark. 159 olgulu çalışmalarda, Ki-67 değerinde her %1 artışın nüks için anlamlı olduğunu, nüks zamanının Ki-67 < %4 olanlarda 4,8 yıl iken, \geq %4 olanlarda 0,6-0,75 yıl olduğunu bildirmektedir²⁸.

Meningiomaların çoğu soliter lezyon şeklinde var olup, senkron veya metakron en az 2 ayrı lezyon varlığı multipl meningioma olarak tanımlanır ve %1-10 oranında görülür^{21,29}. Sporadik (%80), radyasyon kaynaklı (%20) veya familial (%1) olabilir ve familial olanlar nörofibromatozis tip 2 (NF2) ile ilişkilidir²¹. Tedavi kararında, semptomatik olup olmadığı, semptomatik ise hangi lezyondan kaynaklandığı, tedavinin gerekli olup olmadığı, hangi tedavinin seçileceği, tedaviye ne zaman başlanması gerektiği ve tesadüfen bulunanlarda nasıl bir yol izleneceği rol oynar. Huang ve ark. multipl meningiomalı olgularda cerrahi veya izlem ile soliter olgulara kıyasla 2 kat fazla ve %28 oranında nüks bildirmektedir³⁰. Tsermoulas ve ark., multipl meningiomalı 133 olguda 448 lezyonu değerlendirmiştir²¹. Ortanca yaş 58 (18-91), kadın/erkek oranı 3,5/1 olup %88'i senkron gelişmiştir. Olgular; çapa göre küçük (\leq 2 cm, %67), orta (2- \leq 4 cm, %22), büyük (> 4 cm, %11), yerleşime göre konveksite (%39), orta hat (%35), kafa tabanı (%26) olarak kategorize edilmiştir. Opere edilenlerde GI %78, GII %18 ve GIII %4 oranında bulunmuştur. Yedi yıllık izlem sonuçlarına göre cerrahi ve/veya RT ile tedavi edilenlerde salvaj tedavi gereksinimini %13 iken izlenenlerde % 0 bildirilmektedir. Bu çalışma sonuçlarına göre olguların %50'si asemptomatik, 2/3'ü tedavi gerektirmekte, 1/3'ü aktif tedavi almış olup asemptomatik ve stabil olgularda izlem, semptomatik ve büyüyen olgularda tedavi önerilmektedir. Multipl meningiomalı olguların daha fazla yüksek grada sahip olması, radyasyon kaynaklı olması ve tümör yükü

Meningiomada Stereotaktik Radyoterapi

fazlalığı nedeniyle erken adjuvan SRT'nin faydalı olabileceği vurgulanmaktadır.

Çalışmamızda, ortanca yaş 56 olup multipl lezyon 7 olguda (%27) gözlemlendi. Literatüre kıyasla daha yüksek oranda multipl meningeoma görülmesinin, sadece cerrahi yapılan veya izlenen olguların dahil edilmemesinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Aynı dönem içinde birimizde tedavi almış toplam 45 olgu dikkate alındığında ise multipl meningeom oranı %15 bulunmuştur. Yerleşim; %35 düşük risk, %32 orta risk ve %32 yüksek risk olarak sıralanıyordu. En büyük tedavi volümü 63,99 cc olup izlem süresi içinde geç yan etki ve yeni nörolojik defisit görülmedi. LK %88, 2 yıl GSK %96,2 bulundu. Tek değişkenli analizde GSK için KPS ≥ 80 ve soliter lezyon varlığı anlamlı bulundu.

CK-M6 cihazı ve yeni optimizasyon teknikleri ile planlama süresi ve tedavi süresi kısaltılmış olup hasta uyumu artmıştır. Ayrıca MU sayısı ve vücut dozu azaltılarak ikincil kanser riski azaltılmıştır. Olgularımızda %88 LK elde edilmiş olup CK-M6 bazlı SRT etkin, güvenli ve konforlu bulunmuştur

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 10.10.2023
Karar No: 2023-19/2

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: S.S.; Veri toplama ve işleme: A.D., S.S., A.K., S.Y.; Analiz ve verilerin yorumlanması: S.S.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: S.S., A.K.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu makale için finansal destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

- Ostrom QT, Price M, Neff C, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2015-2019. *Neuro-Oncology*, 2022, 24 (S5): v1-v95.
- Goldbrunner R, Stavrinos P, Jenkinson MD, et al. EANO guideline on the diagnosis and management of meningiomas. *Neuro-Oncology*, 2021, 23 (11): 1821-1834.
- Fatima N, Meola A, Pollom EL, et al. Stereotactic radiosurgery versus stereotactic radiotherapy in the management of intracranial meningiomas: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Focus*, 2019, 46(6): E2.
- Buatti JS, Buatti JM, Yaddanapudi S, et al. Stereotactic radiotherapy of appropriately selected meningiomas and metastatic brain tumor beds with gamma knife icon versus volumetric modulated arc therapy. *J Appl Clin Med Phys*, 2020, 21 (12): 246-252.
- Alfredo C, Carolin S, Guliz A, et al. Normofractionated stereotactic radiotherapy versus CyberKnife-based hypofractionation in skull base meningioma. A German and Italian pooled cohort analysis. *Radiation Oncology*, 2019, 14 (1): 201.
- Manabe Y, Murai T, Ogino H, et al. CyberKnife stereotactic radiosurgery and hypofractionated stereotactic radiotherapy as first-line treatments for imaging-diagnosed intracranial meningiomas. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2017, 57 (12): 627-633
- Schuler E, Lo A, Chuang CF, et al. Clinical impact of the VOLO optimizer on treatment plan quality and clinical treatment efficacy for CyberKnife. *J App Clin Med Phys*, 2020, 21 (5): 38-47.
- Shaw E, Scott C, Souhami L, et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 47 (2): 291-8.
- Benedict SH, Yenice KM, Followill D, et al. Report no. 101- Stereotactic body radiation therapy: The report of AAPM Task Group 101, Medical Physics, 2010, 37, 4078-4101.
- Dieterich S, Cavedon C, Chuang CF, et al. Report No. 135 – report of AAPM TG 135: Quality assurance for robotic radiosurgery. *Medical Physics*, 2011, 38, 2914-2936.
- Wujanto C, Chan TY, Soon YY, Vellayappan B. Should adjuvant radiotherapy be used in atypical meningioma (WHO grade 2) following gross total resection? A systematic review and Meta-analysis. *Acta Oncol*, 2022, 61 (9): 1075-1083.
- Jenkinson MD, Javadpour M, Haylock BJ, et al. The ROAM/EORTC-1308 trial: radiation versus observation following surgical resection of atypical meningioma: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, 2015, 16: 519.
- Rydzewski NR, Lesniak MS, Chandler JP, et al. Gross total resection and adjuvant radiotherapy most significant predictors of improved survival in patients with atypical meningioma. *Cancer*, 2018, 124 (4): 734-42.
- Patibandla MR, Lee CC, Tata A, et al. Stereotactic radiosurgery for WHO grade I posterior fossa meningiomas: long-term outcomes with volumetric evaluation. *J Neurosurg*, 2018, 129 (5): 1249-1259.
- Wegner RE, Hasan S, Abel S, et al. Linear accelerator-based stereotactic radiotherapy for low-grade meningiomas: improved local control with hypofractionation. *J Cent Nerv Syst Dis*, 2019, 11: 1179573519843880.
- Milano MT, Sharma M, Soltys SG, et al. Radiation-induced edema after single-fraction or multifraction stereotactic radiosurgery for meningioma: a critical review. *Int J radiat Oncol, Biol, Phys*, 2018, 101(2): 344-357.
- Hong S, Sato K, Kagawa K, Ichi S. The long-term outcome of CyberKnife-based stereotactic radiotherapy for central skull base meningiomas: a single-center experience. *Neurosurg Rev*, 2021, 44 (6): 3519-2526.
- Lee SH, Sade B. In: Meningiomas, In: Lee J, editor, London, Springer, 2009, p:217-21.
- Sughrue ME, Kane AJ, Shangari G, et al. The relevance of Simpson Grade I and II resection in modern neurosurgical treatment of World Health Organization Grade I meningiomas. *J Neurosurg*, 2010, 113 (5): 1029-35.
- Sun SQ, Cai CC, Murphy RKJ, et al. Radiation therapy for residual or recurrent atypical meningioma: the effects of modality, timing, and tumor pathology on long-term outcomes. *Neurosurgery*, 2016, 79 (1): 23-32.
- Tsermoulas G, Turel MK, Wilcox JT, et al. Management of multiple meningiomas. *J Neurosurg*, 2018, 128 (5): 1403-1409.
- Chang WI, Kim IH, Choi SH, et al. Risk stratification to define the role of radiotherapy for benign and atypical meningioma: A recursive partitioning analysis. *Neurosurg*, 2022, 90 (5): 619-626.
- Schmutzer M, Skrap B, Thorsteinsdottir J, et al. Meningioma involving the superior sagittal sinus: long-term outcome after robotic radiosurgery in primary and recurrent situation. *Front Oncol*, 2023, 13: 1206059.
- Asuzu DT, Bunevicius A, Anand RK, et al. Clinical and radiologic outcomes after stereotactic radiosurgery for

- meningiomas in direct contact with the optic apparatus: an international multicenter study. *J Neurosurg*, 2021, 136 (4): 1070-1076.
25. Han MS, Jang WY, Moon KS, et al. Is fractionated Gamma Knife radiosurgery a safe and effective treatment approach for large-volume (>10 cm³) intracranial meningiomas?. *World Neurosurg*, 2016, 99: 477-483.
 26. Choi Y, Lim DH, Yu JI, et al. Prognostic value of Ki-67 labeling index and postoperative radiotherapy in WHO grade II meningioma. *Am J Clin Oncol*, 2018, 41 (1): 18-23.
 27. Liu N, Song SY, Jiang JB, et al. The prognostic role of Ki-67/MIB-1 in meningiomas: a systematic review with meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99 (9): e18644.
 28. Mirian C, Skyrman S, Bartek J, Jr, et al. The Ki-67 proliferation index as a marker of time to recurrence in intracranial meningioma. *Neurosurgery*, 2020, 87 (6): 1289-1298.
 29. Fahlström A, Dwivedi S, Drummond K. Multiple meningiomas: epidemiology, management, and outcomes. *Neurooncol Adv*, 2023, 5 (Suppl 1): i35-i48.
 30. Huang H, Buhl R, Hugo HH, Mehdorn HM. Clinical and histological features of multiple meningiomas compared with solitary meningiomas. *Neurol Res*, 2005, 27 (3): 324-32