

# Kavernom Tedavisinde Stereotaktik Radyoterapi

## Stereotactic Radiotherapy in the Treatment of Cavernoma

Şule KARABULUT GÜL,<sup>a</sup>  
Alpaslan MAYADAĞLI,<sup>a</sup>  
Naciye ÖZŞEKER,<sup>a</sup>  
Mihriban KOÇAK,<sup>a</sup>  
Ahmet Fatih ORUÇ,<sup>a</sup>  
Duygu GEDİK,<sup>a</sup>  
Hakan Levent GÜL,<sup>b</sup>  
Atınç AKSU,<sup>a</sup>  
Kemal EKİCİ<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Radyasyon Onkolojisi Kliniği,  
<sup>b</sup>Nöroloji Kliniği,  
Dr. Lütfi Kırdar Kartal  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 17.01.2013  
Kabul Tarihi/Accepted: 09.01.2014

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Şule KARABULUT GÜL  
Dr. Lütfi Kırdar Kartal  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Radyasyon Onkolojisi Kliniği,  
İstanbul,  
TÜRKİYE/TURKEY  
sulogul2003@yahoo.com

**ÖZET Amaç:** Kavernomlar santral sinir sisteminin vasküler malformasyonlarıdır. Serebral malformasyonların %4-10'unu oluşturmaktadır. Kavernomların yaklaşık %80'ini supratentoriyal yerleşimlidir. Tedavide öncelik cerrahi olmakla birlikte yüksek riskli hastalarda stereotaktik radyoterapi uygulanmaktadır. Biz burada stereotaktik radyoterapi (SRT) uyguladığımız 11 kavernom olgusunun tedavi sonuçlarını sunduk. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmamızda kliniğimize baş ağrısı ve diğer nörolojik bulgular ile başvuran ve stereotaktik radyoterapi uyguladığımız 11 kavernomlu olgu incelenmiştir. Lezyonlar 10 olguda lobar yerleşimli olup, 1 olguda pons yerleşimlidir. Lezyon boyutu ortalama olarak  $1,5 \pm 0,36$  ( $\pm$ SD) (minimum: 0,7, maksimum: 1,8) santimetredir. Olguların medyan yaşı 44 olup (minimum: 31, maksimum: 71), 8'i kadındı. Olgulara 1-3 fraksiyonda ortalama  $17 \pm 4,13$  Gy dozda stereotaktik radyoterapi uygulandı. Ortalama takip süresi  $29 \pm 2,04$  aydır (minimum: 28, maksimum: 35). **Bulgular:** Takiplerde 7 olguda semptomlarda tama yakın regresyon elde edilmiştir. Dört olgu tedaviye radyolojik olarak tam cevap vermiş, 7 olguda lezyon stasyonier olarak kalmıştır. Tedavi komplikasyonu olarak 1 hastada kanama, 1 hastada nekroz gelişmiştir. **Sonuç:** SRT'nin kavernom tedavisindeki yeri tam olarak tanımlanmamıştır ve cerrahi ilk düşünülecek tedavi yöntemidir. Ancak cerrahi tedavi için lokalizasyonu yüksek risk taşıyan lezyonlarda ve semptomatik seçilmiş hastalarda cyberknife stereotaktik radyoterapi tedavisi bir seçenek olarak düşünülebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Santral sinir sistemi vasküler malformasyonları; radyocerrahi; tedavi

**ABSTRACT Objective:** Cavernomas are vascular malformations of the central nervous system. They constitute 4-10% of all cerebral malformations. Eighty percent of cavernomas are located supratentorially. Surgery is the first treatment option, but stereotactic radiosurgery has been used in patients with high risk. Herein we reported the results of 11 cavernoma patients treated with stereotactic radiotherapy (SRT). **Material and Methods:** Eleven cavernoma patients admitted to our clinic with headache and neurological symptoms and treated with stereotactic radiotherapy were analyzed. Lesions were located in pons in 1 patient and were lobar in 10 patients. The median size of the lesions was 1.5 cm. The median age of the patients was 44 (minimum: 31, maximum: 71) years, 8 of them were females. Patients were treated with a median dose of  $17 \pm 4.13$  ( $\pm$ SD) Gy, in 1-3 fractions. The median follow up period was 29 months (minimum: 28, maximum: 35). **Results:** During follow up period, 7 patients almost complete regression of their symptoms. Four patients had complete radiological response, and the lesions stayed stationary in 7 patients. As a treatment complication, 1 patient had bleeding and 1 developed necrosis. **Conclusion:** SRT is not well defined in the treatment of cavernomas, and surgery is the first treatment option. However, in lesions that have a high risk for surgery and in selected symptomatic patients, cyberknife treatment can be kept in mind as an option.

**Key Words:** Central nervous system vascular malformations; radiosurgery; therapy

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2014;34(1):29-32

**K**avernomlar santral sinir sisteminin nadir görülen malformasyonlarıdır. Çoğunlukla intraserebral yerleşimlidirler. Yerleşim yeri olarak %80'i supratentoriyal, %15'i infratentoriyal, %5'i spinal

yerleşimlidir. Lezyonların %40'ı asemptomatiktir.<sup>1</sup> Semptomatik olanlar da baş ağrısı, epilepsi, fokal nörolojik bulgular, intraserebral ve subaraknoid kanamalara yol açabilmektedirler.<sup>2</sup> Familial olgular otozomal dominant geçmektedir.<sup>1</sup> Genellikle 3 ve 4. dekatta sık görülürler. Manyetik rezonans görüntüleme de T1 ve T2 ağırlıklı kesitlerde karakteristik olarak merkezde methemoglobin bağlı yüksek sinyalli bir alan ve çevresinde kalsifikasyon ve fibroze bağlı düşük sinyalli alanlar gözlenir. T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintens "popcorn" benzeri bir görüntüye hemosiderine bağlı çevresel düşük yoğunluklu görüntüler eşlik edebilir.

Kavernomların tedavisinde cerrahi birinci seçenektir. Stereotaktik radyoterapi (SRT); orbital, kavernoöz sinüs ve beyin sapı gibi yüksek riskli lokalizasyonlarda alternatif tedavi olabilir.

Biz bu çalışmamızda 11 kavernomlu olguda uyguladığımız SRT tedavisinin sonuçlarını paylaştık.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Kliniğimize kavernom tanısı ile başvuran 11 olgunun 8 (%72,7)'i erkek, 3 (%27,3)'ü kadındı. Median yaş 44'tür (minimum: 31, maksimum: 71). Başvuru anında 2 (%18,2) hastada motor defisit ve 7 (%63,6) hastada baş ağrısı vardı. Bir (%9,1) hastada nöbet geçirme öyküsü mevcuttu. Lezyonların yerleşimi Tablo 1'de gösterilmiştir. Lezyon boyutları 0,7 ile 1,8 santimetre arasında değişmekte olup, ortalama  $1,5 \pm 0,36$  santimetredir. Veriler "SPSS 13 for Windows" programı kullanılarak değerlendirilmiş ve tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma (minimum- maksimum) olarak verilmiştir.

Hastalar cyberknife Robotik radyocerrahi cihazı ile tedavi edildi. Termoplastik baş maskesi (CIVCOR, Orange City, Iowa, ABD) ile hastalar sabitlendi. Total kranyumu içerecek şekilde 1,25 mm kesit aralıkları bilgisayarlı tomografi (BT) ile çekim yapıldı. Hedef volumü iyi belirlemek için manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve BT görüntüleri üst üste çakıştırılarak füzyon yapıldı. Tümör hacmi (GTV) T2 ağırlıklı MR görüntüleri kullanılarak belirlendi. Planlanan hedef volüm (PTV)=GTV olarak verildi, herhangi bir emniyet

**TABLO 1:** Lezyonların yerleşim yerleri.

Yerleşim yeri	Sayı (n)	Yüzde (%)
Temporal	2	18,2
Frontal	2	18,2
Parietal	2	18,2
Serebellar	2	18,2
Oksipital	1	9,1
Talamus	1	9,1
Pons	1	9,1

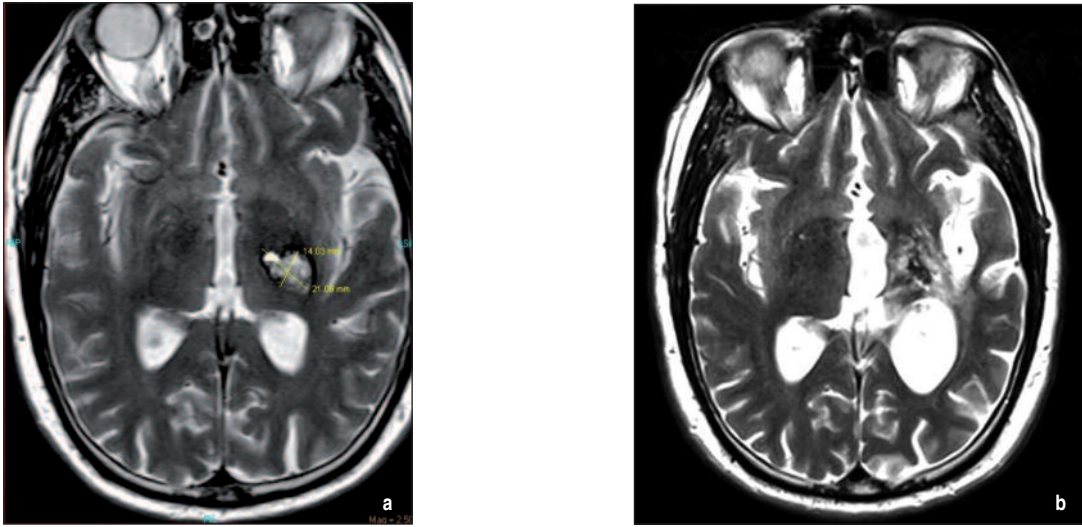
marjini kullanılmadı. Cyber-knife Multiplan sistemi ile konformalite, homojenite indeksleri 1,5 altında olacak şekilde tedavi planı yapıldı. Volumün %99'unu saracak izodoz hattı, %75'in üzerinde olacak şekilde seçilerek doz verildi. Tedavi esnasında tümör yerleşimini saptamak için X-ray kameralarla gerçek zamanlı görüntüler elde edildi. Hastalara 1 ile 3 fraksiyonda ortalama  $80 \pm 6,48$  (aralık: 78-89) izodoz yüzdesi kullanılarak, 800 cGy ile 21 Gy arasında ortalama  $17 \pm 4,13$  doz uygulandı.

## BULGULAR

Tedavi sonrasında 7 (%63,6) hastada semptomatik tam cevap alınmış, 1 (%9,1) hastada nöbet sıklığı azalmış, 3 hastada cevap alınamamıştır (%27,3). Tedaviye radyolojik cevap 4 (%36,4) hastada alınmış (Resim 1), 7 (%63,6) hastada kitle boyutlarında gerileme olmamıştır. Tedaviden ortalama 16,5 ay sonra 1 hastada kanama, 1 hastada nekroz gelişmiştir. Takip süresi 28 ile 35 ay arasında olup, ortalama 29 aydır.

## TARTIŞMA

Kavernomlar santral sinir sisteminin nadir görülen (%4-10) vasküler malformasyonlarıdır ve intraventriküler yerleşimleri oldukça nadirdir.<sup>2</sup> Kavernomların %80'i supratentoriyal, %15'i infratentoriyal, %5'i spinal yerleşimlidir. Supratentoriyal yerleşimlilerin %26'sı frontal, %21'i pariyetal, %15'i temporal, %9,5'i oksipital, %4,5'i bazal ganglion, %2,5'i lateral ventrikül, %1,5'i talamus yerleşimlidir. Posterior fossada %6'sı pons, %4'ü serebellum, %3'ü mesensefalon, %2'si medulla oblangatada yerleşim göstermektedir.<sup>1</sup> Çalışmamızda



RESİM 1: Tedaviye yanıtın radyolojik değerlendirilmesi (a) tedavi öncesi, (b) tedavi sonrası.

da lezyonların %72,7'si supratentoriyal, %27,3'ü infratentoriyal yerleşimli olup, çalışmalarla uyumludur. Daha çok 3 ile 4 dekatlar arası gözlenen kavernomlar, %20 kadar çocukluk çağında görülebildiği gibi, neonatal dönemde de gözlenebilir.<sup>3-5</sup> Olgularımızın medyan yaşı 44 yılıdır.

Kavernomların %40'ı asemptomatiktir. Sempptomatik olanlar genellikle epileptik nöbet, akut gelişen baş ağrısı, subaraknoid ve intraserebral kanama ve kitle etkisine sekonder gelişen bulgularla kliniğe başvururken, nadiren intrasellar yerleşimli olgularda pituitier yetmezlik bulguları da gözlenebilir.<sup>6,7</sup> Bizim olgularımızda baş ağrısı (%63,6) en çok görülen semptomdu. SRT sonrası 7 baş ağrılı hastanın 5 (%71,4)'inde baş ağrısı şikâyeti düzeldi, 2 (%28,6)'sinde ise ağrı sıklık ve şiddetinde azalma saptandı.

Kavernomlar genelde 1-5 cm (ortalama 3 cm) boyutlarında gözlenir.<sup>8</sup> Çalışmaya dahil ettiğimiz olgularda ortalama kavernom boyutu 1,5 cm idi. MRG yöntemi kavernomları göstermede patognomiktir. MRG'de T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde karakteristik olarak merkezde methemoglobine bağlı yüksek sinyalli bir alan ve çevresinde kalsifikasyon ve fibrozise bağlı düşük sinyalli alanlar gözlenir. T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintens "popcorn" benzeri bir görüntüye hemosiderine bağlı çevresel düşük yoğunluklu görüntüler eşlik edebilir.<sup>9</sup> Olgu-

larımızın tanısında da takibinde de MRG kullanılmıştır.

Beyin kavernöz malformasyonu olan hastalarda cerrahi ilk seçenektir. 1980 yılının ortalarından beri malformasyonların doğal seyri daha iyi anlaşılmaya başlanmış, ve cerrahi rezeksiyon deneyimleri ile birlikte daha iyi dokümanite edilmiştir.<sup>6,10,11</sup>

Kavernomlarda stereotaktik radyocerrahinin sonuçları tartışılmalıdır. Bazı yayınlarda kanamayı azalttığı, bazı yayınlarda ise diensefalon, beyin sapsı gibi derin yerleşimli kavernomlarda kanamanın azalmadığı gibi, radyonekroza bağlı kanama ve sekellerde artma olduğu bildirilmiştir. Buna benzer başka bir seride 4 yılda, olguların %1,1'inde kanama azalmış, %26 hastada tedavi sonrası nörolojik defisit artmış, %4'ünde ise komplikasyon gelişmiş ve tedavi dozunun 15 Gy'i geçmemesi önerilmiştir.<sup>1,12-15</sup> Çalışmamızda; 1 hastada kanama, 1 hastada radyonekroz gelişmiştir. Sağ frontal kanama geçirmiş olan hastanın kanaması bası etkisi yapmadığından ve Glaskow koma skalası yüksek olduğundan cerrahi düşünülmemiş, semptomatik tedavi ile sekelsiz düzelmiştir. Radyonekroz gelişmiş olan hastada motor defisit gelişmemiştir, sağ hemihipostezisi olan hastanın takipleri devam etmektedir.

Karlsson'ın meta-analizinde tedavide kullanılmış olan doz 10-25 Gy aralığındadır. Kliniğimizde

de mevcut çalışmalarla uyumlu olarak ortalama  $17\pm 4,13$  Gy SRT uygulanmıştır.

Cerrahinin yüksek riskli görüldüğü durumlarda stereotaktik radyocerrahinin kullanıldığı çeşitli olgular rapor edilmiştir.<sup>16-21</sup> Radyocerrahinin oluşturduğu yanıtın mekanizması; endotelial hücre proliferasyonu, damar duvar hyalinizasyonu ve incelmeleri, ve 2 ila 3 yıl süren lümen kapanmasını içeren kronik inflamatuvar süreçtir.<sup>20</sup> Orbital, kavernöz sinüs ve beyin sapı gibi yüksek riskli lokalizasyonlarda uygulandığında, SRT'nin bu lezyonlardaki kanama riskini yıllık %4,5-17,3 arasında azalttığı bildirilmiştir. Ancak kanama riskindeki bu azalmaya karşın kalıcı nörolojik defisit insidansı %16, mortalite riski %3 artmaktadır.<sup>12,16</sup> Lunsford ve ark. rezeksiyon riski yüksek olan 103 hastada SRT uygulamışlar, 2 yıllık takiplerinde kanama riskini azalttığını saptamışlardır.<sup>18</sup> Hsu ve ark. 14 hastadan 13'ünde nöbet sıklığında azalma saptamıştır.<sup>14</sup> An-

cak Shih ve Pan 30 hastalık çalışmalarında, cerrahi, nöbet sıklığını azaltmada SRT'ye göre daha başarılı bulmuşlardır.<sup>20</sup> Karlsson ve ark. kavernomlarda SRT'nin kanamaya karşı korumadaki etkinliğinin, radyasyona bağlı beyin hasarı ile kıyaslandığında yeterli olmadığını bildirmişlerdir.<sup>21</sup>

Bizim çalışmamızda da 11 hastanın 7'sinde semptomatik olumlu sonuçlar alınmıştır. Komplike olarak 1 hastada kanama ve 1 hastada radyasyon nekrozu gelişmiş olup, hastaların takipleri devam etmektedir. Kavernom tedavisinde ilk tedavi seçeneği cerrahidir. Bununla birlikte cerrahi rezeksiyon için yüksek riskli kavernöz malformasyonlarda, alternatif tedavi stratejileri aranır. Özellikle kanama riski fazla olduğunda radyocerrahi potansiyel bir alternatif olarak düşünülebilir. Ancak radyocerrahinin etkinliğinin belirlenmesi için daha geniş katımlı, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

- Hacıyakupoğlu E, Yılmaz DM, Diril S, Hacıyakupoğlu S. Cavernous malformation. Archives Medical Review Journal 2011;20(2):107-17.
- Coşar M, İplikçioğlu AC, Gökdoğan CA, Dinç C, Ceylan D. [Intraventricular cavernoma: Case report]. Türk Nöroşirürji Dergisi 2004;14(2):106-110.
- Hashimoto H, Sakaki T, Ishida Y, Shimokawara T. Fetal cavernous angioma--case report. Neurol Med Chir (Tokyo) 1997;37(4):346-9.
- Iwasa H, Indei I, Sato F. Intraventricular cavernous hemangioma. Case report. J Neurosurg 1983;59(1):153-7.
- Reyns N, Assaker R, Louis E, Lejeune JP. Intraventricular cavernomas: three cases and review of the literature. Neurosurgery 1999;44(3):648-54;discussion 654-5.
- Buonaguidi R, Canapicci R, Mimassi N, Ferdeghini M. Intraseptal cavernous hemangioma. Neurosurgery 1984;14(6):732-4.
- Voigt K, Yaşargil MG. Cerebral cavernous haemangiomas or cavernomas. Incidence, pathology, localization, diagnosis, clinical features and treatment. Review of the literature and report of an unusual case. Neurochirurgia (Stuttgart) 1976;19(2):59-68.
- Tatagiba M, Schönmayr R, Samii M. Intraventricular cavernous angioma. A survey. Acta Neurochir (Wien) 1991;110(3-4):140-5.
- Katayama Y, Tsubokawa T, Maeda T, Yamamoto T. Surgical management of cavernous malformations of the third ventricle. J Neurosurg 1994;80(1):64-72.
- Fagundes-Pereyra WJ, Marques JA, Sousa LD, Carvalho GT, Sousa AA. [Cavernoma of the lateral ventricle: case report]. Arq Neuropsiquiatr 2000;58(3B):958-64.
- Karlsson B, Tsai YT. Radiosurgery for cavernomas-A meta-analysis. Pan Arab Journal of Neurosurgery 2009;13(2):36-42.
- Amin-Hanjani S, Ogilvy CS, Candia GJ, Lyons S, Chapman PH. Stereotactic radiosurgery for cavernous malformations: Kjellberg's experience with proton beam therapy in 98 cases at the Harvard Cyclotron. Neurosurgery 1998;42(6):1229-36; discussion 1236-8.
- Chang SD, Levy RP, Adler JR Jr, Martin DP, Krakovitz PR, Steinberg GK. Stereotactic radiosurgery of angiographically occult vascular malformations: 14-year experience. Neurosurgery 1998;43(2):213-20; discussion 220-1.
- Hsu PW, Chang CN, Tseng CK, Wei KC, Wang CC, Chuang CC, et al. Treatment of epileptogenic cavernomas: surgery versus radiosurgery. Cerebrovasc Dis 2007;24(1):116-20; discussion 121.
- Huang YC, Tseng CK, Chang CN, Wei KC, Liao CC, Hsu PW. LINAC radiosurgery for intracranial cavernous malformation: 10-year experience. Clin Neurol Neurosurg 2006;108(8):750-6.
- Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC, Kestle JR. Reduction of hemorrhage risk after stereotactic radiosurgery for cavernous malformations. J Neurosurg 1995;83(5):825-31.
- Liu KD, Chung WY, Wu HM, Shiau CY, Wang LW, Guo WY, et al. Gamma knife surgery for cavernous hemangiomas: an analysis of 125 patients. J Neurosurg 2005;102 Suppl:81-6.
- Lunsford LD, Khan AA, Niranjana A, Kano H, Flickinger JC, Kondziolka D. Stereotactic radiosurgery for symptomatic solitary cerebral cavernous malformations considered high risk for resection. J Neurosurg 2010;113(1):23-9.
- Yomo S, Hayashi M. [Stereotactic radiosurgery for intracranial cavernous malformations]. Brain Nerve 2011;63(1):41-9.
- Shih YH, Pan DH. Management of supratentorial cavernous malformations: craniotomy versus gammaknife radiosurgery. Clin Neurol Neurosurg 2005;107(2):108-12.
- Karlsson B, Kihlström L, Lindquist C, Ericson K, Steiner L. Radiosurgery for cavernous malformations. J Neurosurg 1998;88(2):293-7.