

# Meningiomlarda Radyoterapi: Nüks ve Malign Olguların Retrospektif Analizi

## RADIOTHERAPY IN MENINGIOMA: RETROSPECTIVE ANALYSIS OF RECURRENT AND MALIGNANT CASES

H.Cüneyt ULUTİN\*, Metin GÜDEN\*, Yücel PAK\*\*

\* Yrd.Doç.Dr., GATA Radyasyon Onkolojisi AD,

\*\* Prof.Dr., GATA Radyasyon Onkolojisi AD, Başk., ANKARA

### Özet

**Amaç:** Malign ve nüks meningiomlarda radyoterapi sonuçlarını ve yan etkilerini değerlendirmek

**Çalışmanın yapıldığı yer:** GATA Radyasyon Onkolojisi AD- Ankara

**Materyal-Metod:** Bu çalışma bölümümüzde 1980-1999 yılları arasında meningiom tanısıyla eksternal radyoterapi uygulanmış 37 hasta üzerinde retrospektif olarak yapılmıştır. Opere olmayan bir hasta dışında bütün hastalara cerrahi sonrasında Co-60 cihazıyla lokal alandan kraniuma eksternal radyoterapi uygulanmıştır. Toplam 48 ile 66 Gy arasındaki (medyan 56 Gy) dozlar günlük 2 Gy'lik fraksiyon dozlarıyla verilmiştir. Tedaviye bağlı erken ve geç yan etkiler Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)/ European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) morbidite skalasına göre değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Onüç kadın, yirmidört erkek toplam 37 hastanın ortalama takip süresi 7 yıl (3-18 yıl arası) olarak bulunmuştur. Medyan yaş 57 olarak tespit edilmiştir (23-68 yaş). Sadece radyoterapi uygulanan bir hastada, nüks nedeniyle ikinci kez opere edilip radyoterapi uygulanan üç hastada ve malign histoloji nedeniyle radyoterapi uygulanan üç hastada nüks izlenmiştir. Tedaviyle (radyoterapi) nüks arası geçen ortalama süre 3.8 yıl olarak bulunmuştur. Toplam lokal kontrol oranı % 81 olarak hesaplanmıştır. 5-yıllık ve 10-yıllık sağ kalım oranları ise sırasıyla % 82 ve % 70 olarak bulunmuştur. Alopesi tüm hastalarda izlenmiştir. Hiç bir hastada kranial sinir nöropatisi izlenmezken, bir hastada gelişen nüks sonrası yapılan ikinci ışınlama sonrası fokal glial nekroz saptanmıştır.

**Sonuç:** Sonuç olarak, konvansiyonel radyoterapi meningiomlarda postoperatif olarak emniyetle ve başarı ile uygulanabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Meningiom, Malign, Nüks, Radyoterapi

T Klin Tıp Bilimleri 2002, 22:109-112

### Summary

**Purpose:** To evaluate the efficacy and morbidity of radiotherapy in malignant or recurrent meningioma

**Institution:** GATA Department of Radiation Oncology- Ankara

**Materials and Methods:** This study was performed on 37 patients who had radiotherapy for meningioma between 1980 to 1999. Except one inoperable patient, all patients received postoperative cranial local field external radiotherapy with Co-60 device. Total of 48 to 66 Gy (median 56 Gy) radiotherapy doses were given with 2 Gy fraction dose. Early and late morbidities related to treatment were evaluated according to EORTC/RTOG morbidity scale.

**Results:** Twenty-four male and thirteen female patients, total of 37 followed-up 7 years (ranged 3 to 18 years. Median age was 57 years (23 to 68 years). Recurrence was observed in one patient treated with only radiotherapy, in three patients re-operated for recurrence, and in three patients who had malign histopathologic features. Time to recurrence after treatment (radiotherapy) was 3.8 years. Total local control rate was 81%. 5- year and 10-year survival rates were 82% and 70%, respectively. Alopecia was observed in all patients. Although no cranial nerve pathology was observed, one patient who was re-irradiated for recurrence had focal glial necrosis.

**Conclusion:** As a result, conventional radiotherapy can be successfully and safely applied for meningioma postoperatively.

**Key Words:** Meningioma, Malignant, Recurrence, Radiotherapy

T Klin J Med Sci 2002, 22:109-112

Meningiomlar tüm intrakranial neoplazmlar içinde %15-20 oranında izlenirler (1,2). Spinal kanaldan kaynaklanan tümörlerin ise %12'sini oluştururlar (3). Büyük çoğunluğu benign yapıda olup yavaş büyüme eğilimindedirler (4,5). Ancak anaplastik karakterdeki tümörlere transformasyon %8 oranında izlenir (6). Patolojik olarak hücre sayısındaki yoğunluk, nekroz, mitoz

ve çekirdek pleomorfizmi malign potansiyele işaret eder (7). Semptomların hızlı ortaya çıkışı, tam çıkarılmış tümörde kısa sürede izlenen nüks, ekstrakranial metastaz, serebrospinal sıvıya meningiom hücrelerinin yayılması klinik olarak malign seyri gösterir (8).

Geleneksel olarak meningiomlarda primer tedavi modalitesi cerrahidir (9). Cerrahinin şekli nüks riskini ve

adjuvant tedavi gerekliliğini gösterir (10). Bu yazıda adjuvant ya da primer tedavi olarak radyoterapi uyguladığımız olgular gözden geçirilecektir.

### Gereç ve Yöntem

Bu çalışma bölümümüzde 1980-1999 yılları arasında meningiom tanısıyla eksternal radyoterapi uygulanmış 37 hasta üzerinde retrospektif olarak yapılmıştır. Operasyon ile tam çıkarılmayan, operasyon sonrası nüks eden, ya da malign histopatolojiye sahip hastalara radyoterapi bu bölümde meningiomlarda standart olarak uygulanmaktaydı. Opere olmayan bir hasta dışında bütün hastalara cerrahi sonrasında Co-60 cihazıyla lokal alandan (leziona 3 cm marjın bırakarak) kraniuma eksternal radyoterapi uygulanmıştır. Toplam 48 ile 66 Gy arasındaki (medyan 56 Gy) dozlar günlük 2 Gy'lik fraksiyon dozlarıyla verilmiştir. Tedaviye bağlı erken ve geç yan etkiler Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)/ European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) morbidite skalasına (11) göre değerlendirilmiştir. Sağ kalım oranları "Kaplan-Meier" metodu ile, istatistiki karşılaştırmalar "log-rank ve Cox hazard" testleri ile yapılmıştır. Tedavi bitiminden sonra hastalar ilk iki yıl üç ayda bir, ikinci ve beşinci yıllar arasında altı ayda bir ve beşinci yıldan sonra senede bir kontrole çağrılmıştır. Kontrole gelmeyen olgular mektupla çağrılmış ve son durumları hakkında bilgi sunulmuştur.

### Sonuçlar

Onüç kadın, yirmidört erkek toplam 37 hastanın ortalama takip süresi 7 yıl (3-18 yıl arası) olarak

bulunmuştur. Medyan yaş 57 olarak tespit edilmiştir (23-68 yaş). Hastaların histopatolojileri, ilk şikayetleri, uygulanan cerrahi tipi, performans durumları, tümörün yerleşim yeri Tablo 1'de gösterilmiştir. Sadece radyoterapi uygulanan bir hastada, nüks nedeniyle ikinci kez opere edilip radyoterapi uygulanan üç hastada ve malign histoloji nedeniyle radyoterapi uygulanan üç hastada nüks izlenmiştir. Tedaviyle (radyoterapi) nüks arası geçen ortalama süre 3.8 yıl olarak bulunmuştur. Toplam lokal kontrol oranı %81 olarak hesaplanmıştır. 5-yıllık ve 10-yıllık sağ kalım oranları ise sırasıyla %82 ve %70 olarak bulunmuştur. Univariate ve multivariate analizlerde cinsiyet, tümör yerleşimi, radyoterapi dozu (50 Gy altına karşın 60 Gy üstü) anlamlılık göstermezken ( $p>0.05$ ), yaş, performans durumu ve uygulanan cerrahi (subtotal/ gross total) sağ kalımda istatistiki farklılık göstermiştir (sırasıyla  $p=0.04$ ,  $p=0.03$ ,  $p=0.02$ ). Alopesi tüm hastalarda izlenmiştir. Hiç bir hastada kranial sinir nöropatisi izlenmezken, bir hastada gelişen nüks sonrası yapılan ikinci ışınlama sonrası fokal glial nekroz radyolojik olarak saptanmıştır.

### Tartışma

Meningiomlarda yapılacak cerrahinin amacı tümörü tamamen çıkarmak olmalıdır (12). Gerek hastanın medikal durumu gerekse tümörün yerleşimi nedeniyle ortaya çıkabilecek yüksek morbidite tümörün tam çıkarılmasına engel olabilir (13). Tam çıkarılmayan tümörlerde ya da malign meningiomlarda tek başına cerrahi sıklıkla yüksek nüks oranlarıyla birliktedir (14,15). Scott ve ark. yaptığı bir çalışmada sadece subtotal rezeksiyon yapılan hastalarda 10 yıllık nüks oranını %61 olarak bildirmiştir (16). Uzun süre

**Tablo 1.** Meningiomlu 37 olgunun karakteristikleri

Tümör yerleşimi	Histopatoloji	İlk şikayet	Performans durumu	Cerrahi şekli
kavernöz sinüs n*=4	transisyonel n=8	baş ağrısı n=16	ECOG** 0 n=8	inoperabl n=1
petroz apex n=4	anjioimatöz n=4	görme bozukluğu n=6	ECOG 1 n=12	subtotal rezeksiyon n=26
tentoryum n=2	atipik n=1	dengesizlik n=9	ECOG 2 n=9	gross total rezeksiyon n=10
sfenoid kanat n=3	fibroblastik n=8	bayılma n=5	ECOG 3 n=8	
clivus n=4	sinsityal n=8	hemiparestezi n=1	ECOG 4 n=0	
ön klinoid n=3	malign n=7			
falks n=6				
parasagital n=4				
serebellopontin köşe n=3				
trabekülüm sella n=4				

\*n: hasta sayısı

\*\*ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

önce cerrahinin sınırlı kaldığı veya nüks eden olgularda adjuvan radyoterapinin faydalı olduğu gösterilmiştir (17, 18).

Maguire ve ark. 28 (7'si nüks, sadece 3'ü malign) tam cerrahi çıkarım yapılmayan veya inoperabl kavernoöz sinüs meningiomlu hastaya ortalama 53.1 Gy'lik fraksiyone radyoterapi uygulamışlar ve 8 yıllık sağ kalımı % 96 ve ilerlemesiz sağ kalımı %81 olarak bildirmişlerdir (19). Condra ve ark. da sadece subtotal rezeksiyon yapılan 55 hastayı subtotal rezeksiyon ve radyoterapi uygulanan 21 hastayla karşılaştırmışlar ve 15 yıllık sebebe özgü sağ kalımı sırasıyla %51 ve %86 olarak rapor etmişlerdir (20). Goyal ve ark. rezeksiyon ve radyoterapi uygulanmış atipik meningiomlu 33 olguda 5 yıllık sağ kalımı %91 ve 10 yıllık sağ kalımı % 76 olarak bildirmişlerdir (21). Palma ve ark. ise 42 atipik veya malign meningiomlu hastada cerrahi ve radyoterapi sonrası 5 yıllık sağ kalımı % 85 olarak bildirmişlerdir (22). Japonya'da yapılan bir çalışmada nüks meningiomlu 20 hasta analiz edilmiş ve 5 yıllık sağ kalım oranı %47 olarak bildirilmiştir. Lokal kontrol oranı bu çalışmada benign histopatolojiye sahip hastalar için %41, malign veya atipik meningiomlu hastalar için %30 olarak rapor edilmiştir (23). Avustralya'daki bir çalışmada 16 malign meningiomlu hastaya cerrahiye takiben ya da nüks nedeniyle radyoterapi uygulanmış ve 60 Gy üzeri doz alan hastalarda % 87 oranında 5 yıllık sağ kalım bildirilmiştir (14). Winkler ve ark. yüksek nüks riski olan 67 hastaya (20 malign, 47 benign) biyopsi sonrası 36-79.5 Gy dozlarında konvansiyonel radyoterapi uygulamışlardır (24). Beş yıllık hastalısız sağ kalım %82 ve 10 yıllık sağ kalım % 70 ve lokal kontrol oranı %78 olarak bildirilmiştir (24). Mathiesen ve ark. ise 1947 ile 1982 yılları arasında amaliyat edilen 315 meningiomlu hastayı retrospektif olarak incelemişlerdir. Perioperatif ölüm oranını %10.8 olarak tespit etmişlerdir (25). Ancak sadece biyopsi yapıp, radyoterapi uygulanan hastaların uzun süreli takipte sonuçlarının sadece cerrahi uygulanmış hastalardan kötü olduğunu bildirmişlerdir (25). Ancak çalışmadaki hastaların radyoterapi aldıkları yıllara bakıldığında, radyoterapinin ortovoltaj cihazlarla uygulanmasının bu sonucu doğurmuş olabileceği gözden kaçırılmamalıdır. Bizim çalışmamız diğer literatürlerle karşılaştırıldığında Japonya'da yapılan çalışma (23) hariç diğerleriyle uyumludur.

Konvansiyonel radyoterapinin meningiom hastalarında uygulanması, radyocerrahinin de uygulanabilirliğini gündeme getirmiş ve radyocerrahinin kullanımı artmaya başlamıştır (13, 26). Konvansiyonel radyoterapi sonrasında tümörün gerilemesinin genellikle radyolojik olarak bariz olmamasından dolayı meningiomlar radyorezistan olarak düşünülebilirler (27). Bu relatif radyorezistansın üstesinden gelmek için tek fraksiyonda yüksek doz vermek radyobiyojik olarak fayda getirebilir,

ve bu da radyocerrahi ile sağlanabilir (28). Black kafa tabanı yerleşimli 56 meningiomlu hastaya postoperatif radyocerrahi uygulamış ve 4 yıllık lokal kontrol oranını % 95 olarak bildirmiştir (25). Ancak bu oran aynı merkezde uygulanan konvansiyonel radyoterapi uygulanmış hastalarinkine eşit olup, morbidite radyocerrahi uygulananlarda daha fazla gözlenmiştir (25). Bu çalışmanın bir dezavantajı da takip süresinin kısa olmasıdır. Kondziolka'nın daha uzun takipli çalışmasında 99 hastaya radyocerrahi ile ortalama 16 Gy verilmiş ve 10 yıllık lokal kontrol klinik olarak %93 olarak bildirilmiştir (29). Ancak lokal kontrol elde edilen bu hastalardan % 32'sinde tümör hacminde değişme olmaması (stabil hastalık) radyocerrahi uygulamalarının da relatif radyorezistans sorununun üstesinden gelemediğini gösterebilir. Bu duruma ek olarak daha yüksek oranda izlenen komplikasyonlarda dikkat çekicidir (30,31). Kalapurakal ve ark. da radyocerrahi uyguladıkları meningiomlu 43 hastadan 15'inde ışınlamadan hemen sonra yoğun steroid desteği gerektiren beyin ödemi tespit etmişlerdir (32).

Sonuç olarak, konvansiyonel fraksiyone radyoterapi gerek tam çıkarılamayan, gerekse malign histopatolojiye sahip meningiomlarda emniyetle ve başarıyla uygulanabilir. Meningiomlarda radyoterapinin adjuvan tedavi olarak rolü her zaman akla getirilmeli ve tümöre daha yüksek dozların daha az komplikasyonla verilebilmesi için yeni araştırmalar yapılmalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Bamberg M. The central nervous system. In: Dold U, Hermanek P, Hoffken K, Sack H, eds. Practical Tumor Therapy, New York, Stuttgart: Thieme Verlag, 1993; 565-92.
2. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. The new WHO classification of brain tumours. Brain Pathol 1993; 3: 255-68.
3. Maier H, Öfner D, Hittmair A, Kitz K, Budka H. Classic, atypical and anaplastic meningioma: three histopathological subtypes of clinical relevance. J Neurosurg 1992; 77: 616-23.
4. Jääskeläinen J, Haltia M, Laasonen E, et al. The growth rate of intracranial meningiomas and its relation of histology: An analysis of 43 patients. Surg Neurol 1985; 24: 165-72.
5. Jääskeläinen J, Haltia M, Servo A. Atypical and anaplastic meningiomas: Radiology, surgery, radiotherapy, and outcome. Surg Neurol 1986; 25: 233-42.
6. Russel DS, Rubenstein LJ. Pathology of tumors of the nervous system. 5 th ed. London, Edward Arnold Publ., 1989; 452-506.
7. Salmon I, Kiss R, Levivier M. Characterization of nuclear DNA content, proliferation index and nuclear size in a series of 181 meningiomas. Am J Surg Pathol 1984; 17: 239-47.
8. Thomas H, Dolmann CL, Berry K. Malignant meningioma: clinical and pathological features. J Neurosurg 1981; 5: 929-34.
9. Wara W, Bauman GS, Sneed PK, et al. Brain, brain stem, and cerebellum. In: Perez CA, Brady LW, eds. Principles and Practice of Radiation Oncology, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997; 777-828.
10. Hoffmann W, Muhleisen H, Hess CF, et al. Atypical and anaplastic meningiomas- does the new WHO- classification of brain tumors affect the indication for postoperative irradiation? Acta Neurochir 1995; 135: 171-8.

11. Perez CA, Brady LW. Overview. In: Principles and Practice of Radiation Oncology. Perez CA, Brady LW eds.; J.B. Lippincott Publishers, Philadelphia, 1992; 1-63.
12. Maire JP, Vendrely V, Dautheribes M, et al. Fractionated radiotherapy of intracranial meningiomas and neurinomas. *Cancer Radiother* 2000; 4:: 84s-94s.
13. Chamberlain MC. Meningiomas. Current treatment options in neurology 2001; 3: 67-76.
14. DeVries A, Munzenrider JE, Hedley T, et al. The role of radiotherapy in the tratment of malignant meningiomas. *Strahlether Onkol* 1999; 175: 62-7.
15. Levine ZT, Buchanan RB, Sekhar LN, et al. Proposed grading system to predict the extent of resection and outcomes for cranial base meningiomas. *Neurosurgery* 1999; 45: 221-30.
16. Stafford SL, Perry A, Suman VJ, et al. Primarily resected meningiomas: Outcome and prognostic factors in 581 Mayo Clinic patients, 1978 through 1988.
17. Wara WM, Sheline GE, Newman H, et al. Radiation therapy of meningiomas. *American Journal of Radiology* 1975; 123:: 453-8.
18. Carella RJ, Ransohoff J, Newall J. Role of radiation therapy in the management of meningiomas. *J Clin Oncol* 1984; 2: 1139-43.
19. Maguire PD, Clough R, Friedman A, et al. Fractionated external-beam radiation therapy for meningiomas of the cavernous sinus. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1999, 44: 75-9.
20. Condra KS, Buatti JM, Mendenhall WM, et al. Benign meningiomas: primary treatment selection affects survival. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1997; 80: 195-201.
21. Goyal LK, Suh JH, Mohan DA, et al. Local control and overall survival in atypical meningioma: a retrospective study. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2000; 46: 57-61.
22. Palma L, Celli P, Franco C, et al. Long term prognosis for atypical and malignant meningiomas: A study of 71 cases. *J Neurosurg* 1997; 86: 793-800.
23. Kokubo M, Shibamoto Y, Takahashi JA, et al. Efficacy of conventional radiotherapy for recurrent meningioma. *J Neurooncol* 2000; 48: 51-5.
24. Winkler C, Dornfeld S, Schwarz R, et al. The results of radiotherapy in meningiomas with high risk of recurrence. *Strahlether Onkol* 1998; 174: 624-8.
25. Mathiesen T, Lindquist C, Kihlström L, et al. Recurrence of cranial base meningiomas. *Neurosurg* 1996; 39: 2-9.
26. Black PM. Hormones, radiosurgery and virtual reality: new aspects of meningioma management. *Can J Neurol Sci* 1997; 24: 302-6.
27. Monzen Y. Natural history of intracranial meningioma after radiotherapy. *Lancet* 2000; 4: 1576-7.
28. Kondziolka D, Lunsford LD, Coffey RJ, et al. Stereotactic radiosurgery for meningiomas. *J Neurosurg* 1991; 74: 552-9.
29. Kondziolka D, Levy EI, Niranjan A, et al. Long-term outcomes after meningioma radiosurgery: physician and patient perspectives. *Jneurosurg* 1999; 91: 44-50.
30. Clark BG, Souhami L, Pla C, et al. The integral biologically effective dose to predict brain stem toxicity of hypofractionated stereotactic radiotherapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1998 ;40; 667-675.
31. Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD. Dose and diameter relationships for facial, trigeminal, and acoustic neuropathies following radiosurgery. *Radiother Oncol* 1996; 41: 215-219.
32. Kalapurakal JA, Silverman CL, Akhtar N, et al. Intracranial meningiomas: Factors that influence the development of cerebral edema after stereotactic radiosurgery and radiation therapy. *Radiology* 1997; 204: 461-465.

---

**Geliş Tarihi:** 03.04.2001

**Yazışma adresi:** Dr. Cüneyt ULUTİN  
GATA Radyasyon Onkolojisi AD, ANKARA  
culutin@gata.edu.tr