

Cyberknife® Stereotactic Radiosurgery for Pituitary Adenomas: Clinical Outcomes

Hipofiz Adenomlarında Cyberknife® ile Stereotaktik Radyocerrahi Sonuçlarımız

Gülhan Güler Avcı¹, Yıldız Yükselen Güney², Gonca Altınışık İnan¹, Muzaffer Bedri Altundag¹, Gülçin Ertaş¹, Özlem Derinalp Or³, Nuri Uslu⁴

¹Dr. A. Y. Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Ankara, Türkiye

²Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Ana Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye

³Adana Numune Eğitim Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Adana, Türkiye

⁴Diyarbakır Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi:11/08/2014 Dergiye Kabul Tarihi:12/01/2015 Doi 10.5505/aot.2014.35744

ÖZET

Amaç: Rezidü ve/ veya nüks hipofiz adenomlarının tedavisinde stereotaktik radyocerrahi alternatif bir tedavi seçeneğidir. Bu yazıda kliniğimizde Cyberknife® stereotaktik radyocerrahi (SRC) uyguladığımız hipofiz adenomlu hastaların tedaviye yanıtlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler: Dr. A.Y. Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğinde, Ocak 2010- Haziran 2013 tarihleri arasında beşi fonksiyonel ve ikisi non-fonksiyonel olmak üzere toplamda yedi hipofiz adenomlu olguya SRC uygulandı. Olgularda ortalama yaş 36 (aralık, 30-60) ve olguların %71'i (n=5) erkek idi. Hemofili hastalığı olan bir hasta dışındaki tüm olgulara cerrahi uygulanmış idi. Fonksiyonel adenomlu dört olgu medikal tedaviye yanıtız idi ve yinelemiş tümörlerinin olması nedeni ile radyocerrahi kararı alındı. İki olgu ise cerrahi sonrası kalıntı tümör nedeni ile, bir olguda cerrahi yapılamadığı için primer olarak SRC uygulandı. Reçete edilen ortalama doz, 22 Gy (aralık, 20-25 Gy), 3-5 fraksiyonda, ortalama %84 (aralık, %80-%93) izodoz ile uygulandı.

Bulgular: Ortalama takip zamanı 18 ay (aralık, 14-55 ay) idi. Bir olgu (non-fonksiyonel) 55 aylık izleminde klinik ve radyolojik olarak tam yanıt gösterirken, bir fonksiyonel hipofiz adenomlu olgu ise progresse oldu. Yedi olgunun 6'sında (%86) radyolojik olarak tümör kontrolü sağlandı.

Sonuç: Rezidü ve/ veya nüks hipofiz adenomlarının tedavisinde stereotaktik radyocerrahi etkin ve güvenli bir tedavi seçeneği olabilir.

Anahtar Kelimeler: Cyberknife; Stereotaktik radyocerrahi; Hipofiz adenomu

ABSTRACT

Objective: Stereotactic radiosurgery is an alternative treatment option in recurrent or residual pituitary adenomas. In this study, pituitary adenoma patients' response to the stereotactic radiosurgery (SRS) with Cyberknife® were evaluated.

Methods: Totally 7 patients (5 functional and 2 non-functional adenoma) with pituitary adenomas underwent SRS in Dr. A.Y. Ankara Oncology Training and Research Hospital from January 2010 to June 2013. Median age was 36 (range, 30-60) and 71% of cases (n=5) were male. Surgery was applied to all patients except one who has hemophilia. SRS was applied to 4 cases with recurrent functioning adenomas that unresponsive to medical treatment. Radiosurgery were performed in two cases due to residual tumor after surgery and one case that surgery cannot be done. The median prescribed dose was 22 Gy (range, 20-25 Gy), in 3 and 5 fractions, with median 84% isodose line (range, 80%-93%).

Results: The median follow-up time was 18 months (14 to 55 months). One patient (non-functioning pituitary adenoma) showed clinical and radiological complete response after 55 months follow-up. One patient with a functioning pituitary adenoma was progressing. In 6 of the seven patients (86%) radiological tumor control were achieved.

Conclusion: Stereotactic radiosurgery may be a safe and effective treatment option in the treatment of recurrent or residual pituitary adenomas.

Key words: Cyberknife; Stereotactic radiosurgery; Pituitary adenomas



Giriş

Hipofiz adenomları primer beyin tümörlerin % 10-20 kadarını oluşturan iyi huylu tümörlerdir. Hipofiz adenomları, fonksiyonel ve non-fonksiyonel olmak üzere iki gruba ayrılır. Fonksiyonel hipofiz adenomları; prolaktin (en sık), GH (büyüme hormonu), TSH (Tiroid stimule edici hormon) ACTH (adrenokortikotropin hormonu), salgılayan tümörlerdir. Non-fonksiyonel hipofiz adenomları ise aktif olarak hormon salgılamazlar (1-4).

Hipofiz adenomları çevre dokulara bası etkisi yaptığı için veya aşırı hormon salınımına bağlı olarak semptom veren tümörlerdir (4). Prolaktin salgılayan hipofiz adenomlarında ilk tedavi seçeneği medikal iken (dopamin agonistleri) diğer tüm hipofiz adenomlarında esas tedavi cerrahidir. Yinelemiş veya kalıntı hipofiz adenomlarında ise radyoterapi uygulanabilir (1-3).

Stereotaktik radyocerrahi (SRC) yaygınlığı giderek artan ve iyi tümör lokal kontrol sağlayan alternatif bir tedavi şeklidir. Geçmişte bu tür olgulara konvansiyonel radyoterapi uygulanırken günümüzde optik sinir, optik kiazma ve beyin sapı gibi risk altındaki organlara (OAR) yakınlığından dolayı SRC uygulanımı artmıştır (5). SRC tekniği yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) ve konformal radyoterapiye göre normal dokuları çok az içerir. Cyberknife SRC ile tedavi esnasında görüntüler alınarak tedavinin doğruluğu ve güvenilirliğinden emin olunur. Bu nedenle SRC konvansiyonel radyoterapiden daha güvenilirdir (5). Aynı zamanda hipofraksiyasyon ile tümörde biyolojik eşdeğer doz (BED) olarak daha yüksek ve etkin dozlara çıkılabilmektedir. Hipofiz adenomlarına SRC uygulanmasındaki amaç, optik kiazma ve beyin sapı gibi kritik yapıları daha iyi korumak, adenomun büyümesini kontrol altına almak ve hormon sekresyonunu durdurmaktır (6-8).

Bu yazıda kliniğimizde SRC uyguladığımız hipofiz adenomlu hastaların tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Dr. A.Y. Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğinde, Ocak 2010- Haziran 2013 tarihleri arasında

beşi fonksiyonel ve ikisi non-fonksiyonel olmak üzere toplamda yedi hipofiz adenomlu olguya SRC uygulandı.

SRC kliniğimizde bulunan CyberKnife® (Accuray Incorporated, Sunnyvale, CA) cihazı ile uygulandı. Kişiye özel termoplastik maske ile hasta stabilizasyonu sağlanarak kesit kalınlığı 1.5 mm olan kontrastlı planlama bilgisayarlı tomografi (BT) çekildi. Manyetik rezonans görüntüleri (MRG) ve BT görüntüleri kullanılarak füzyon yapıldı. MRG kontrast tutan lezyon gros tümör volüm (GTV), GTV'ye 1 mm emniyet marjini verilerek planlanan hedef volüm (PTV) oluşturuldu. Olgulara ilk başvurularında ve altışar ay arayla yapılan her kontrollerinde görme muayenesi, nörolojik muayene yapıldı.

Bulgular

Olgularda ortalama yaş 36 (aralık 30-60) ve olguların %71'i (n=5) erkek cinsiyet idi. Hemofili hastalığı olan bir hasta dışındaki tüm olgulara cerrahi uygulanmış idi. Fonksiyonel adenomlu dört olgu medikal tedaviye yanıtız idi ve yinelemiş tümörlerinin olması nedeni ile radyocerrahi kararı alındı. İki olgu ise cerrahi sonrası kalıntı tümör nedeni ile, bir olguda cerrahi yapılamadığı için primer olarak SRC uygulandı. Olguların hepsinde baş ağrısı, baş dönmesi, görmeye bozulma, akromegali gibi başvuru şikayetleri mevcuttu. Fonksiyonel hipofiz adenomlu beş olgunun üçü büyüme hormonu, biri ACTH, diğeri ise prolaktin salgılamakta idi.

Stereotaktik radyocerrahi; reçete edilen ortalama doz, 22 Gy (aralık, 20-25 Gy), 3-5 fraksiyonda, ortalama % 84 (aralık 80-93) izodoz ile uygulandı. Sadece bir olguda 3 fraksiyonda 22 Gy reçete edilirken diğer olgularda 5 fraksiyonda 20 Gy (3 olgu) veya 25 Gy (3 olgu) reçete edildi. Tedavi edilen tümör volümü ortalama; 4 cc (aralık, 2- 8.3 cc); ortalama ışın sayısı 123 (aralık, 69-186); ortalama konformite index (CI) 1.2 (aralık 1.1- 1.5); ortalama kiazma maksimum dozu; 1840 cGy (aralık, 1660-1980 cGy), ortalama beyin sapı maksimum dozu; 1680 cGy (aralık, 950-1900 cGy) idi. Tedavi parametreleri Tablo 1'de belirtilmiştir. Hiçbir olguda akut komplikasyon gelişmedi.

Olgularımızın ortalama takip zamanı 18 ay (aralık, 14-55 ay) idi. Bir olgu (non-fonksiyone) 55 aylık izleminde klinik ve

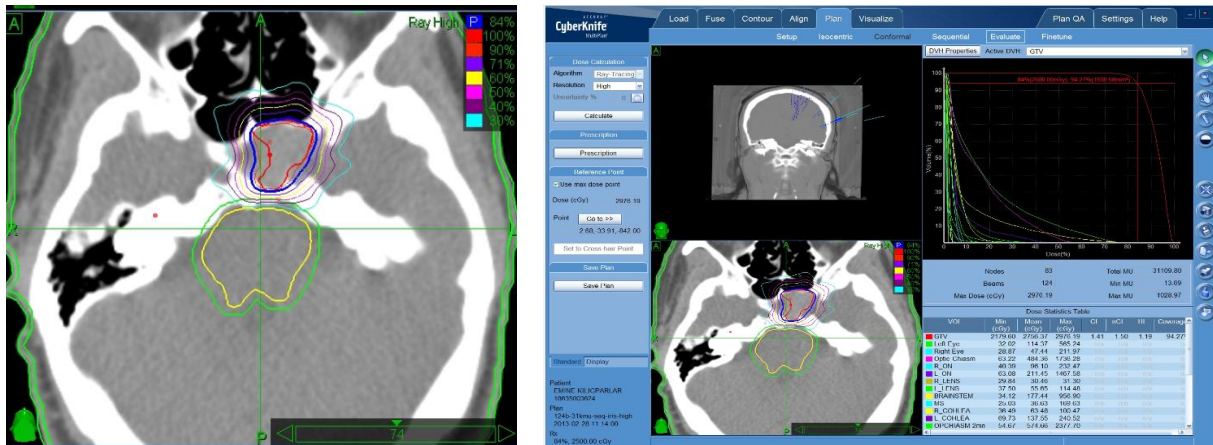


radyolojik olarak tam yanıt gösterirken, bir fonksiyonel hipofiz adenomlu olgu ise progrese oldu. Yedi olgunun 6'sında (% 86) tümör kontrolü sağlandı. Son kontrolünde görme ve nörolojik muayeneleri yapılan olgularımızda geç komplikasyon görülmedi.

Şekil 1'de bir olgumuzun cyberknife plan görüntüsü ve izodoz eğrisi verilmiştir.

Tablo 1: Tedavi parametreleri

Tedavi parametreleri	Ortanca	Aralık
Reçete edilen doz (Gy)	22	20-25
Fraksiyon sayısı	5	3-5
PTV (cc)	4	2- 8.3
CI (konformite indeks)	1.2	1.1-1.5
Işın sayısı	123	69- 186
Optik kiazma maksimum dozu (cGy)	1840	1660- 1980
Beyin sapı maksimum dozu (cGy)	1680	950- 1900



Şekil 1: Hipofiz adenomlu bir olgumuzun cyberknife plan görüntüsü ve izodoz eğrisi

Tartışma

SRC, hipofiz adenomlarında çevre dokuların korunarak minimum nörolojik komplikasyon ve yüksek başarı oranları ile tümör kontrolünün sağlandığı tedavi seçeneğidir (6-8). Özellikle cerrahi ile çıkarılamayan veya yenilemiş hipofiz adenomlarında SRC'nin önemli yeri vardır (3).

Optik sinir veya kiazmaya 3mm'den daha yakın lezyonlarda hipofraksiyone SRC tercih edilmektedir. Hipofraksiyone SRC'de, tek fraksiyonda uygulanan SRC'ye göre günlük fraksiyon dozu daha az olmasından dolayı geç yan etkilere daha duyarlı olan optik kiazma ve beyin sapı daha iyi korunur. Tek fraksiyonda 8 veya 10 Gy olarak uygulanan radyocerrahi, optik sinir ve kiazmaya 3 mm veya 5 mm'den daha uzak ve küçük lezyonlarda tercih edilebilir (5,7,9).

SRC uygulanan hipofiz adenomlu 100 olgu ile yapılan bir retrospektif çalışmada 3 yıllık genel sağkalım ve lokal kontrol oranları sırası ile %98, %98 idi. SRC sonrası bir olguda görmede bozulma, 3 olguda semptomatik hipopituitarizm görülmüştür. SRC ile reçete

edilen dozlar ya 21 Gy/ 3 fraksiyon yada 25 Gy/ 5 fraksiyon idi Bu dozlarla etkin ve güvenilir bir tedavi yapıldığını çalışmalarında bildirmişlerdir (5). Bizim çalışmamızın hasta sayısı ve takip süresi yetersiz olmasına karşın komplikasyon gelişmeksizin radyolojik olarak iyi tümör kontrolü (%86) sağlandı.

Perikiazmatik hipofiz adenomlu hastaların erken dönem sonuçlarının incelendiği bir çalışmada uygulanan 25 Gy/ 5 fraksiyonun etkin ve güvenilir bir doz olduğu bildirilmiştir. Görme bozukluğu olan 5 hastanın görmesi stabil kalırken 3 hastanın ise görmesi düzelmiş ve hiçbir hastada görmede bozulma olmamıştır (9). Bizim çalışmamızda da 3 olguda 25 Gy/ 5 fraksiyon tedavi uygulandı ve hiçbir hastamızda görme bozulmamıştır.

Cyberknife ile SRC uygulanan 66 hipofiz adenomlu hasta ile yapılan çalışmada tümör kontrol oranı %92 olarak bildirilmiştir. İki olguda tedavi sonrasında görmede bozulma görülmüştür (3). Gammaknife ile SRS sonrası tümör kontrol oranları %93 olarak bildirilmiştir (10). Literatürde SRC sonrası tümör kontrol oranları %90 üzerindedir



(3,5,10). Bizim çalışmamızda bir olgu hariç tüm olgularda radyolojik olarak tümör kontrolü sağlandı (%86). Ancak hasta sayısının çok az olması ve takip süresinin yetersiz olması çalışmanın olumsuz yönlerini oluşturmaktadır. Ayrıca çalışmamızda SRC'ye radyolojik yanıt değerlendirilmiş olup, endokrinolojik değerlendirme endokrinoloji polikliniklerinde yapıldığı için SRC'ye hormonal yanıt değerlendirilememiştir.

Sonuç

Rezidü ve/veya nüks hipofiz adenomlarının tedavisinde SRC etkin ve güvenli bir tedavi seçeneği olabilir. Tedavi sonuçlarını etkin değerlendirmek için daha uzun süreli takibe ve daha çok hasta sayısına ihtiyaç bulunmaktadır.

Çıkar Çatışması: Yok

Kaynaklar

1. Castinetti F, Nagal M, Morange I, et al. Long term results of stereotactic radiosurgery in secretory pituitary adenomas. *J. Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3400-7
2. Castinetti F, Taieb D, Kuhn JM, et al. Outcome of gamma knife radiosurgery in 82 patients with acromegaly: correlation with initial hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;0:483-8
3. Cho CB, Park HK, Joo WI, Chough CK, Lee KJ, Rha HK. Stereotactic Radiosurgery with the CyberKnife for Pituitary Adenomas. *J Korean Neurosurg Soc* 2009;5:157-63
4. Andrews DW. Pituitary adenomas. *Curr Opin Onco* 1997;19:55-60
5. Iwata H, Sato K, Tatewaki K, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy with CyberKnife for nonfunctioning pituitary adenoma: high local control with low toxicity. *Neuro Oncol* 2011;13:916-22
6. Jagannathan J, Yen CP, Pouratian N, Laws ER, Sheehan JP. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: a comprehensive review of indications, techniques and long-term results using the Gamma Knife. *J Neurooncol* 2009;92:345-56
7. Laws ER, Sheehan JP, Sheehan JM, Jagannathan J, Jane JA Jr, Oskouiian R. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: a review of the literature. *J Neurooncol* 2004;69:257-72
8. Minniti G, Gilbert DC, Brada M. Modern techniques for pituitary radiotherapy. *Rev Endocr Metab Disord* 2009;10:135-44
9. Killory BD, Kresl JJ, Wait SD, Ponce FA, Porter R, White WL. Hypofractionated CyberKnife radiosurgery for perichiasmatic pituitary adenomas: early results. *Neurosurgery*. 2009;64:19-25
10. Ganz JC, Backlund EO, Thorsen FA. The effects of Gamma Knife surgery of pituitary adenomas on tumor growth and endocrinopathies. *Stereotact Funct Neurosurg* 1993;61:30-7

