

Atipik menengiomaslarda tedavi modalitelerinin değerlendirilmesi

Assessment of treatment modalities in atypical meningiomas

* Nilgün Şenol,
** Vildan Kaya

* Süleyman Demirel
Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Beyin ve Sinir Cerrahisi A.D.,
Isparta
** Süleyman Demirel
Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Radyasyon Onkolojisi A.D.,
Isparta

Özet

Menengiomas araknoid kap hücrelerinden köken alan yavaş büyüyen santral sinir sistemi tümörleridir. Atipik (WHO Grade II) menengiomas tüm menengiomasların %15-20'sini oluşturmaktadır ve daha agresif, derecesi yüksek olan bu tip menengiomasların tedavisi zordur. Grade II ve III menengiomaslarda morbidite, mortalite ve rekürrens daha yüksek, sağkalım ise daha kısadır, ancak tedavi planlaması iyi yapılırsa lokal rekürrens %38-68 oranında sağlanabilmektedir. Hastanın yaşı (<50) ve cerrahi çıkarım oranı sağkalım oranı ile doğrudan ilişkilidir.

Anahtar Kelimeler: atipik menenjiom, WHO grade II, radyoterapi, radyocerrahi

Abstract

Meningiomas are benign, slow growing central nerve system tumors that originate from arachnoid cap cells. Atypical (WHO grade II) meningiomas comprise 15-20% of all meningiomas and management of this more aggressive and higher grade tumor is difficult. Although recurrence, morbidity, mortality rates are high and survival is short in grade II and III meningiomas, 38-68 % local control rate can be provided with an efficient treatment strategy. Age of patient (<50) and extension of surgical removal is directly correlated with survival.

Key Words: atypical meningioma, WHO grade II, radiotherapy, radiosurgery

Yazışma Adresi:
Yrd. Doc. Dr. Nilgun Senol
Suleyman Demirel Universitesi,
Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi
A.D., Cunur, Isparta
Tel: 0 533 2555009
Fax: 0 246 2112830
e-mail: drnilgunesenol@yahoo.com

Giriş

Menenjiomlar en sık görülen SSS neoplazmalarının ikincisini oluşturmaktadır (1). 1993 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) menenjiomları benign (grade I), atipik (grade II), anaplastik (grade III) olmak üzere 3 gruba ayırmıştır (2). Menenjiomların patolojik sınıflandırmasında, 2000 yılında WHO nekrozu ekleyerek atipik menenjiom tanımını genişletmiştir ve bu tanımlama ile atipik olarak sınıflandırılan menenjiomların oranı %23'lere yükselmiştir (3). Bu tanımlamaya göre atipik menenjiomda bulunan histolojik özellikler; 1) mitotik aktivite (her bir alanda 4 veya daha fazla mitozun görülmesi), veya 2) sayacağımız kriterlerden 3 veya daha fazlasının olması: i) lobuler yapının bozulması, ii) belirgin nukleoli, iii) artmış selülarite, iv) nuklear/sitoplazma oranı yüksek olan küçük hücreler, v) spontan nekroz odakları (4). WHO 2007 yılında bir kriter olarak beyin invazyonunu da ekleyerek tanımlamayı genişletmeyi önermiştir (3,5). Grade II'de en sık görülen varyant atipik form olup, daha nadir oranda kordoid ve clear hücreli formlar görülmektedir (6). Tümörün histolojik sınıflaması ile tümörün davranışı arasındaki ilişki tedavi aşamasında yol gösterici olmaktadır.

Tedavi planlamasında, cerrahi standart tedavi olmakla birlikte, radyoterapi (RT), radyocerrahi seçilebilecek diğer tedavi yöntemleridir. Bunların yanısıra literatürde brakitedavi, hormon tedavisi ve kemoterapi ile ilgili yapılmış çalışmalar da bulunmaktadır. Prognostik faktörlerin ve tedavi stratejilerinin net olmaması önemli çelişiklere neden olmaktadır.

Cerrahi yaklaşım

Atipik menenjiomlarda (AM) cerrahi, maksimum güvenli rezeksiyon amaçlanarak yapılan, genellikle ilk tedavi seçeneğidir. Ancak gros total rezeksiyon (GTR) Simpson grade 1 veya 2'nin AM'larda benign menenjiomlarda olduğu kadar mümkün olmadığı çeşitli yazılarda cerrahlar tarafından bildirilmiştir (3). GTR tanımı postoperatif görüntülemeler ile ortaya konulmaktadır.

1957 yılında Simpson, menenjiomların cerrahi çıkarımı için 5 dereceli bir sınıflandırma sistemi tanımlamıştır (7). Rekürrenslerin tahmin

edilmesinde, en iyi kabul edilebilir faktör bu sınıflandırma sistemidir. 1992 yılında Kobayashi ve ark. Simpson sınıflamasını mikroskopik cerrahi çıkarımın genişliğine göre tekrar modifiye etmişlerdir (8). Al-Mefty, Simpson sınıflamasına ek olarak dural sınırın 2 cm daha fazla çıkarılmasını grade 0 olarak tanımlamıştır (9). Cerrahide amaç; tanıyı doğrulamak ve gradeleme yapabilmek için doku almak, normal beyin dokusuna olan baskıyı kaldırmak, nörolojik fonksiyonları korumak veya iyileşmesini sağlamak, eğer güvenli ve mümkünse tümörün tamamını çıkarmaktır (10). Tümörün cerrahi çıkarımının genişliği rekürrens açısından en önemli prognostik faktördür.

Aghi ve ark.'nın 108 AM'lu hastada GTR sonrası uzun dönem rekürrens oranlarını inceledikleri çalışmalarında, GTR yapılan AM'lu hastalarda benzer genişlikte rezeksiyon yapılan benign menenjiomlu hastalara göre rekürrens oranlarının oldukça yüksek olduğu ve rekürrenslerin çoğunun cerrahi rezeksiyondan sonraki ilk 5 yıl içinde olduğu bildirilmiştir (3).

Radyoterapi

Postoperatif RT sıklıkla Grade II menenjiomlarda verilmektedir. Ancak ne zaman ve hangi durumlarda verileceği konusunda net bir fikir birliği yoktur. Özellikle, tüm grade II'lere RT verilmeli mi, sadece subtotal çıkarılanlara mı RT verilmeli veya sadece revizyon cerrahisinden sonra mı verilmeli konuları halen tartışmalıdır (11). Almanya'da merkezlerin %74.1'inde atipik menenjiomlarda subtotal çıkarım (STR) sonrasında RT önerilirken, %17.9'unda GTR sonrasında da önerilmektedir (12). İngiltere'de ise beyin cerrahlarının %59'u STR sonrası RT önerirken, %20'si GTR sonrası da RT vermektedir (13).

Cerrahiye uygun olmayan veya tam çıkarılmayan tümörlerde konvansiyonel RT veya radyocerrahi menenjiomun büyümesini yavaşlatabilmekte veya durdurabilmektedir.

Mair ve ark.larının yaptığı 144 hastayı içeren literatürdeki geniş seride ilk rezeksiyonun ardından RT'inin etkisi araştırılmıştır. İlk kez GTR (Simpson 1-2) yapılan atipik menenjiomlu hastalarda yaş, komorbidite, ileride yapılabilecek cerrahi girişimler göz önüne alınarak RT önermemişlerdir. Ancak

STR'da kalan doku küçükse öncelikle radyocerrahi yapıp RT'nin daha büyük rezidüleri veya ikinci cerrahi olasılığı olmayan tümörler için saklanması gerektiğini savunmuşlardır (11). Aynı şekilde Aghi ve ark.'nın yaptığı çalışmada postoperatif RT alan hasta sayısının az olması nedeni ile GTR sonrası RT alan ve almayan hastalarda rekürrens farklılığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu nedenle GTR yapılan hasta grubunda RT'nin olası etkileri açısından fayda-zarar oranlarının daha net belirlenebilmesi için prospektif çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır (3).

Burada önemli olan bir konu, RT'ye bağlı nörokognitif disfonksiyon gibi geç yan etkilerin görülebmesidir. Bu yan etkiler özellikle hipokampusun hemen medialinde yerleşen kavernoöz sinus ve hipokampusun lateralinde yerleşen sfenoid kanat menenjiomlarının tedavisi sonrası görülebilmektedir (14). Bu nedenle özellikle son 1 yıldır hipokampusun korunarak RT verilmesi üzerine çalışmalar yapılmaktadır.

Goldsmith yaptığı çalışmada STR sonrası >52 Gy RT alan malign menenjiomlu hastalarda 5 yıllık progresyonsuz sağkalımın %15'ten %65'e yükseldiğini bildirmiştir (15).

Zamanlamanın yanısıra verilecek dozlarla da ilgili çalışmalar devam etmektedir. Postop tedaviye yönelik halen devam eden RTOG faz II çalışmasında (RTOG-0539) atipik histolojili hastalara GTR sonrası 30 fraksiyonda 54 Gy ve STR sonrası 30 fraksiyonda 60 Gy verilmektedir.

Radyocerrahi

Yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) veya CyberKnife gibi daha modern yöntemler ile radyasyon verilmesi radyoterapiye bağlı oluşabilecek yan etkileri daha da azaltmaktadır (16).

Hakim ve ark. 1998 yılında atipik menenjiomlu hastaların da bulunduğu ve stereotaktik radyocerrahi ile tedavi edilen 127 hastalık serilerinde lokal kontrol oranlarının çok iyi olmadığını bildirmişlerdir (17). Yine Harris ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada agresif menenjiomlarda radyocerrahinin etkisi incelenmiştir (18). Çalışmalar sonucunda olumlu sonuçlar elde edilememesi nedeniyle radyocerrahi, cerrahi sonrası rezidü varlığında veya takipler sırasında rekürrens saptandığı durumlarda

önerilmiştir (19). Pollock ve ark., rezidü tümör miktarı <14.6 cm³, öncesinde RT almamış ve radyocerrahi uygulanan 18 AM'lu hastada 5 yıllık sağkalım oranını %89 olarak bildirmiştir (20).

Attia ve ark., GamaKnife ile farklı dozlar verilerek tedavi ettikleri 24 hastayı değerlendirmiş ve 20 Gy gibi yüksek dozların tekrarlayan AM'da etkili olduğunu savunmuştur. Aynı çalışmada daha önce RT almış ve RT almadan radyocerrahi ile tedavi edilmiş hastalar lokal kontrol açısından karşılaştırıldıklarında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (21).

Brakiterapi

Ware ve ark. tekrarlayan atipik ve malign menenjiomlu 21 hastada brakiterapiyi denemiş ve sonuçların olumlu olduğunu, ancak bununla birlikte radyonekroz ve yara yeri enfeksiyonları gibi komplikasyonların da oldukça fazla görüldüğünü belirtmişlerdir (22).

Hormontedavisi

Menenjiomların büyümesi her ne kadar hormon bağımlı olsa da hormonal tedavinin sistemik kullanımda yeri yoktur ve RT'ye alternatif olarak düşünülemez.

Grunberg ve ark., 1990 yılında rezeke edilemeyen menenjiomlarda megestrol asetatın etkisini araştırmış, Goodwin ve ark. 1993 yılında rezeke edilemeyen veya dirençli menenjiomlarda yaptığı bir faz II çalışmada tamoksifenin etkisini değerlendirmiştir. Her iki çalışmada da olumlu bir sonuç elde edilememiştir (23,24).

Kemoterapi

Rekombinant interferon alfa, oral temazolamid ve CPT-11 kemoterapotik ajanlar olarak denenmiş ancak olumlu sonuçlar alınamamıştır. Aghi ve ark. 2009 yılında GTR yapılmış AM'lu hastalarda multipl rekürrens görülenlere RU-486, hidroksiure ve avastin vermişler ve objektif sonuçlar elde edememekle birlikte sadece avastinin peritümöral ödemi kısmen azalttığını tespit etmişlerdir (3).

Kemoterapötik ajanlarla ilgili tek olumlu çalışma Chamberlain ve ark.'nın yaptıkları çalışmadır (25). Bu çalışmada tekrarlayan menenjiomlarda uzun etkili somatostatin kullanılmış ve olumlu

sonuçlar alındığı bildirilmiştir. Ancak bu konudaki veriler henüz yeterli değildir. Kemoterapi tüm standart tedavilerin başarısız olduğu durumlarda düşünülebilir (26).

Sonuç

AM'lu hastalarda halen standart tedavi ve zamanlamaları tartışmalıdır. Çok değişkenli analizler sonucunda hastanın yaşı (<50) ve cerrahi olarak çıkarılan tümör miktarı sağkalım ile doğrudan ilişkilidir (20). Bu nedenle standart tedavide en önemli yaklaşımın maksimum güvenli çıkarım olduğu söylenebilir.

Görüntüleme yöntemleri ile doğrulanmış ve GTR yapılmış hastaların dikkatli radyolojik takibe alınması, takip sırasında tümör rekürrensi saptanması durumunda eğer lezyon optik sinir ve kiazma gibi kritik yapılardan uzaksa radyocerrahi, direkt ilişkili ise RT verilmesi; takipte diffüz tümör tespit edildiği durumda da yine RT verilmesi önerilmektedir. Subtotal çıkarılan tümörlerde ise tümörün boyutu ve lokalizasyonu dikkate alınarak RT veya radyocerrahi verilmesi önerilmektedir (20). Rekürrens durumunda ise; lezyon tekrar çıkarılabilecekse cerrahi ve sonrasında RT, cerrahi çıkarılamayacak ancak tekrar RT verilebilecekse RT, RT de verilemeyecekse kemoterapi, klinik olarak tedavi endikasyonu yoksa da takip edilmesi önerilmektedir.

Atipik menenjiomlarda tedavi şemaları prospektif randomize çalışmaların olmaması nedeni ile retrospektif çalışmalara dayanarak belirlenmektedir. Ancak devam eden EORTC (22042-26042) ve RTOG (RTOG-0539) faz II çalışmaların sonuçlandırılması ile daha net protokoller oluşturulabilir.

Son zamanlarda Kaur ve ark.'nın yaptığı bir sistematik gözden geçirmede; özellikle STR yapılan AM'lu hastalarda adjuvan RT'nin kabul edilebilir toksisite ile lokal kontrolü arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca RT uygulanan hastalarda cerrahi rezeksiyonun genişliği ve RT dozu ile klinik sonuçları iyileştirme yönünde pozitif bir ilişki olduğu belirtilmiştir (27). Tam çıkarılmış hastalarda da erken adjuvan RT'nin standart tedavinin bir parçası olup olmayacağını araştıracak çalışmalara da ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Choy W, Won K, Nagasawa D, Stramotas S, Yew A. et al. The molecular genetics and tumor pathogenesis of meningiomas and the future directions of meningioma treatments. *Neurosurg Focus* 2011;30(5):E6(1-12).
2. Riemenschneider MJ, Perry A, Reifenberger G. Histological classification and molecular genetics of meningiomas. *Lancet Neurol* 2006;5:1045-1054.
3. Aghi MK, Carter BS, Cosgrove GR, 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.
4. Smith SJ, Boddu S, Macarthur DC. Atypical meningiomas: WHO moved the goalposts? *Br J Neurosurg* 2007;21:588-592.
5. Perry A, Louis DN, Scheithauer BW, Budka H, Von Deining A. Meningeal tumors. In: Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, eds. WHO classification of tumors of the central nervous system. Lyon: IARC Press; 2007:164-172.
6. 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;79:574-580.
7. Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1957;20(1):22-39.
8. Kobayashi K, Okudera H, Tanaka Y. Surgical considerations on skull base meningioma. Presented at the First International Skull Base Congress, Hanover, Germany, June 18, 1922.
9. Kinjo T, Al-Mefty O, Kanaan I. Grade zero removal of supratentorial convexity meningiomas. *Neurosurgery* 1993;33:394-399.
10. Walcott BP, Nahed BV, Brastianos PK, Loeffler JS. Radiation treatment for WHO grade II and III meningiomas. *Frontiers in Oncology* 2013;3(227):1-6.
11. Mair R, Morris K, Scott I, Carroll TA. Radiotherapy for atypical meningiomas. *J Neurosurg* 2011;115:811-819.
12. Simon M, Bostrom J, Koch P, Schramm J. Interinstitutional variance of postoperative radiotherapy and follow up for meningiomas in Germany: impact of changes of the WHO classification. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:767-773.
13. Marcus HJ, Price SJ, Wilby M, Santarius T, Kirillos RW. Radiotherapy as an adjuvant in the management of intracranial meningiomas: are we practicing evidence-based medicine? *Br J Neurosurg*

- 2003;22:520-528.
14. Dietrich J, Monje M, Wefel J, Meyers C. Clinical patterns and biological correlates of cognitive dysfunction associated with cancer therapy. *Oncologist* 2008;13(12):1285-1295.
 15. Goldsmith BJ, Wara WM, Wilson CB, Larson DA. Postoperative irradiation for subtotally resected meningiomas. A retrospective analysis of 140 patients treated from 1967 to 1990. *J Neurosurg* 1994;80:195-201.
 16. Lawrence YR, Li XA, el Naqa I, Hahn CA, Marks LB, Merchant TE et al. Radiation dose-volume effects in the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76 (3 suppl) 2010;S20-S27.
 17. Hakim R, Alexander E III, Loeffler JS, et al. Results of linear accelerator-based radiosurgery for intracranial meningiomas. *Neurosurgery* 1998;42(3):446-453.
 18. Harris AE, Lee JYK, Omalu B, Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD. The effect of radiosurgery during management of aggressive meningiomas. *Surg Neurol* 2003;60:298-305.
 19. Violaris K, Katsarides V, Karakiriou M, Sakellariou P. Surgical outcome of treating grades II and III meningiomas: a report of 32 cases. *Neuroscience Journal* 2013, doi: 10.1155/2013/706481
 20. Pollock BE. Defining the best management for patients with intracranial world health organization grade II meningiomas. *World Neurosurg* 2013, doi:10.1016/2013.08.051.
 21. Attia A, Chan MD, Mott RT, Russell GB, Seif D, Bourland JD et al. Patterns of failure after treatment of atypical meningioma with gamma knife radiosurgery. *J Neurooncol* 2012;108:179-185.
 22. Ware ML, Larson DA, Sneed PK, Wara WW, McDermott MW. Surgical resection and permanent brachytherapy for recurrent atypical and malignant meningioma. *Neurosurgery* 2004;54(1):55-64.
 23. Grunberg SM, Weiss M. Lack of efficacy of megestrol acetate in the treatment of unresectable meningioma. *J Neurooncol* 1990;8:61-65.
 24. Goodwin JW, Crowley J, Eyre HJ et al. A phase II evaluation of tamoxifen unresectable or refractory meningiomas: a Southwest Oncology Group Study. *J Neurooncol* 1993;15:73-77.
 25. Chamberlain MC, Glantz MJ, Fadul CE. Recurrent meningioma: a salvage therapy with sandostatin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;42:431-436.
 26. Zaher A, Mattar MA, Zayed DH, Ellatif RA, Ashamallah. Atypical meningioma: a study of prognostic factors. *World Neurosurg* 2013;80(5):549-553.
 27. Kaur G, Sayegh ET, Larson A, Bloch O, Madden M, Sun MZ, Barani IJ, James CD, Parsa AT. Adjuvant radiotherapy for atypical and malignant meningiomas: a systematic review. *Neuro Oncol.* 2014 May;16(5):628-36. doi: 10.1093/neuonc/nou025. Epub 2014 Apr 2.