



Atipik Meningiom Tedavisinde Radyoterapinin Rolü

Role of Radiotherapy in the Treatment of Atypical Meningioma

M. Ufuk ABACIOĞLU^{1,2}

¹Acibadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Acibadem Altunizade Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Yazışma adresi: M. Ufuk ABACIOĞLU ✉ ufuk.abacioglu@acibadem.com

ÖZ

Atipik meningiomlar cerrahi sonrası benign meningiomlara göre daha fazla yinleme riskine sahiptir. Atipik meningiomlarda cerrahi sonrası radyoterapinin rolü uzun yıllardan beri tartışılmaktadır. Subtotal rezeksiyon (STR) veya rekürens sonrası radyoterapi daha sıklıkla uygulanmakla beraber, gross total rezeksiyon (GTR) sonrası standardizasyon yoktur. Çoğunlukla retrospektif, az hasta sayılı serilere ait çalışmalar farklı sonuçlar vermektedir. STR sonrası radyoterapi ile rekürens oranları azalmakta, hatta genel sağkalım artışı bildirilmekte, GTR sonrası ise çoğunlukla lokal kontrol oranlarında artış bildirilmektedir. Yakın tarihte sonuçları açıklanan iki çok merkezli prospektif çalışmanın pozitif sonuçları sonrasında, GTR yapılan hastalarda adjuvan radyoterapinin rolünü araştıran iki faz 3 çalışma yürümektedir. Bu çalışmaların sonucunda yüksek kanıt seviyeli verilere ulaşılabilecektir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Atipik meningiom, Radyoterapi, Adjuvan

ABSTRACT

Atypical meningiomas have a higher risk of recurrence compared to benign meningiomas. The role of adjuvant radiotherapy after surgery for atypical meningiomas is controversial. Although radiation is administered mostly after subtotal resection (STR) or recurrence, there is no standard approach after gross total resection (GTR). Retrospective series with a limited number of cases have provided contradictory results. Adjuvant radiotherapy decreases local recurrence rates and improves overall survival after STR in most series, whilst also increasing local control rates after GTR. Following the publication of the recent results of two multicenter, prospective studies, two phase 3 prospective trials are ongoing. We will obtain a high level of evidence after learning of the results of these trials.

KEYWORDS: Atypical meningioma, Radiotherapy, Adjuvant

■ GİRİŞ

Meningiomların %80'i benign (grade 1), %18'i atipik (grade 2) ve %2'si anaplastik (grade 3) meningiomlardır (10). Atipik ve anaplastik meningiomlar, benign meningiomlara göre daha agresif davranışlı olup daha sık nüks etme eğilimindedir. Cerrahi sonrası beş yıllık nüks oranları %39-58 arasında bildirilmektedir (1,7-9). Atipik meningiomlarda standart tedavi yaklaşımı maksimal güvenli rezeksiyon olarak kabul edilmekle beraber adjuvan tedaviler konusunda bir standardizasyon yoktur (4). Tarihsel olarak meningiomların radyorezistan olduğu, derece artırma riski taşıdığı, toksisiteyi artırdığı yönünde görüşler olmakla beraber, güncel çalışmalar-

da adjuvan radyoterapinin lokal kontrolü artırdığı bildirilmektedir (2,11).

Adjuvan radyoterapinin rolünü araştıran çalışmalar çoğunlukla tek merkezli, az hasta sayılı, retrospektif verilere dayanmakta ve radyoterapi sıklıkla daha kötü prognoza sahip hastalarda uygulanmaktadır. Buna rağmen yakın tarihli metaanalizlerde adjuvan radyoterapinin faydası belirgin olarak görülmektedir (3,5,16,17). Bu metaanalizlerin tamamında radyoterapinin gerek gross total rezeksiyon (GTR) gerekse de subtotal rezeksiyon (STR) sonrası lokal kontrolü artırdığı, bazı çalışmalarda ise genel sağkalım (GS) artışı da sağladığı bildirilmektedir.

ABD’de Ulusal Kanser veri tabanından toplanan 2004-2014 yılları arasında cerrahi rezeksiyon yapılmış +/- adjuvan radyoterapi uygulanmış atipik meningiom tanılı 7811 hastaya ait seride 5 yıllık genel sağkalım %76 olarak hesaplanmıştır (15). Çok değişkenli analizde en önemli prognostik faktörlerin GTR yapılması ve adjuvan radyoterapi olduğu görülmüştür. Her ikisi ile de ayrı ayrı HR 0,7 iken, GTR sonrası adjuvan radyoterapi alan grupta HR 0,47 olarak hesaplanmıştır. Yine aynı veri tabanından 2009-2012 arası tedavi edilmiş atipik meningiomlu 2515 hasta incelendiğinde STR sonrası radyoterapi uygulanmasının anlamlı düzeyde GS artışı sağladığı gösterilmiştir (18).

Geçtiğimiz yıllarda ABD ve Avrupa’dan atipik ve anaplastik meningiomlarda radyoterapinin rolünü araştıran iki prospektif, çok merkezli, faz 2 çalışma yayınlanmıştır. RTOG 0539 çalışması üç prognostik grupta grade, rekürens durumu ve cerrahi durumuna göre tedavi yaklaşımı uygulanan prospektif, faz 2 çalışmadır. Grup 2’de (orta risk) yeni tanı konulmuş GTR yapılmış grade 2 ve nüks grade 1 meningiomlarda tüm hastalara cerrahi sonrası 54 Gy/30 fraksiyon 3 boyutlu konformal veya yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) uygulanmıştır (14). Atipik meningiomlu, GTR yapılmış hastalarda hedef hacim tümör yatağı + 8-15 mm’dir. Primer sonlanım noktası 3 yıllık progresyonsuz sağkalım (PFS) olan çalışmada tarihsel seriler olan tek başına GTR ile 3yPFS %70, GTR+RT sonrası %90 ile karşılaştırılmıştır. Hasta grubunun %69’unun GTR uygulanmış atipik meningiom olduğu çalışmada adjuvan RT sonrası 3 yıllık PFS %94, GS %96, lokal nüks %4 olarak hesaplanmış ve tarihsel tek başına cerrahi serilerine göre üstün olduğu görülmüştür. Erken sonuçların açıklandığı bu çalışmada yan etkiler grade 1-2 ile sınırlı kalmış, grade 3 ve üzeri yan etki gözlenmemiştir. Grup 3’te (yüksek risk) ise STR yapılmış veya rekürens grade 2 ve tüm grade 3 meningiomlara cerrahi sonrası 60 Gy/30 fraksiyon radyoterapi uygulanmıştır (13). Bu gruptaki hastalarda 54 Gy’lik hacme 20 mm CTV marjini verilmiş, boost için 10 mm marjin verilerek 60 Gy’e çıkmıştır. Tüm grupta 3yPFS %59, GS %79 olarak hesaplanmıştır. Yeni tanı konulmuş STR’lu grade 2 hastalarda 3yPFS %73 iken, rekürens hastalarda %45’tir. Rekürens geliştikten sonra tümör kontrolünün daha zor olduğu vurgulanmaktadır.

Atipik ve malign meningiomlarda adjuvan radyoterapiyi inceleyen diğer Avrupa çalışmasında da (EORTC 22042-26042) benzer sonuçlar raporlanmıştır (19). GTR yapılmış atipik meningiomlu 56 hasta değerlendirildiğinde 60 Gy/30 fraksiyon radyoterapi sonrası 3yPFS %89, GS %98 olarak hesaplanmıştır. Yine tarihsel serilere ait primer sonlanım noktası olan 3yPFS %70’in üzerinde çıkmıştır.

Bu iki faz 2 çalışmanın da pozitif çıkması sonucunda en çok merak edilen, GTR sonrası atipik meningiomlu hastalarda adjuvan radyoterapinin rolünü araştıran iki faz 3, randomize çalışma başlatılmıştır. ROAM/EORTC 1308 çalışmasında hedeflenen 154 hastanın alımı tamamlanmış, takipleri sürmektedir (6). NRG BN-003 çalışmasında ise hasta alımı devam etmektedir (12). Her iki çalışmanın sonuçları GTR yapılmış atipik meningiomlu hastalarda adjuvan radyoterapinin rolü ile ilgili sorulara yüksek kanıt seviyesinde yanıt verecektir.

■ KAYNAKLAR

1. Aghi MK, Carter BS, Cosgrove GR, Ojemann RG, Amin-Hanjani S, Martuza RL, Curry WT Jr, Barker FG 2nd: Long-term recurrence rates of atypical meningiomas after gross total resection with or without postoperative adjuvant radiation. *Neurosurgery* 64(1):56-60; discussion 60, 2009
2. Bagshaw HP, Burt LM, Jensen RL, Suneja G, Palmer CA, Couldwell WT, Shrieve DC: Adjuvant radiotherapy for atypical meningiomas. *J Neurosurg* 126(6):1822-1828, 2017
3. Chun SW, Kim KM, Kim MS, Kang H, Dho YS, Seo Y, Kim JW, Kim YH, Park CK: Adjuvant radiotherapy versus observation following gross total resection for atypical meningioma: A systematic review and meta-analysis. *Radiat Oncol* 16(1):34, 2021
4. Goldbrunner R, Stavrinou P, Jenkinson MD, Sahm F, Mawrin C, Weber DC, Preusser M, Minniti G, Lund-Johansen M, Lefranc F, Houdart E, Sallabanda K, Le Rhun E, Nieuwenhuizen D, Tabatabai G, Soffietti R, Weller M: EANO guideline on the diagnosis and management of meningiomas. *Neuro Oncol* 23(11):1821-1834, 2021
5. He L, Zhang B, Zhang J, Guo Z, Shi F, Zeng Q: Effectiveness of postoperative adjuvant radiotherapy in atypical meningioma patients after gross total resection: A meta-analysis study. *Front Oncol* 10: 556575, 2021
6. Jenkinson MD, Javadpour M, Haylock BJ, Young B, Gillard H, Vinten J, Bulbeck H, Das K, Farrell M, Looby S, Hickey H, Preusser M, Mallucci CL, Hughes D, Gamble C, Weber DC: The ROAM/EORTC-1308 trial: Radiation versus Observation following surgical resection of Atypical Meningioma: Study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 16:519, 2015
7. Klinger DR, Flores BC, Lewis JJ, Hatanpaa K, Choe K, Mickey B, Barnett S: Atypical meningiomas: Recurrence, reoperation, and radiotherapy. *World Neurosurg* 84(3):839-845, 2015
8. Komotar RJ, Iorgulescu JB, Raper DM, Holland EC, Beal K, Bilsky MH, Brennan CW, Tabar V, Sherman JH, Yamada Y, Gutin PH: The role of radiotherapy following gross-total resection of atypical meningiomas. *J Neurosurg* 117(4):679-686, 2012
9. Mair R, Morris K, Scott I, Carroll TA: Radiotherapy for atypical meningiomas. *J Neurosurg* 115(4):811-819, 2011
10. Ostrom QT, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS: CBTRUS Statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2014-2018. *Neuro Oncol* 23(12 Suppl 2):iii1-iii105, 2021
11. Pant S, Tonse R, Kannan S, Moiyadi A, Shetty P, Epari S, Sahay A, Sastri GJ, Jalali R, Gupta T: Impact of timing of radiation therapy on outcomes in atypical meningioma: A clinical audit. *Pract Radiat Oncol* 8(5):e275-e284, 2018
12. Rogers CL: Phase III Trial of Observation Versus Irradiation for a Gross Totally Resected Grade II Meningioma. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03180268* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03180268?term=NRG+BN+003&draw=2&rank=1>
13. Rogers CL, Won M, Vogelbaum MA, Perry A, Ashby LS, Modi JM, Alleman AM, Galvin J, Fogh SE, Youssef E, Deb N, Kwok Y, Robinson CG, Shu HK, Fisher BJ, Panet-Raymond V, McMillan WG, de Groot JF, Zhang P, Mehta MP: High-risk Meningioma: Initial outcomes from NRG oncology/RTOG 0539. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 106(4):790-799, 2020

14. Rogers L, Zhang P, Vogelbaum MA, Perry A, Ashby LS, Modi JM, Alleman AM, Galvin J, Brachman D, Jenrette JM, De Groot J, Bovi JA, Werner-Wasik M, Knisely JPS, Mehta MP: Intermediate-risk meningioma: Initial outcomes from NRG Oncology RTOG 0539. *J Neurosurg* 129(1):35-47, 2018
15. Rydzewski NR, Lesniak MS, Chandler JP, Kalapurakal JA, Pollom E, Tate MC, Bloch O, Kruser T, Dalal P, Sachdev S: Gross total resection and adjuvant radiotherapy most significant predictors of improved survival in patients with atypical meningioma. *Cancer* 124(4):734-742, 2018
16. Song D, Xu D, Han H, Gao Q, Zhang M, Wang F, Wang G, Guo F: Postoperative adjuvant radiotherapy in atypical meningioma patients: A meta-analysis study. *Front Oncol* 11: 787962, 2021
17. Unterberger A, Nguyen T, Duong C, Kondajji A, Kulinich D, Yang I: Meta-analysis of adjuvant radiotherapy for intracranial atypical and malignant meningiomas. *J Neurooncol* 152(2): 205-216, 2021
18. Wang C, Kaprelian TB, Suh JH, Kubicky CD, Ciporen JN, Chen Y, Jaboin JJ: Overall survival benefit associated with adjuvant radiotherapy in WHO grade II meningioma. *Neuro Oncol* 19(9):1263-1270, 2017
19. Weber DC, Ares C, Villa S, Peerdeman SM, Renard L, Baumert BG, Lucas A, Veninga T, Pica A, Jefferies S, Ricardi U, Miralbell R, Stelmes JJ, Liu Y, Collette L, Collette S: Adjuvant postoperative high-dose radiotherapy for atypical and malignant meningioma: A phase-II parallel non-randomized and observation study (EORTC 22042-26042). *Radiother Oncol* 128(2):260-265, 2018