

## Derleme

# Hemanjiyoblastomlarda Radyocerrahi Etkin midir? Is Radiosurgery Effective in Hemangioblastomas?

Mesut Emre YAMAN, Hakan EMMEZ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

## ÖZ

Hemanjiyoblastomlar, santral sinir sistemi özellikle de posterior fossa yerleşimi gösteren benign, vasküler tümörlerdir. Santral sinir sistemi hemanjiyoblastomları sporadik veya von Hippel- Lindau hastalığı ile ilişkili olarak görülebilir. Soliter hemanjiyoblastomların standart tedavisi mikrocerrahi rezeksiyondur. Bununla birlikte, küçük - orta hacimli, kritik yerleşimli semptomatik ya da asemptomatik, nüks veya primer olgularda radyocerrahi etkin ve güvenli bir tedavi seçeneğidir. Hemanjiyoblastomlarda radyocerrahi ile lokal tümör kontrolü %74-96 arasındadır. Derlemede, sporadik veya VHL ilişkili hemanjiyoblastomlarda radyocerrahinin etkinliği konusunda güncel literatür ışığında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Hemanjiyoblastom, von-Hippel Lindau, Radyocerrahi

## ABSTRACT

Hemangioblastomas are rare benign, vascular tumors of the central nervous system that often occur in the posterior fossa. Central nervous system hemangioblastomas can present as sporadic lesions or in association with von Hippel-Lindau (VHL) disease. Current treatment for solitary hemangioblastomas is microsurgical resection. However, radiosurgery is a safe and efficient treatment option in critically located small to middle sized hemangioblastomas, whether symptomatic or not. Local tumor control rate with radiosurgery is 74%-96% in hemangioblastomas. This review focuses on the efficacy of radiosurgery in sporadic and VHL-associated hemangioblastomas in the light of the relevant literature.

**KEYWORDS:** Hemangioblastoma, von-Hippel Lindau, Radiosurgery

## ■ GİRİŞ

Hemanjiyoblastomlar, santral sinir sistemi - özellikle de posterior fossa yerleşimli, yüksek derecede vasküler, sıklıkla düzgün sınırlı, WHO grade 1 benign tümörlerdir (20). Tüm santral sinir sistemi tümörlerinin %1-3'ünü oluşturmaktadırlar (4). Erkek cinsiyette ve 3.-5. dekatta daha sık görülmektedirler (33). Hemanjiyoblastomlar, sıklıkla solid tümör dokusu çevresinde kist ve ödem oluşturmaktadırlar. Peritümöral kist oluşumunun artmış vasküler permeabilite ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (18,19).

Bildirilen olguların çoğunluğu sporadik olmasına karşın, %20-40'ı otozomal dominant geçişli VHL tümör süpresör geninin 3.

kromozom kısa bacağında görülen mutasyon sonucu ortaya çıkan von Hippel-Lindau (VHL) hastalığı ile ilişkilidir (3,7). Sporadik hemanjiyoblastomlar sıklıkla serebellum'da yerleşim gösterirken, VHL ile ilişkili hemanjiyoblastomlar serebellum, beyin sapı, spinal kord yerleşimi gösterebilmektedirler (21,22). Sporadik ve VHL ilişkili hemanjiyoblastomlar, erişkin posterior fossa yerleşimli tümörlerin %7,5'ini oluşturmaktadırlar (3).

Histolojik olarak benign olmaları sebebiyle, klinik semptom ve bulgular daha çok kitle etkisine bağlı komşu anatomik yapılara bası sonucu ortaya çıkmaktadır (11). Bunun yanı sıra sık olmamakla birlikte hemanjiyoblastomlar ektojik eritropoetin üretimi ile paraneoplastik polisitemi'ye sebep olmaktadır (38).



Yazışma adresi: Hakan EMMEZ  
E-posta: hakanemmez@gmail.com

Soliter Hemanjiyoblastomların tedavisinde amaç total cerrahi rezeksiyon olmalıdır. Genellikle total olarak çıkarılan bu tümörlerin cerrahisinde tümörün kist duvarının neoplastik doku olmadığı, bu sebeple kist duvarının çıkartılmasının gerekli olmadığı bildirilmiştir (30). Total olarak eksize edilen hemanjiyoblastomların nüks ihtimali oldukça nadir olmakla birlikte, cerrahi sonrası olguların büyük bölümünde semptomlarda iyileşme görülmektedir. Buna karşın subtotal eksizyonda nüks oranları %20 düzeylerine çıkmaktadır (8). Temel tedavi seçeneği cerrahi olmakla birlikte, özellikle kritik yerleşimli, küçük boyutlu lezyonlarda, rezidü ve nüks tümörlerde radyocerrahi önemi giderek artan bir tedavi seçeneği haline gelmiştir (Şekil 1) (27). Son yıllarda stereotaktik radyocerrahi'deki (SRC) gelişmeler ile doğru orantılı olarak SRC, minimal invazif primer, adjuvan veya kurtarma tedavisi olarak hemanjiyoblastomlarda kullanılmaktadır (14,29). Lokalizasyonu ya da çeşitli ko-morbiditeler nedeniyle hastanın cerrahi rezeksiyon açısından uygun olmaması radyocerrahinin tercih edildiği durumlardır. Ayrıca, VHL ilişkili hemanjiyoblastom olgularında tekrarlayan cerrahi girişimler yerine radyocerrahi uygulaması tercih edilmektedir (27).

Bu derlemede santral sinir sistemi hemanjiyoblastomlarında radyocerrahinin etkinliği, uzun dönem sonuçları ve güvenilirliği konusunda güncel literatür ışığında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

### Hemanjiyoblastom'da Radyocerrahi

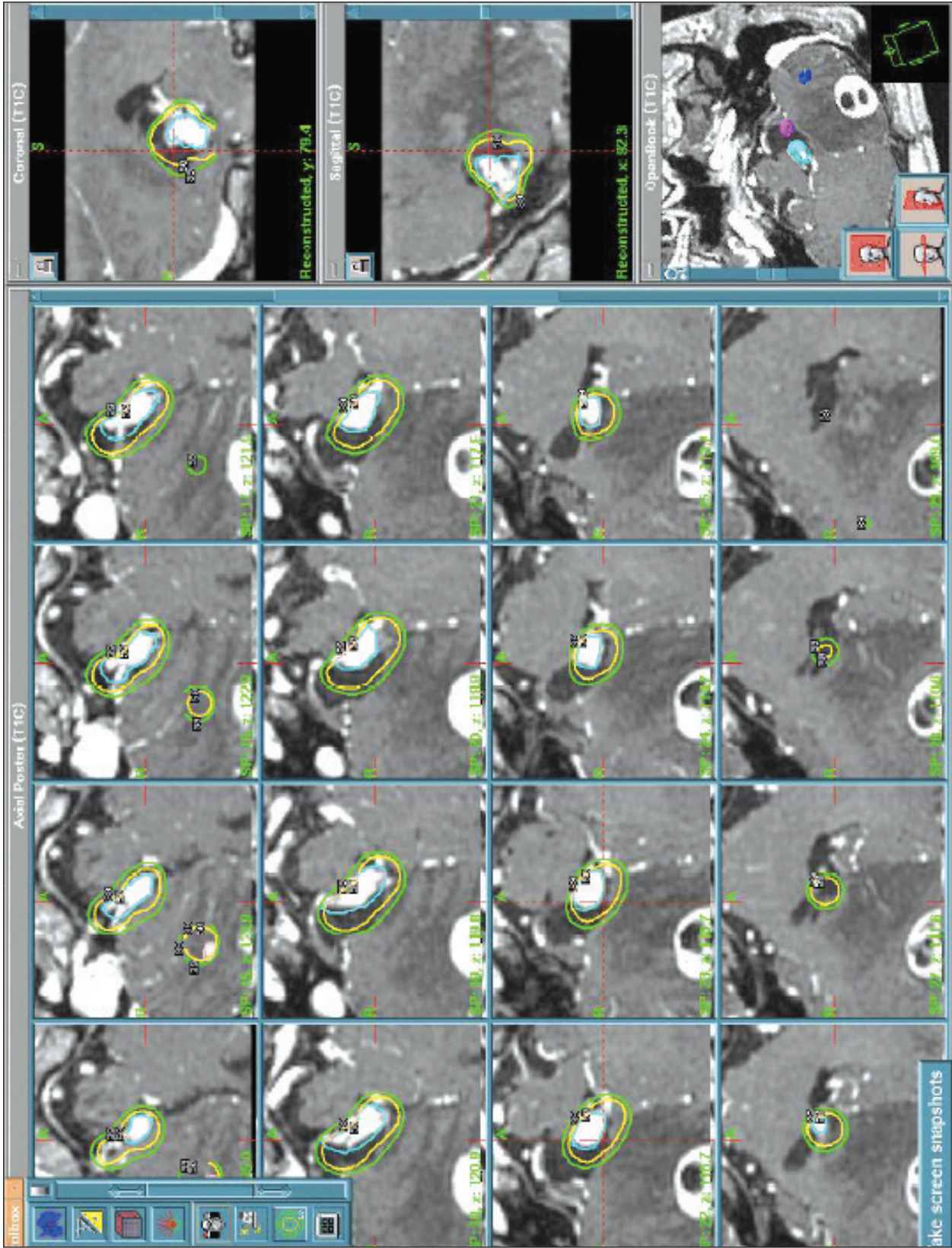
Hemanjiyoblastomların radyocerrahi veya konvansiyonel radyasyon tedavisi ile tedavisinde başarı kriteri, seri görüntüleme tetkiklerinde tümörün stabil kalması veya küçülmesi olarak kabul edilir (30). Geçmiş yıllarda, rezidü veya lokalizasyon açısından cerrahi tedavisi mümkün olmayan hemanjiyoblastomlarda konvansiyonel fraksiyone radyoterapi kullanılmaktaydı. Bu döneme ait literatür, radyasyon dozu ile lokal tümör kontrolünün birbiri ile doğru orantılı olduğu noktasındaydı. Sun ve ark. tarafından 24 hasta ile yapılan bir çalışmada, >36 Gy ile tedavi edilen hastaların 10 yıllık sağkalım oranı %57 iken, <36 Gy ile tedavi edilen hastaların 10 yıllık sağkalım oranı %27'ye düştüğünü bildirmiştir (35). Buna rağmen, fraksiyone radyoterapi uygulamalarında doz artımı yapılsa bile kontrol oranları %27-57 gibi düşük bir düzeyde rapor edilmiştir (5). Bunun dışında uygulanan radyoterapiye bağlı, beyin dokusunun radyasyon maruziyeti sebebiyle uzun dönemde nörolojik yan etkiler ortaya çıkmaktadır (31). Ayrıca fraksiyone radyoterapi yöntemlerinin hemanjiyoblastom'da ektopik eritropoetin salınımı üzerine etkisiz kalmış ve kısmi cerrahi rezeksiyon sonrası tümör kontrolü sağlayamamıştır (10).

SRC ise, özellikle yüksek derecede vasküler benign tümörlerde, standart radyoterapiye oranla daha etkin tümör kontrolü sağlamaktadır (27). Küçük boyutlu tümörlerde bile tam hedefleme sağlamakta ve cerrahi işlemlere kıyasla daha düşük morbiditeye sebep olmaktadır. SRC'nin hemanjiyoblastom üzerine olan etkisi histolojik olarak incelenmiş ve stromal hasar oluşturarak hücre ölümüne sebep olduğu gösterilmiştir (24). Uluslararası çok merkezli bir çalışmada Kano ve ark. tarafından tedavi edilen 189 hastanın 3 yıllık lokal kontrol oranlarının %92, 5 yıllık lokal kontrol oranlarının %89, 10 yıllık

kontrol oranlarının %79 olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, toplam sağkalım oranlarının 3 yılda %94, 5 yılda %90 ve 10 yılda %74 olduğu bildirilmiştir (14).

### VHL İlişkili Hemanjiyoblastom

VHL hastalığı VHL geninde fonksiyon kaybına sebep olan mutasyon sonucu oluşan otozomal dominant geçişli bir tümör sendromudur. VHL hastalığında, santral sinir sistemi hemanjiyoblastomları, pankreas kistleri, karaciğer, böbrek, endolenfatik kese tümörleri, renal hücreli karsinom ve feokromasitoma görülme sıklıkları artmaktadır (21,22). VHL hastalarının %60-80'inde en sık karşılaşılan lezyon santral sinir sistemi hemanjiyoblastomu olmasının yanı sıra, hemanjiyoblastom VHL hastalarında mortalitenin %47'sini oluşturmaktadır (7). Sporadik hemanjiyoblastomlara oranla VHL ile ilişkili hemanjiyoblastomlar, aldıkları tanı nedeniyle daha yakın takip edilmeleri sebebiyle daha küçük boyutta iken tespit edilmekte, buna bağlı olarak da radyoterapiye bağlı tümör kontrol oranları sporadik olgulara göre daha yüksek olmaktadır (27). Genelde yakın takip sebebiyle erken tespit edilen VHL ilişkili santral sinir sistemi hemanjiyoblastomları asemptomatiktirler. Bu sebeple, bu lezyonların takip ya da tedavi edilmelerinin kararı VHL ile ilişkili hemanjiyoblastomların tümör biyolojisi ile yakından ilişkilidir. VHL ilişkili hemanjiyoblastomların genelde, ortalama 13±15 ay kadar sürebilen büyüme periyodu ile yaklaşık 25±19 ay kadar sürebilen sessiz bir dönemden oluşan iki fazlı bir büyüme paterni bulunduğu bildirilmiştir (1). Bu bifazik büyüme paterni dışında, VHL ilişkili hemanjiyoblastomların lineer ya da ekspansiyonel büyüme paterni de sergileyebildiği rapor edilmiştir (17). Eritropoetin ve (Hipoksinin tetiklediği faktör) HIF1α 1alfa ve HIF2α ekspresyonunun bifazik büyüme paterninde progresyon ve semptomatik olma ile ilişkili olduğu bildirilse de, radyolojik takiplerde stabil olarak seyreden olguların da semptomatik olabildiği vurgulanmıştır (1,13,14,17-19). VHL ilişkili hemanjiyoblastom olgularında %97 oranında progres ve %40 oranında semptomatik prezentasyon varlığı bildirilmiştir (9). Buna ek olarak, asemptomatik olgularda SRC tedavisi sonrası uzun dönem takiplerde, hastaların %33'ünde progresyon geliştiği bildirilmiştir (2). Başka bir çalışmada, beyin sapı veya derin serebellum yerleşimli olgularda, progresyon durumunda görülebilecek olası katastrofik sonuçlara engel olmak amacıyla, ilk seçenek olarak erken radyoterapi uygulaması savunulmuştur (9). Lonser ve ark. 225 VHL ilişkili hemanjiyoblastom hastasının 1921 tümörünün tedavi sonuçlarına göre, tümör lokalizasyonu ve tümör boyutuna göre semptom gelişiminin ön görülebilir olduğunu savunmuşlardır. Buna göre, çapı >4mm tümörlerin, beyin sapı yerleşimli ve çapı >4,5 mm tümörlerin, spinal kord yerleşimi ve çapı >4,5 mm olan tümörlerin semptomatik olma eğiliminin arttığı bildirilmiştir (17). Fakat tümör boyutu ya da lokalizasyonunun mutlak semptom oluşturma riski ile ilgili kesin bir kriteri bulunmamaktadır. Bu sebeple, asemptomatik olgularda yakın takip uygun bir seçenek olabileceği gibi, semptom gelişmiş hastalarda uygulanacak radyocerrahinin nörolojik defisitleri düzeltmede etkin olmaması sebebiyle, uygun görülen ve semptom oluşturma açısından riskli bulunan asemptomatik olgularda ilk tercih olarak radyocerrahi uygulaması güncel yaklaşımı yansıtmaktadır (27).



**Şekil 1:** Daha önce iki kez opere edilen VHL ilişkili hemanjiyoblastom hastasının, nüks ve primer solid ve kistik komponentli çoklu serebellar lezyonlarına Gamma Knife radyocerrahi planlama aşaması. (Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Gamma Knife Merkezi arşivinden).

## Kistik Hemanjiyoblastom

Hemanjiyoblastomlarda kist oluşumu, tümörün mikrovasküler endotelial hücreler arasındaki sıkı bağlantı noktalarının (tight-junction) yokluğu sonucu oluşmaktadır (6). Kistik hemanjiyoblastomların SRC ile tedavisinin daha zor olduğu literatürde gösterilmiştir (27). Asemptomatik kistlerden farklı olarak semptomatik kistlerin, eşlik eden solid tümörden daha büyük bir boyutta olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte kistik hemanjiyoblastomların kistik komponentlerinde, radyolojik olarak 1.5 yıllık takipte kistlerin %50'sinde, 3 yıllık takipte %72'sinde progresyon olduğu görülmüştür (27). Kistik Hemanjiyoblastomlarda radyocerrahinin solid komponente etki edebilmesi amacıyla stereotaktik kist drenajı önerilmiş, drenaj yapılmadan uygulanan SRC tedavisinin etkisinin hemen ortaya çıkmadığı ve bu sebeple kısa sürede semptomların azaltılmasının mümkün olmadığı bildirilmiştir (16). Kano ve ark. SRC uygulanan toplam 9 kistik ve solid içeriği bulunan hemanjiyoblastom hastasının 4'ünde progresyon olduğu, bu 4 olgudan 3'üne kist aspirasyonu veya cerrahi müdahale gerektiği bildirilmiştir (13). Kistik hemanjiyoblastomlarda endotelial sıkı bağlantılarının yokluğuna ek olarak SRC uygulaması sonrası kan-beyin bariyerinin bozulması kist büyümesi ve progresyona sebep olmaktadır (24). Bu sebeple kistik hemanjiyoblastomların tedavisinde cerrahi rezeksiyon daha etkin iken, küçük çaplı kistik (küçük çaplı kistin tam bir tanımlaması yapılmamış) hemanjiyoblastomlarda SRC tedavisinin uygulanabileceği bildirilmiştir (27).

## Tümör Kontrolü

Literatür incelendiğinde, lokal tümör kontrol oranlarının, 5 yıllık takip göz önünde bulundurulduğunda çok iyi sonuçlar ortaya koyduğu gösterilmiştir. Silva ve ark. 12 hastanın 20 tümörüne Gamma Knife (GK) uygulaması sonrası takiplerinde, 1 yıllık lokal tümör kontrolünün %100, 3 yıllık %90 ve 5 yıllık tümör kontrolünün %85 olduğunu bildirmişlerdir (34). Çalışma ayrıca, nüks sebebiyle GK uygulanan olgular ile primer tedavi seçeneği olarak GK uygulanan olgular arasında, yine VHL ilişkili hemanjiyoblastom ile sporadik olgular arasında tümör kontrolü açısından herhangi bir fark bulunmadığını göstermiştir. Buna karşın solid tümörlerde lokal kontrolün daha iyi olduğunu savunmuştur (34). Uluslararası çok merkezli bir retrospektif çalışmada Kano ve ark. 186 hastanın SRC uygulanmış 516 hemanjiyoblastomunun uzun dönem takiplerinde, lokal tümör kontrolünün 3 yılda %92, 5 yılda %89 ve 10 yılda %79 olduğunu göstermiştir. Lokal tümör kontrolüne etki eden faktörler arasında VHL ilişkili hemanjiyoblastom, solid tümör, küçük tümör hacmi, yüksek marjinal doz olduğunu bildirmiştir (14). Toplam 56 intrakraniyal hemanjiyoblastomu bulunan 14 hastalık bir çalışmada, 1, 2 ve 6. yıllık lokal kontrol oranları sırasıyla %98, %88 ve %73 olarak bildirilmiş, istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da kistik komponentin varlığı tedavide başarılı olumsuz yönde etkilediği vurgulanmıştır (31). SRC uygulanan 7 hastanın toplam 10 hemanjiyoblastomunun takibinde, lokal kontrol oranlarının 5 yıllık takipte %94, 10 yıllık takipte %80 olduğunu bildiren Hanakita ve ark. literatür ile paralel, solid lezyon, küçük tümör hacmi ve VHL ilişkili hemanjiyoblastomun lokal tümör kontrolü üzerine anlamlı katkı sağladığını bilmişlerdir (9). Sayer ve ark. 26 hemanjiyoblastomu bulunan 14 hastanın tedavi sonuçlarında,

1, 5 ve 10 yıllık lokal tümör oranlarının sırasıyla %89, %74 ve %50 olduğunu bildirmişlerdir. Çoklu lezyonu olan olgularda tümör progresyonun 7.9 kat arttığını bildirmişlerdir (33). Karabağlı ve ark. 34 solid hemanjiyoblastomu bulunan 13 hastanın ortalama 50.2 aylık takipleri neticesinde lokal tümör kontrol oranını %91,2 olarak bildirmiş, 3 cm'den küçük çaplı tümörlerde, sporadik veya VHL ilişkili hemanjiyoblastom olsun GK uygulamasının güvenli ve etkili bir yöntem olduğunu savunmuşlardır (15). SRC uygulanan 20 VHL hastasının 44 hemanjiyoblastomunun takibinde, 2,5,10 ve 15 yıllık lokal kontrol oranları sırasıyla %91, %83, %61, ve %51 olarak bildirilmiştir (2). Matsunaga ve ark. GK uygulanan 22 hasta ve 67 hemanjiyoblastom olgusunda retrospektif bir değerlendirme yaparak, ortalama 63 aylık takip süresince lokal tümör kontrol oranının %83.6 olduğunu bildirmişlerdir (23). Bu çalışmada, tümör kontrolüne olumsuz etki eden tek faktörün kistik komponenti bulunan olgular olduğu tespit edilmiştir. Wang ve ark. 35 hastada intrakraniyal hemanjiyoblastoma yönelik GK uygulamış, 1, 2, 3,4 ve 5 yıllık lokal tümör kontrol oranlarını sırasıyla %94, %85, %82, %79 ve %71 olarak bildirmişlerdir (37). Tago ve ark SRC uygulanmış 38 hemanjiyoblastomun retrospektif incelemesinde 5 ve 10 yıllık lokal tümör kontrol oranlarını her ikisinde de %96,2 olarak tespit etmişlerdir (36).

Hemanjiyoblastomların tedavisinde SRC uygulaması ile ilgili tüm literatürü sistematik olarak inceleyen bir meta-analizi sonucuna göre, 5 yıllık progresyonsuz sağ kalım oranlarının incelemeye dahil edilmiş çalışmalarda %88,4 olduğu, 5 yıllık tümör kontrolü açısından çok iyi sonuçlar ortaya koyduğu gösterilmiştir (27). Fakat yine de uzun dönem etkinliği ve sonuçlarının araştırılması gerektiği vurgulanmıştır. Pan ve ark.'larının yayınladığı bu güncel derleme göz önünde bulundurularak, literatürde SRC ile tedavi edilen intrakraniyal hemanjiyoblastom olgularının klinik özellikleri, takip süreleri, uygulanan işlemin parametreleri, yan etki ve tümör kontrolü üzerine etkisi olan faktörler Tablo 1'de özetlenmiştir (27).

## Komplikasyonlar

SRC'e bağlı komplikasyonlar genellikle geç dönemde ortaya çıkarlar. Güncel literatürde, Pan ve ark. yaptığı sistematik derleme ve meta- analizinde, yan etkilerini bildiren 23 çalışma araştırmaya dahil edilmiş, oran %0 -%50 arasında bulunmuştur (median %3.1). Öne çıkan en sık yan etkiler, hidrosefali, radyasyon nekrozu, peritümöral ödem, baş ağrısı, bulantı ve kusma olarak sıralanmaktadır. Radyasyon nekrozu oluşumunda tümör boyutu ve buna bağlı olarak uygulanan marjinal dozun yüksek olması önemli bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (27).

## Sonuç

Hemanjiyoblastomların radyocerrahi ile tedavisinde %74-96 oranında tümör kontrol oranı sağlandığı gösterilmiştir. Düşük yan etki görülme oranı, SRC'nin etkin ve güvenilir bir şekilde kullanılmasına olanak sağlamaktadır. Hemanjiyoblastomların nadir görülen patolojiler olmaları, tümör biyolojisi ve büyüme süreçleri farklılık göstermesi sebebiyle, özellikle küçük - orta hacimli, kritik yerleşimli semptomatik ya da asemptomatik, nüks veya primer olgularda radyocerrahi etkin ve güvenli bir tedavi seçeneğidir.

Tablo I: İntrakraniyal Hemanjiyoblastomlarda Radyocerrahi Tedavisi ile İlgili Çalışmaların Verileri (Pan ve ark. Sistematik Derlemesinden Alınmıştır)

	Olgu sayısı (S/VHL/T)	Yaş (ortalama)	Tümör sayısı (S/VHL/T)	Metod	Mediyan tümör hacmi (cm3)	Mediyan marjinal doz (Gy)	Mediyan Maksimum doz (Gy)	Ortalama takip süresi (ay)	Mediyan takip süresi (ay)	5 yıllık prog-responsuz sağ kalım yüzdesi (%)	Lokal Tümör Kontrol Oranı (yıl -yüzde)	Yan etki gelişen olgu sayısı	Yan etki sebepleri	Tümör kontrolü ile ilişkili bulunan parametreler
Silva ve ark. (2016) (34)	1/11/12	51,7	23/22/46	GK	0,946	24	39	Belirtilmemiş	64	85	1 - %100 3 - %90 5 - %85	2	Hidrosefali, radyasyon nekrozu, baş ağrısı	Solid tümör
Kano ve ark. (2015) (14)	106/80/186	47	182/335/517	GK	1,95	16	30	66	60	89	3 - %92 5 - %89 10 - %79	13	Hidrosefali, radyasyon nekrozu, 1 exitus	Genç yaş, kadın hasta, Nörolojik olarak asemptomatik, yüksek Karnofsky skoru
Puataweepong ve ark. (2014) (31)	5/9/14	41	X/X/56	X-Knife Cyber-Knife	0,26	20,5	Belirtilmemiş	28,96	24	88	1 - %98 2 - %88 6 - %73	0	-	Solid tümör
Hanakita ve ark. (2014) (9)	7/14/21	41	7/90/97	GK	Belirtilmemiş	18	40	Belirtilmemiş	96	94	5 - %94 10 - %80	3	Peritümöral ödem, tümör içi kanama, geçici hidrosefali	<0.13 cm3 solid lezyonlar, VHL ilişkili
Sayer ve ark. (2011) (33)	7/7/14	45,1	X/X/26	GK	1,65	18	37,89	55,4	29,5	74	1 - %89 5 - %74 10 - %50	0	-	Küçük boyutlu tümör, Az sayıda tümör
Karabağlı ve ark. (2011) (15)	6/7/13	33,3	6/28/34	GK	0,022	15	30	50,2	36	100	4 - %91,2	0	-	Belirtilmemiş
Ashagiri ve ark. (2010) (2)	0/20/20	37,5	0/44/44	GK LINAC	0,1 0,1	18,1 20	34,6 25,1	102	Belirtilmemiş	83	2 - %91 5 - %83 10 - %61 15 - %51	5	Baş ağrısı, çift görme, sersemlik	Belirtilmemiş
Kano ve ark. (2008) (13)	19/13/32	38	22/52/74	GK	0,072	16	30	Belirtilmemiş	50,1	89,9	Belirtilmemiş	1	Peritümöral değişiklikler	VHL ilişkili, solid tümör, Küçük boyut, büyük Marjinal doz
Matsunaga ve ark. (2007) (23)	12/10/22	51,9	13/54/67	GK	1,69	13	22,2	63	Belirtilmemiş	88	5 - %83,6	0	-	Solid tümör
Wang ve ark. (2005) (37)	14/21/35	36	X/X/93	GK	1,15	17,2	35,6	66	Belirtilmemiş	71	1 - %94 2 - %85 3 - %82 4 - %79 5 - %71	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	Büyük marjinal doz

Tablo 1: Devam

	Olgu sayısı (S/VHL/T)	Yaş (ortalama)	Tümör sayısı (S/VHL/T)	Metod	Mediyan tümör hacmi (cm3)	Mediyan marjinal doz (Gy)	Mediyan Maksimum doz (Gy)	Ortalama takip süresi (ay)	Mediyan takip süresi (ay)	5 yıllık prog- resyonsuz sağ kalım yüzdesi (%)	Lokal Tümör Kontrol Oranı (yıl -yüzde)	Yan etki gelişen olgu sayısı	Yan etki sebepleri	Tümör kontrolü ile ilişkili bulunan parametreler
Tago ve ark. (2005) (36)	6/7/13	43,4	XX/38	GK	0,23	20	40	Belirtilmemiş	35	96,2	5 - %96,2 10 - %96,2	3	Beyn ödemi, peritümöral kontrast tutulumu	Belirtilmemiş
Park ve ark. (2005) (28)	4/5/9	37,5	9/75/84	GK	0,0475	16,6	Belirtilmemiş	52,4	31	100	Belirtilmemiş	1	Posterior fossada ödeme bağlı hidrosefali	Belirtilmemiş
Rajaraman ve ark. (2004) (32)	0/14/14	35	0/30/30	GK	2,1	19,5	Belirtilmemiş	34	Belirtilmemiş	83	Belirtilmemiş	0		Belirtilmemiş
Jawahar ve ark. (2000) (12)	13/14/27	32	13/16/29	GK	3,2	16,1	32,5	48	Belirtilmemiş	75,2	2 - %84,5 (±%7,1) 5 - %75,2 (±%8,9)	3	Hidrosefali, bulantı, kusma, baş ağrısı	Küçük boyutlu tümör, Büyük marjinal doz
Niemala ve ark. (1996) (25)	6/4/10	45	6/5/11	GK	1,288	20	36	48,2	43	100	Belirtilmemiş	0	-	Solid tümörler
Page ve ark. (1993) (26)	0/4/4	40,25	0/11/11	LINAC	1,02	Belirtilmemiş	35	22	22,5	Belirtilmemiş	1,5 - %100	2	Radyasyon nekrozu	Belirtilmemiş

**S:** Sporadik, **VHL:** Von Hippel Lindau, **T:** Toplam, **GK:** Gamma knife, **X:** Belirtilmemiş.

## ■ KAYNAKLAR

1. Ammerman JM, Lonser RR, Dambrosia J, Butman JA, Oldfield EH: Longterm natural history of hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease: Implications for treatment. *J Neurosurg* 105:248–255, 2006
2. Asthagiri AR, Mehta GU, Zach L, Li X, Butman JA, Camphausen KA, Lonser RR: Prospective evaluation of radiosurgery for hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease. *Neuro Oncol* 12:80–86, 2010
3. Bamps S, Calenbergh FV, Vleeschouwer SD, Loon JV, Sciort R, Legius E, Goffin J: What the neurosurgeon should know about hemangioblastoma, both sporadic and in Von Hippel-Lindau disease: A literature review. *Surg Neurol Int* 4:145, 2013
4. Brundl E, Schodel P, Ullrich OW, Brawanski A, Schebesch KM: Surgical resection of sporadic and hereditary hemangioblastoma: Our 10-year experience and a literature review. *Surg Neurol Int* 5:138, 2014
5. Chang SD, Meisel JA, Hancock SL, Martin DP, McManus M, Adler JR Jr: Treatment of hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease with linear accelerator-based radiosurgery. *Neurosurgery* 43:28–34, discussion 34–35, 1998
6. Chen Y, Tachibana O, Hasegawa M, Xu R, Hamada J, Yamashita J, Hashimoto N, Takahashi JA: Absence of tight junctions between microvascular endothelial cells in human cerebellar hemangioblastomas. *Neurosurgery* 59:660–670, discussion-70, 2006
7. Conway JE, Chou D, Clatterbuck RE, Brem HJ, Long DM, Rigamonti D: Hemangioblastomas of the central nervous system in von Hippel-Lindau syndrome and sporadic disease. *Neurosurgery* 48:55–62, discussion 62–63, 2001
8. Goyal N, Agrawal D, Singla R, Kale SS, Singh M, Sharma BS: Stereotactic radiosurgery in hemangioblastoma: Experience over 14 years. *J Neurosci Rural Pract* 7(1):23-27, 2016
9. Hanakita S, Koga T, Shin M, Takayanagi S, Mukasa A, Tago M, Igaki H, Saito N: The long-term outcomes of radiosurgery for intracranial hemangioblastomas. *Neuro Oncol* 16:429–433, 2014
10. Hande AM, Nagpal RD: Cerebellar haemangioblastoma with extensive dissemination. *Br J Neurosurg* 10:507–511, 1996
11. Jagannathan J, Lonser RR, Smith R, DeVroom HL, Oldfield EH: Surgical management of cerebellar hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg* 108:210–222, 2008
12. Jawahar A, Kondziolka D, Garces YI, Flickinger JC, Pollock BE, Lunsford LD: Stereotactic radiosurgery for hemangioblastomas of the brain. *Acta Neurochir (Wien)* 142:641–644, discussion 644–645, 2000
13. Kano H, Niranjan A, Mongia S, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD: The role of stereotactic radiosurgery for intracranial hemangioblastomas. *Neurosurgery* 63:443–450, discussion 450–451, 2008
14. Kano H, Shuto T, Iwai Y, Sheehan J, Yamamoto M, McBride HL, Sato M, Serizawa T, Yomo S, Moriki A, Kohda Y, Young B, Suzuki S, Kenai H, Duma C, Kikuchi Y, Mathieu D, Akabane A, Nagano O, Kondziolka D, Lunsford LD: Stereotactic radiosurgery for intracranial hemangioblastomas: A retrospective international outcome study. *J Neurosurg* 122:1469–1478, 2015
15. Karabagli H, Genc A, Karabagli P, Abacioglu U, Sekre A, Kilic T: Outcomes of gamma knife treatment for solid intracranial hemangioblastomas. *J Clin Neurosci* 17:706–710, 2010
16. Lee GJ, Jung TY, Kim IY, Jung S, Jang WY, Moon KS, Kim SK: The clinical experience of recurrent central nervous system hemangioblastomas. *Clin Neurol Neurosurg* 123:90–95, 2014
17. Lonser RR, Butman JA, Huntoon K, Ashtagiri AR, Wu T, Bakhtian KD, Chew EY, Zhuang Z, Linehan WM, Oldfield EH: Prospective natural history study of central nervous system hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg* 120:1055–1062, 2014
18. Lonser RR, Butman JA, Oldfield EH: Pathogenesis of tumor-associated syringomyelia demonstrated by peritumoral contrast material leakage. Case illustration. *J Neurosurg Spine* 4(5):426, 2006
19. Lonser RR, Vortmeyer AO, Butman JA, Glasker S, Finn MA, Ammerman JM, Merrill MJ, Edwards NA, Zhuang Z, Oldfield EH: Edema is a precursor to central nervous system peritumoral cyst formation. *Ann Neurol* 58(3):392-399, 2005
20. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW: The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: A summary. *Acta Neuropathol* 131(6):803-820, 2016
21. Maher ER, Yates JR, Harries R, Benjamin C, Harris R, Moore AT, Ferguson-Smith MA: Clinical features and natural history of von Hippel-Lindau disease. *Q J Med* 77:1151–1163, 1990
22. Maher ER, Yates JR, Ferguson-Smith MA: Statistical analysis of the two stage mutation model in von Hippel-Lindau disease, and in sporadic cerebellar haemangioblastoma and renal cell carcinoma. *J Med Genet* 27:311–314, 1990
23. Matsunaga S, Shuto T, Inomori S, Fujino H, Yamamoto I: Gamma knife radiosurgery for intracranial haemangioblastomas. *Acta Neurochir (Wien)* 149:1007–1013, 2007
24. Nambu S, Otani R, Higuchi F, Uzuka T, Matsuda H, Kim P, Ueki K: Histology of hemangioblastoma treated with stereotactic radiosurgery confirms its effectiveness. *J Clin Neurosci*. 2018 May;51:43-45. doi: 10.1016/j.jocn.2018.02.003. Epub 2018 Feb 23.
25. Niemela M, Lim YJ, Soderman M, Jääskeläinen J, Lindquist C: Gamma knife radiosurgery in 11 hemangioblastomas. *J Neurosurg* 85:591–596, 1996
26. Page KA, Wayson K, Steinberg GK, Adler JR Jr: Stereotaxic radiosurgical ablation: An alternative treatment for recurrent and multifocal hemangioblastomas. A report of four cases. *Surg Neurol* 40(5):424-428, 1993
27. Pan J, Jabarkheel R, Huang Y, Ho A, Chang SD: Stereotactic radiosurgery for central nervous system hemangioblastoma: Systematic review and meta-analysis. *J Neurooncol* 137(1):11-22, 2018
28. Park YS, Chang JH, Chang JW, Chung SS, Park YG: Gamma knife surgery for multiple hemangioblastomas. *J Neurosurg* 102:97–101, 2005
29. Patrice SJ, Sneed PK, Flickinger JC, Shrieve DC, Pollock BE, Alexander E 3rd, Larson DA, Kondziolka DS, Gutin PH, Wara WM, McDermott MW, Lunsford LD, Loeffler JS: Radiosurgery for hemangioblastoma: Results of a multiinstitutional experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 35(3):493-499, 1996

30. Peker S, Emmez H: Nöroradyocerrahi, birinci baskı, Ankara: Buluş Tasarım, 2017
31. Puataweepong P, Dhanachai M, Hansasuta A, Dangprasert S, Sitathanee C, Puddhikarant P, Jiarpinitnun C, Ruangchanasetr R, Dechsupa P, Pairat K: The clinical outcome of intracranial hemangioblastomas treated with linac-based stereotactic radiosurgery and radiotherapy. *J Radiat Res* 55:761–768, 2014
32. Rajaraman C, Rowe JG, Walton L, Malik I, Radatz M, Kemeny AA: Treatment options for von Hippel-Lindau's haemangioblastomatosis: The role of gamma knife stereotactic radiosurgery. *Br J Neurosurg* 18:338–342, 2004
33. Sayer FT, Nguyen J, Starke RM, Yen CP, Sheehan JP: Gamma knife radiosurgery for intracranial hemangioblastomas-outcome at 3 years. *World Neurosurg* 75:99–105, discussion 45–48, 2011
34. Silva D, Grabowski MM, Juthani R, Sharma M, Angelov L, Vogelbaum MA, Chao S, Suh J, Mohammadi A, Barnett GH: Gamma Knife radiosurgery for intracranial hemangioblastoma. *J Clin Neurosci* 31:147-151, 2016
35. Sung DI, Chang CH, Harisiadis L: Cerebellar hemangioblastomas. *Cancer* 49:553–555, 1982
36. Tago M, Terahara A, Shin M, Maruyama K, Kurita H, Nakagawa K, Ohtomo K: Gamma knife surgery for hemangioblastomas. *J Neurosurg* 102:171–174, 2005
37. Wang EM, Pan L, Wang BJ, Zhang N, Zhou LF, Dong YF, Dai JZ, Cai PW, Chen H: The long-term results of gamma knife radiosurgery for hemangioblastomas of the brain. *J Neurosurg* 102:225–229, 2005
38. Zec N, Cera P, Towfighi J: Extramedullary hematopoiesis in cerebellar hemangioblastoma. *Neurosurgery* 29:34–37, 1991