

# RADIOCHIRURGIA STEREOTACTICĂ GAMMA KNIFE (RGK) ÎN TRATAREA MENINGIOAMELOR – STUDIU PE 550 DE PACIENȚI

## *Gamma Knife Stereotactic Radiosurgery (GKS) for the treatment of meningiomas – a study of 550 cases*

Radu Perin<sup>1</sup>, Rodica Stempurski<sup>1</sup>, Vasile Ciubotaru<sup>2</sup>, Ligia Tataranu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamentul de Terapii cu Energii Înalte, Spitalul Clinic de Urgență „Bagdasar-Arseni“, București

<sup>2</sup>Clinica Neurochirurgie III, Spitalul Clinic de Urgență „Bagdasar-Arseni“, București

### REZUMAT

**Introducere.** Meningioamele sunt tumori benigne care provin din granulațiile arahnoidiene. Meningioamele constituie o patologie deosebită pentru neurochirurgi, deoarece pot crește silențios și afecta structuri neurale deosebit de importante, în momentul în care devin simptomatice, rezecția neurochirurgicală poate fi curativă. În cazul meningioamelor care nu sunt abordabile chirurgical și pentru recidivele tumorale, Radiochirurgia Gamma Knife (RGK) constituie o soluție deosebit de eficientă.

**Material și metodă.** Studiul de față prezintă experiența autorilor în ceea ce privește folosirea RGK, pentru tratamentul acestor tumori, focusându-se pe un lot de 550 de pacienți diagnosticați și tratați pentru meningioame cu diverse localizări, pe o perioadă de 10 ani (2004-2014) la Spitalul Clinic de Urgență „Bagdasar-Arseni“ din București. Se compară impactul RGK, folosită atât în asociere cu microchirurgia deschisă, cât și ca unică metodă de tratament. Sunt evaluați pacienți cu tumori, cu volume cuprinse între 1 și 42 cm<sup>3</sup>. Folosirea RGK pentru tratamentul meningioamelor se desfășoară cu rezultate remarcabile, atât în asociere cu microneurochirurgia deschisă, cât și în absența celei din urmă.

**Rezultate.** Complicațiile majore ale tratamentului sunt reprezentate de lipsa de răspuns la tratament (7% din pacienți) și edemul cerebral post-iradiere (22% din pacienți), cu remisie ulterioară. Un fenomen deosebit de neplăcut se întâmplă în cazul unor meningioame convexitale, cu edem malign (<1%).

**Concluzii.** Prin multiplele avantaje pe care le prezintă, RGK este în momentul de față „vârful de lance“ în ceea ce privește tratamentul meningioamelor neabordabile neurochirurgical, precum și a completării tratamentului microneurochirurgical, în caz de rezecții parțiale, datorită diverșilor factori (vecinătate cu zone elocvente, artere, nervi). În condițiile în care tumorile întâlnite în practică depășesc resursele terapeutice ale aparatelor Gamma Knife, din cauza dimensiunilor, se poate încerca un abord microneurochirurgical deschis, urmând ca tumora restantă să fie iradiată stereotactic postoperator.

**Cuvinte cheie:** neurochirurgie, meningiom, radiochirurgie stereotactică, Gamma Knife, RGK, microneurochirurgie, RMN

### ABSTRACT

**Introduction.** Meningiomas are benign tumors which originate from the cells of the arachnoid granules. Meningiomas represent a special pathologic entity for neurosurgeons due to the fact that they can grow silently for a long time, and can affect important neural structures when they become symptomatic. The total resection of meningiomas is curative. For the meningiomas which are not surgically accessible and for reoccurrence. Gamma Knife radiosurgery (GKS) is a very efficient solution.

**Materials and methods.** The study below presents the experience of the authors regarding the use of GKS for the treatment of meningiomas. The authors focus on a population of 550 patients diagnosed and treated for meningiomas over a period of 10 years at the „Bagdasar-Arseni“ University Hospital in Bucharest. This study compares the impact of GKS when performed alone or in association with open microneurosurgery. The authors assessed patients with tumors ranging between 1 and 42 cm<sup>3</sup> in volume. GKS is used successfully to treat meningiomas, both independently and in association with open microsurgery.

Adresa de corespondență:

Dr. Perin Radu, Spitalul Universitar „Bagdasar-Arseni“, Șos. Berceni nr. 12, Sector 4, 041915, București, România

E-mail: perinradu@yahoo.com

**Results.** The major complications of the treatment are represented by lack of response to treatment (7% of patients) and transient cerebral edema (22% of patients). A disturbing phenomenon happens in a few meningiomas of the convexity, with malignant edema (<1%).

**Conclusion.** Given the multiple advantages it has, GKS is right now the tip of the spear regarding the therapeutic methods available for meningiomas. These tumors usually are benign in nature; however, a small percentage are malignant. Often, meningiomas cause no symptoms and require no immediate treatment. But the growth of benign meningiomas can cause serious problems. In some cases, such growth can be fatal. Typically, symptomatic meningiomas are treated with either radiosurgery or conventional surgery. When the tumors met in daily practice are larger than the therapeutical resources of the devices used for GKS, an open microsurgical approach may be attempted followed by stereotactic irradiation of the remnant tumor.

**Keywords:** meningiomas, stereotactic radiosurgery, Gamma Knife, GKS, microneurosurgery, MRI

## INTRODUCERE

Meningioamele provin din celule ale granulațiilor arahnoidale. Sunt de obicei tumori benigne, fiind atașate de dura mater și putând invada craniul, dar aproape niciodată nu invadează creierul. Mai rar pot fi meningioame atipice, care nu sunt nici benigne, nici maligne, dar au o mare tendință de a recidiva după chirurgie. Mult mai rar sunt tumori într-adevăr maligne. Sunt mai frecvente la femei decât la bărbați. Apar frecvent la nivelul sinusului sagital superior și a convexității cerebrale, în unghiul ponto-cerebelos și de-a lungul măduvei spinării.

Rezecția chirurgicală totală a meningioamelor benigne este curativă. Pentru meningioamele care nu sunt accesibile chirurgical și pentru recidivele tumorale, RGK este o soluție foarte eficientă. Meningioamele mici, asimptomatice, descoperite accidental, pot fi urmărite radiologic; aceste tumori au o rată medie de creștere de numai 0,24 cm pe an.

Puține meningioame au o evidență histologică de malignitate, cum ar fi pleomorfismul nuclear sau atipia celulară. Un indice mitotic crescut este predictiv pentru comportamentul agresiv. Meningioamele cu trăsături de agresivitate, chiar dacă sunt excizate macroscopic total, ar trebui să primească radioterapie postoperator, pentru că de obicei aceste tumori recidivează.

Datorită muncii asidue a Prof. Dr. Lars Leksell (neurochirurg, Suedia), Prof. Dr. Ladislau Steiner (neurochirurg, născut în România) și Prof. Dr. Borje Larsson (radiobiolog, Suedia), în 1976 a fost construită prima unitate de iradiere stereotactică Gamma Knife (GK), la Institutul Karolinska, din Suedia. (1) Acest aparat permite iradierea focalizată a diverselor leziuni din creier, cu o iradiere minimă a țesuturilor nobile înconjurătoare. Acest lucru este posibil, prin focalizarea a circa 200 (numărul exact depinde de model) de raze Gamma slabe, provenite din Cobalt<sup>60</sup>, într-un singur punct. (Fig. 1)

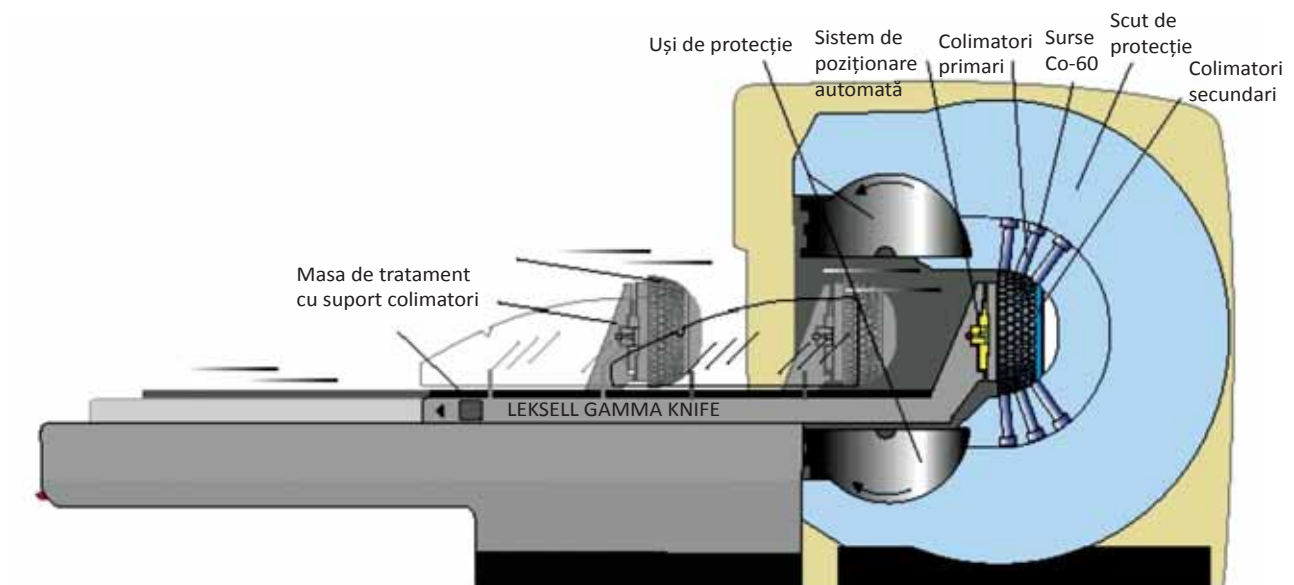


FIGURA 1. Schema modelului Gamma Knife C (www.elekta.com, modificat)

Iradierarea tumorilor induce, în decurs de 2-3 ani, sclerozarea și fibrozarea țesuturilor, prin afectarea ADN-ului celular și inhibarea replicării celulare.

Microneurochirurgia rămâne „standardul de aur” în tratamentul meningioamelor. Aceasta permite înlăturarea completă a tumorii. De multe ori însă, tumora înglobează sau este aderentă de țesuturi neuroase importante din punct de vedere funcțional (ex: sinusul cavernos); în acest caz rezecția completă este imposibilă, iar uneori intervenția chirurgicală nici nu este recomandată. De asemenea, recidivele tumorale, de obicei de mici dimensiuni, nu justifică o intervenție chirurgicală. În aceste cazuri, avantajele RGK sunt salutare pentru desăvârșirea tratamentului. Tratamentul radiochirurgical este deosebit de focalizat, crușând structurile sensibile (vase, nervi). Intervenția necesită o perioadă de spitalizare foarte redusă (câteva ore), nu este nevoie de anestezie generală, iar rezultatele sunt foarte bune (stoparea creșterii tumorale) în 92-95% din cazuri, cu complicații foarte rare și de mică amploare clinică. (2-10)

## MATERIAL ȘI METODĂ

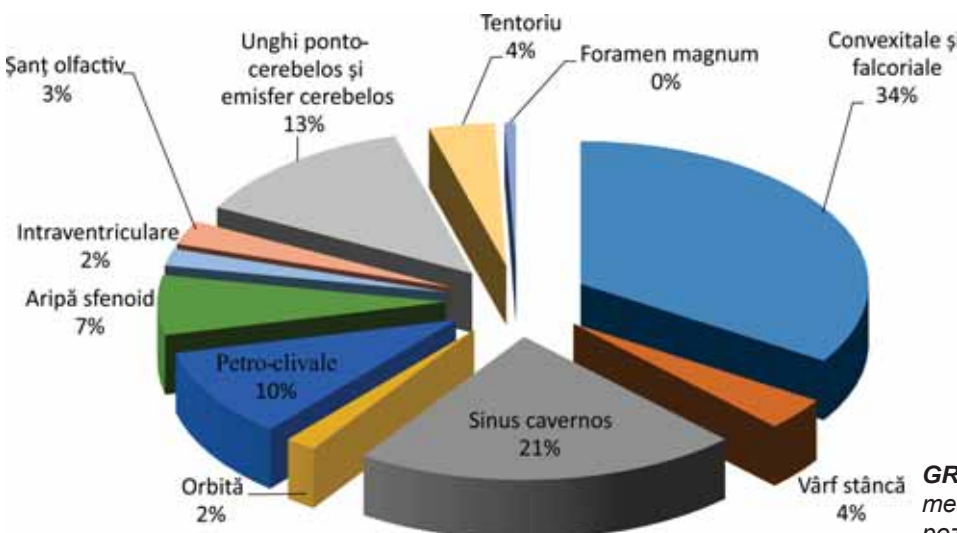
Au fost tratați 550 de pacienți, dintre care 316 au fost operați în prealabil. La cei 550 de pacienți au fost tratate de fapt 623 de tumori, deoarece 46 de pacienți prezentau meningiomatoză, dintre care 5 în cadrul unei boli Recklinghausen (prezentau și Schwannoame), cu meningioame multiple, care au fost tratate în aceeași ședință sau în ședințe diferite, în funcție de situație.

Împărțirea numărului total de meningioame (623) tratate, în funcție de poziție, a fost următoarea (Graficul 1):

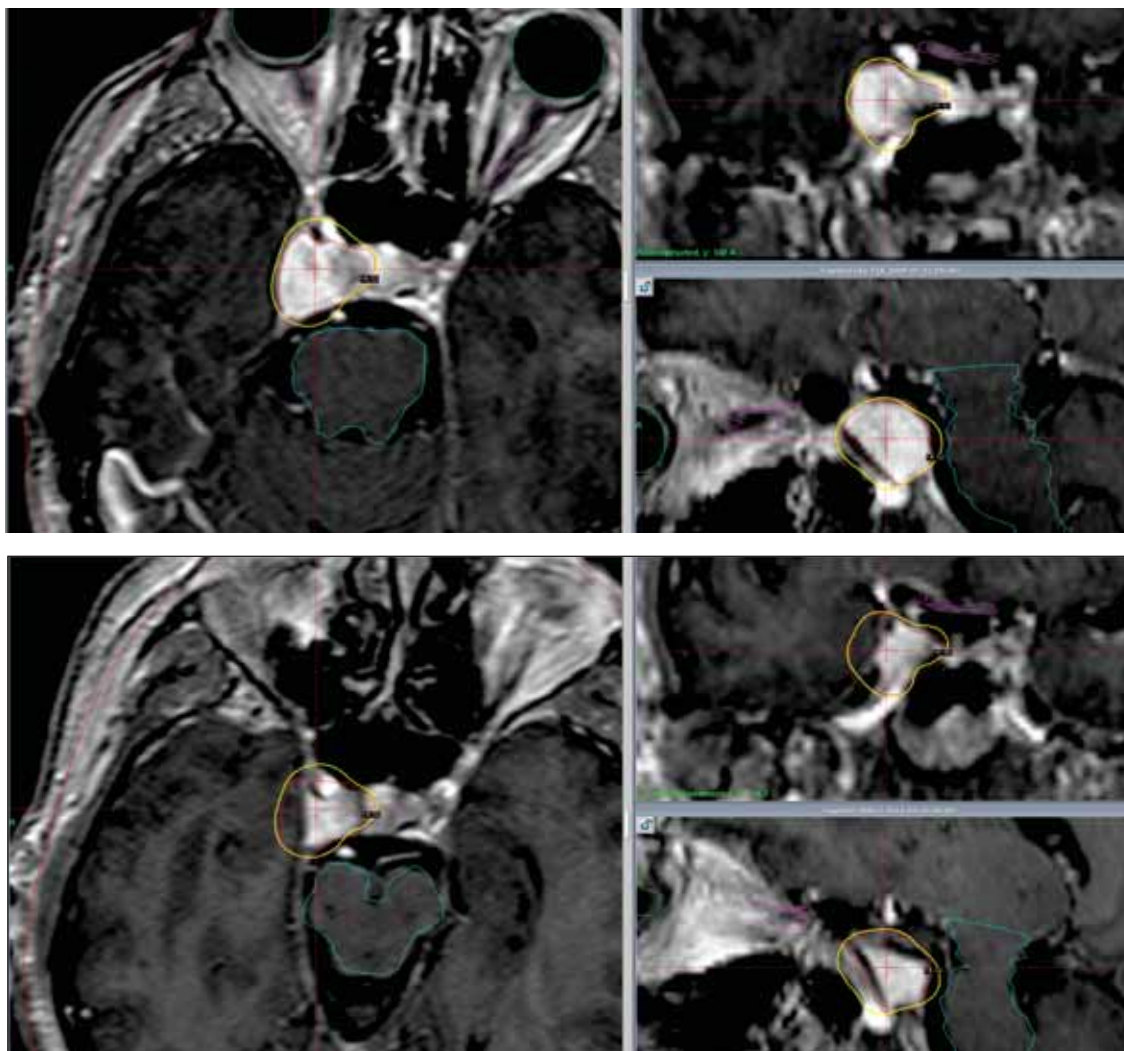
Nu au fost tratați pacienții cu simptome evidente de compresiune pe căile optice, tumorile ce înglobează căile optice, cu vedere păstrată, pacienți vârstnici cu tumori asimptomatice și tumorile cu aspect atipic și fără diagnostic anatomo-patologic.

Dozele administrate la periferia tumorilor au fost între 10 și 14 Gray (Gy) pentru majoritatea meningioamelor, cu o medie de 13,2 Gy, pe izodoze cuprinse între 38 și 55%, cu o izodoză medie de 50% (v. Fig. 2).

În cazurile în care se știa că este vorba de meningioame semimaligne sau maligne, pe baza unor diagnostice anatomo-patologice prealabile, s-a încercat, dacă era posibil, administrarea unor doze mai mari la periferia tumorilor, măcar 15 Gy, preferabil 17 Gy, la tumorile maligne. Controalele au arătat că din totalul de pacienți tratați (550), doar 38 nu au răspuns la tratament (7%), prezentând o creștere tumorală evidentă, acest cazuri necesitând reintervenție chirurgicală sau retratament. 324 de cazuri au prezentat tumori de dimensiuni staționare în timp, iar 209 au prezentat scăderi evidente ale tumorilor. Aceste tipuri de evoluție sunt considerate favorabile. Meningioamele au un procent de scădere (ca scădere dimensională) mai mic decât alte tipuri de tumori tratate GK (schwannoame, ade-noame), probabil datorită consistenței mai dure și a bogăției în țesut fibros. Din acest punct de vedere, dispariția unui meningiom (la care nu există diagnostic anatomo-patologic), la primul control de 6 luni, este îngrijorătoare, deoarece doar meningioamele maligne se comportă astfel. Pacienții care se află în astfel de situații sunt imediat trecuți în protocolul de supraveghere pentru tumori maligne, cu controale la 2-3 luni, deoarece sunt șanse mari ca



**GRAFICUL 1.** Cazurile de meningioame tratate, în funcție de poziția anatomică



**FIGURA 2.** Meningiom de sinus cavernos drept, în momentul tratamentului (sus) și la controlul de 1,5 ani (jos). Se observă o scădere majoră față de izodoza de tratament. (colecția proprie)

tumora să recidiveze după câteva luni. Volumul tumoral a fost între 1 cm<sup>3</sup> și un maxim de 42 cm<sup>3</sup>, volumul mediu fiind de 12 cm<sup>3</sup>. Rata de tumori care nu au răspuns la tratament nu a depins de volumul tumoral tratat și nici măcar de doza marginală. Rata de eșec pare să depindă mai degrabă de tipul anatomic-patologic al tumorilor.

### RADIOCHIRURGIA ADJUVANTĂ

Au fost tratați un număr de 316 pacienți care au avut tumori operate în prealabil (nu am inclus aici pacienții operați pentru o tumoră și la care s-a făcut tratament GK pe alte meningioame, în alte locații). Din acest sublot s-a reușit obținerea unui diagnostic anatomic-patologic cert la 232 de pacienți (ceilalți nu au putut aduce buletinul anatomic-patologic). În cazul meningioamelor ce au fost încadrate în clasa I de malignitate (OMS) – 172 de cazuri, doar 4 cazuri nu au răspuns la tratament (2,3%). Pentru

clasa II de malignitate – 36 de cazuri, 13 cazuri au avut rezultate nesatisfăcătoare (36%), iar pentru clasa III – 24 de cazuri, 15 cazuri (62,5%) nu au răspuns la tratament sau au avut recidive după câteva luni. Se poate observa foarte clar răspunsul mult mai favorabil al tumorilor de grad mic, față de cele maligne.

### RADIOCHIRURGIA „PER PRIMAM“

233 de cazuri au fost tratate GK de la început. Dintre acestea, 136 au rămas staționare dimensional, 107 au scăzut semnificativ, iar 6 au continuat să crească sau au recidivat după o evoluție inițial favorabilă. Dintre acestea din urmă, 4 au fost re-tratate cu rezultate favorabile și 2 cazuri au fost operate, rezultatul anatomic-patologic fiind de meningiom grad I OMS într-un caz și grad III în celălalt.

## COMPLICAȚII

Una din cele mai importante probleme apărute a fost edemul cerebral, apărut în medie la 9 luni de la tratament, și care a survenit doar la tumorile convexitale și parasagitale (niciodată la cele ale bazei craniului, indiferent de dimensiuni). Această problemă a survenit la 47 dintre cele 212 tumori de acest fel tratate (22%). În majoritatea cazurilor acest edem nu s-a manifestat clinic sau a fost însoțit de o simptomatologie minoră (cefalee, amețeli), ce a răspuns la tratament simptomatic. În 17 cazuri edemul cerebral a fost însoțit de simptomatologie dramatică, cu sindrom HIC, care a răspuns greu și lent (câteva luni) la tratament cortizonic. În 3 cazuri pacienții au prezentat simptomatologie atât de amenințătoare încât a fost nevoie de internare de circa 10 zile și instaurarea unui tratament de deshidratare (Manitol), în afară de cel cortizonic sub formă injectabilă. Aceste probleme apar în foarte multe publicații referitoare la tratamentul GK al meningioamelor. (11-14) O altă posibilă problemă este malignizarea meningioamelor în urma tratamentului GK, acest lucru nefiind demonstrat însă până în prezent. (15)

## CONCLUZII

Prin multiplele avantaje pe care le prezintă, RGK este în momentul de față „vârful de lance”, în ceea ce privește tratamentul meningioamelor neabordabile neurochirurgicale, precum și completarea tratamentului microneurochirurgicale, în caz de rezecții parțiale, datorită diversilor factori (vecinătate cu zone elocvente, artere, nervi). În condițiile în care tumorile întâlnite în practică depășesc resursele terapeutice ale aparatelor Gamma Knife, din cauza dimensiunilor, se poate încerca un abord microneurochirurgical deschis, urmând ca tumora restantă să fie iradiată stereotactic postoperator. Având în vedere numărul mare de reușite terapeutice raportate în literatură, la care se adaugă numărul mic de complicații existente și progresul continuu al tehnologiei Gamma Knife, autorii consideră radiochirurgia stereotactică drept o metodă extrem de eficientă în tratamentul meningioamelor, cu un potențial deosebit de îmbunătățire a standardelor de tratament.

## BIBLIOGRAFIE

1. Nica D.A., Mohan D., Moisa H.A., Ciurea A.V. The legacy of Ladislav Steiner (1920-2013) : The neurosurgeon who won the heart of the World. *Neurosurg Rev* 37: 175-178 (2014)
2. Mindermann T., de Rougemont O. The significance of tumor location for Gamma Knife treatment of meningiomas *Stereotact Funct Neurosurg* 82(4):194-195; 2004
3. Aichholzer M., Bertalanffy A., Dietrich W., Roessler K., Pfisterer W., Ungersboeck K., Heimberger K., Kitz K. Gamma knife radiosurgery of skull base meningiomas. *Acta Neurochir* 142 (6): 647-652; 2000
4. Eustacchio S., Trummer M., Fuchs I., Schrottnner O., Sutter B., Pendl G. Preservation of cranial nerve function following gamma knife radiosurgery for benign skull base meningiomas: experience in 121 patients with follow-up of 5 to 9.8 years. *Acta Neurochir Suppl* 84:71-76
5. Flickinger J.C., Kondziolka D., Maitz A.H., Lunsford L.D. Gamma knife radiosurgery of imaging-diagnosed intracranial meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56(3): 801-806; 2003
6. Haselsberger K., Maier T., Dominikus K., Roll E., Kurschel S., Ofner-Kopeinig P., Unger F. Staged gamma knife radiosurgery for large critically located benign meningiomas: evaluation of a series comprising 20 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80(10): 1172-1175; 2009
7. Iwai Y., Yamanaka K., Morikawa T. Adjuvant gamma knife radiosurgery after meningioma resection. *J Clin Neurosci* 11(7):715-718; 2004
8. Kreil W., Luggin J., Fuchs I., Weigl V., Eustacchio S., Papaefthymiou G. Long term experience of gamma knife radiosurgery for benign skull base meningiomas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76(10): 1425-1430; 2005
9. Pendl G., Eustacchio S., Unger F. Radiosurgery as alternative treatment for skull base meningiomas. *J Clin Neurosci* 8(Suppl 1): 12-14; 2001
10. Pollock B.E. Stereotactic radiosurgery for intracranial meningiomas: indications and results. *Neurosurg Focus* 14(5): e4; 2003
11. Chang J.H., Chang J.W., Choi J.Y., Park Y.G., Chung S.S. Complications after gamma knife radiosurgery for benign meningiomas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74( 2): 226-230; 2003
12. Chen C.H., Shen C.C., Sun M.H., Ho W.L., Huang C.F., Kwan P.C. Histopathology of radiation necrosis with severe peritumoral edema after gamma-knife radiosurgery for parasagittal meningioma. A report of two cases. *Stereotact Funct Neurosurg* 85: 292-295; 2007
13. Kan P., Liu J.K., Wendland M.M., Shrieve D., Jensen R.L. Peritumoral edema after stereotactic radiosurgery for intracranial meningiomas and molecular factors that predict its development. *J Neurooncol Epub* 83(1):33-38; 2007
14. Black P.M., Morokoff A.P., Zauberger J. Surgery for extra-axial tumors of the cerebral convexity and midline. *Neurosurgery* 62(6 Suppl 3): 1115-1121; 2008
15. Rowe J., Grainger A., Walton L., Silcocks P. Risk of malignancy after Gamma Knife Stereotactic Radiosurgery. *Neurosurgery* 60:60-66, 2007.