

Nöro-Onkolojide Genetik

Genetics in Neuro-Oncology

Meningiomlarda Genetik Değişikliklerin Prognoza Etkisi

Prognosis and Impact of Genetic Disorders in Meningiomas

Meningiomalardaki Genetik Değişikliklerin Prognoza Etkisi

Dr. Ahmet BEKAR

Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Bursa

Meningiomlarda en sık görülen genetik değişiklik biallelik NF2 tümör supresör geninin inaktivasyonu ile birlikte 22q'nun heterozigosite kaybıdır. Ancak bunun prognostik değeri yoktur.

1p delesyonunun tümör progresyonu olmadan beklenen daha kısa yaşam süresi (progresyon-free survival time = (PFS)) ile korele olduğu, ancak 1p delesyonu dışındaki moleküler profiller ile PFS arasında korelasyon bulunmadığı bildirilmiştir. Kromozom 1p delesyonunun meningiomlarda önemli prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışma histolojik grade ($p < 0.0001$), tümör lokalizasyonu ($p < 0.0001$) ve rekürrens oranları ($p < 0.0001$) arasında önemli korelasyon göstermiştir.

14q delesyonlarının bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiş ve histolojik grade ve olgu yaşı ile birlikte değerlendirildiğinde rekürrens riski yüksek olguların tespitini sağlayacağı düşünülmüştür. Benign olgularda 14q kaybının tümör rekürrensinde belirleyici olabileceği gösterilmiştir.

10. kromozom üzerinde lokalize D10S179 ve D10S169'daki LOH'ların daha yüksek tümör grade'ini ve D10S209 ve D10S169'un daha kısa yaşam süresi ve/veya daha kısa rekürrens süresiyle alakalı olduğu gösterilmiştir.

9p21 üzerindeki CDKN2A(p16^{INK4a}), p14^{ARF} ve CDKN2B (p15^{INK4b}) supresör genleri üzerindeki değişikliklerin anaplastik meningiomlar ile ilişkili olduğu ve olguların yaklaşık üçte ikisinde bulunduğu bildirilmiştir. Anaplastik meningiom grubu içerisinde CDKN2A delesyonu olanların CDKN2B delesyonu olanlara göre belirgin olarak daha kısa yaşam süreleri olduğu saptanmıştır. 9p üzerindeki değişiklikler atipi ve anaplazi için önemli bir belirleyici olarak bildirilmiştir.

Bir başka çalışmada 1p, 10q ve 9p'de heterozigosite kaybı ve telomeraz aktivitesi ile tümörlerin rekürrens oranları arasında yakın ilişki bildirilmiştir.

1, 9, 10, 11, 14, 15, 17 ve sex kromozomunda değişiklikler ve 22. kromozom kazanımı olan olgular, kötü prognoz özellikleri, daha sık rekürrens ve daha kısa RFS ile birliktedirler. Tümör grade, kromozom 14 değişiklikleri (var/yok) ve olgunun yaşı gibi bağımsız değişkenler, RFS'in belirlenebilmesi için birlikte kullanılacak en uygun kombinasyondur.

Kromozom 9, 11, 15, 17 ve 22 kazanımı şeklindeki değişiklikler ve kromozom 10 ve 14 ile ilgili her türlü değişiklik önemli sıklıkta tümör rekürrensi ve daha kısa RFS ile ilişkilidir.

Kromozom 22 kazanımı RFS açısından bağımsız bir belirleyici olarak bildirilmiştir. Kompleks genetik değişiklikler içeren tümörler, histolojik olarak benign olsalar bile, agresif potansiyele sahiptirler. Bu nedenle rekürrens ve tümör progresyonu açısından daha yakın olarak takip edilmelidirler. Diğer birçok çalışmada saptanan sitogenetik değişikliklerin sayısı ile histolojik grade ve kötü prognoz yönünde yakın ilişki yayınlanmıştır. Histolojik grade, Simpson grade, kromozom 1p, 9p, veya 10q LOH ve telomeraz aktivitesinde azalma daha kısa PFS ile korele bulunmuştur.

Alt başlıklar

Sitogenetik ve moleküler genetik değişiklikler:

Protein 4.1 tümör supresörleri

Kromozom 22

Araknoidal (meningeal) hücre

*NF2 gen mutasyonu ve kromozom 22q kaybı

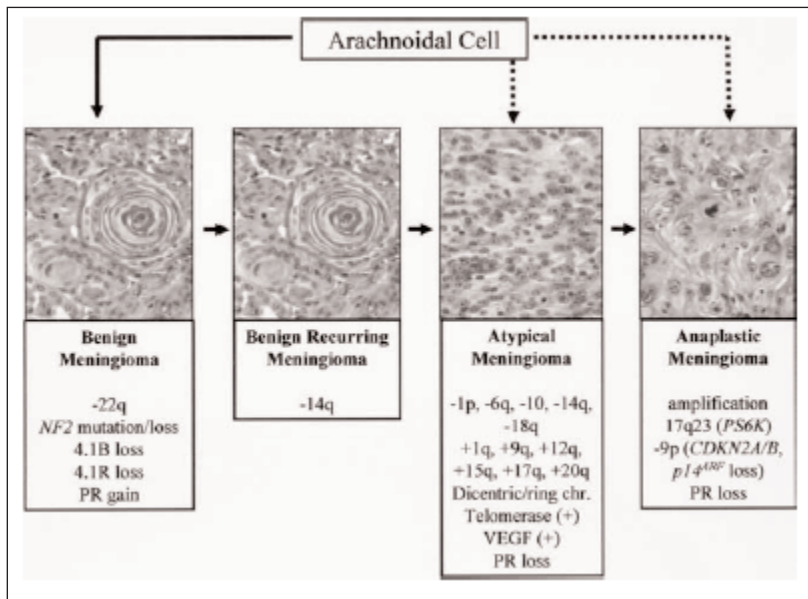
*DAL-1 kaybı

Benign meningiom, WHO grade I

- *1p, 6q, 10q, 14q, 18q üzerinde kayıplar
- *1q, 9q, 12q, 15q, 20q üzerinde kazanımlar

Atipik meningiom, WHO grade II

- *17q üzerinde kazanımlar
- *9p üzerinde kayıplar
(CDKN2A, P14^{ARF}, CDKN2B)
- *1p, 6q, 14q, 18q üzerinde ilave kayıplar

Anaplastik (malign) meningiom, WHO grade III

Meningiom oluşumu ve malign progresyonunda kabul gören moleküler model: Orijin hücre ya araknoid cap hücre ya da daha erken safhada bir menengotelyal projenitor hücredir. Benign formdan, önce atipik ve daha sonrada anaplastik forma progresyon şemada gösterilmiştir. Bir projenitor hücreden meningiomun daha agresif bir formuna direkt transformasyon olması ihtimali daha sıktır. Her basamağın içerdiği düşünülen genetik değişiklikler listelenmiştir.

Kromozom 1p**Kromozom 14****Kromozom 10****Kromozom 9****Kromozom 11q****Kromozom 17****Kromozom 18p****Telomeraz aktivitesi****Genetik değişiklik rekürrens ilişkisi****Sonuç**

Meningiomlarda en sık görülen genetik değişiklik biallelik NF2 tümör supresör geninin inaktivasyonu ile birlikte 22q'nun heterozigosite kaybıdır. Ancak bunun prognostik değeri yoktur.

1p delesyonunun tümör progresyonu olmadan beklenen daha kısa yaşam süresi (progresyon-free survival time = (PFS)) ile korele olduğu, ancak 1p delesyonu dışındaki moleküler profiller ile PFS arasında korelasyon bulunmadığı bildirilmiştir. Kromozom 1p delesyonunun meningiomlarda önemli prognostik faktör olduğu gösterilmiştir.

Ayrıca bu çalışma histolojik grade ($p < 0.0001$), tümör lokalizasyonu ($p < 0.0001$) ve rekürrens oranları ($p < 0.0001$) arasında önemli korelasyon göstermiştir.

14q delesyonlarının bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiş ve histolojik grade ve olgu yaşı ile birlikte değerlendirildiğinde rekürrens riski yüksek olguların tespitini sağlayacağı düşünülmüştür. Benign olgularda 14q kaybının tümör rekürrensinde belirleyici olabileceği gösterilmiştir.

10. kromozom üzerinde lokalize D10S179 ve D10S169'daki LOH'ların daha yüksek tümör grade'ini ve D10S209 ve D10S169'un daha kısa yaşam süresi ve/veya daha kısa rekürrens süresiyle alakalı olduğu gösterilmiştir.

9p21 üzerindeki CDKN2A(p16^{INK4a}), p14^{ARF} ve CDKN2B (p15^{INK4b}) supressör genleri üzerindeki değişikliklerin anaplastik meningiomlar ile ilişkili olduğu ve olguların yaklaşık üçte ikisinde bulunduğu bildirilmiştir. Anaplastik meningiom grubu içerisinde CDKN2A delesyonu olanların CDKN2B delesyonu olanlara göre belirgin olarak daha kısa yaşam süreleri olduğu saptanmıştır. 9p üzerindeki değişiklikler atipi ve anaplazi için önemli bir belirleyici olarak bildirilmiştir.

Bir başka çalışmada 1p, 10q ve 9p'de heterozigosite kaybı ve telomeraz aktivitesi ile tümörlerin rekürrens oranları arasında yakın ilişki bildirilmiştir.

1, 9, 10, 11, 14, 15, 17 ve sex kromozomunda değişiklikler ve 22. kromozom kazanımı olan olgular kötü prognoz özellikleri, daha sık rekürrens ve daha kısa RFS ile birliktedirler. Tümör grade, kromozom

14 değişiklikleri (var/yok) ve olgunun yaşı gibi bağımsız değişkenler, RFS'in belirlenebilmesi için birlikte kullanılacak en uygun kombinasyondur.

Kromozom 9, 11, 15, 17 ve 22 kazanımı şeklindeki değişiklikler ve kromozom 10 ve 14 ile ilgili her türlü değişiklik önemli sıklıkta tümör rekürrensi ve daha kısa RFS ile ilişkilidir.

Kromozom 22 kazanımı RFS açısından bağımsız bir belirleyici olarak bildirilmiştir. Kompleks genetik değişiklikler içeren tümörler, histolojik olarak

benign olsalar bile agresif potansiyele sahiptirler. Bu nedenle rekürrens ve tümör progresyonu açısından daha yakın olarak takip edilmelidirler. Diğer birçok çalışmada saptanan sitogenetik değişikliklerin sayısı ile histolojik grade ve kötü prognoz yönünde yakın ilişki yayınlanmıştır. Histolojik grade, Simpson grade, kromozom 1p, 9p, veya 10q LOH ve telomeraz aktivitesinde azalma daha kısa PFS ile korele bulunmuştur.