



Radyasyona Bağlı Oluşan Meningiomlar

Radiation-Induced Meningiomas

Dicle KARAKAYA

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Yazışma adresi: Dicle KARAKAYA ✉ diclekarakaya89@gmail.com

ÖZ

Günümüzde, kranial radyoterapinin önemli bir tedavi yöntemi haline gelmesiyle sekonder tümörlerin insidansı artmaktadır. Meningiomlar, en sık görülen primer beyin tümörü olmasının yanı sıra kranial radyoterapi sonrası da en sık görülen sekonder beyin tümörleridir. Radyasyona bağlı meningiomlu hastaların tanı anında daha küçük yaşta olması, multipl tümör görülmesi, histolojik olarak atipik lezyonların daha sık izlenmesi ve hastalık seyrinin daha agresif olması, bu tümörleri diğer meningiomlardan ayırmaktadır. Bu meningiomların çoğu cerrahi veya radyoterapi ile tedavi edilmesine rağmen, bir kısmı (Dünya Sağlık Örgütü Derece 2-3) agresiftir ve kür oranları belirgin şekilde daha kötüdür. Bu yazıda klinik, histopatolojik, immünohistokimyasal ve biyolojik özellikleri ile sporadik meningiomlardan ayrı bir patolojik antite olan radyasyona bağlı oluşan meningiomlar ile ilgili güncel bilgilerin derlenmesi amaçlanmıştır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Meningiom, Radyasyona bağlı meningiom, Radyoterapi

ABSTRACT

The incidence of secondary tumors is currently increasing, with cranial radiotherapy becoming an important treatment modality. In addition to being the most common primary brain tumor, meningiomas are also the most common secondary brain tumors after cranial radiotherapy. The fact that patients with radiation-induced meningiomas are younger at the time of diagnosis, and experience multiple tumors, more frequent histologically atypical lesions, and a more aggressive course of the disease distinguish these tumors from other meningiomas. Although most of these meningiomas are treated with surgery or radiotherapy, some of them (World Health Organization Grade 2-3) are aggressive and have significantly worse cure rates. The aim of this article is to review the current information about radiation-induced meningiomas, which constitute a different pathologic entity from sporadic meningiomas with their clinical, histopathological, immunohistochemical and biological features.

KEYWORDS: Meningioma, Radiation-induced meningioma, Radiotherapy

■ GİRİŞ

Günümüzde, kranial radyoterapi, intrakranial ve ekstrakranial tümörlerin, özellikle de metastatik ve primer beyin malignitelerinin tedavisinde önemli bir tedavi yöntemidir. Bununla birlikte, radyoterapi ile tedavi edilen hastalarda, progresif lökoensefalopati, vaskülopati, hipotalamik-hipofiz aksin bozulmasına bağlı hormonal düzensizlikler, optik nörit,

işitme kaybı, beyin atrofisi ve diğer sekonder maligniteler gibi uzun dönem nörolojik komplikasyonlar oluşabilmektedir (29).

Sekonder tümörler radyoterapinin nadir görülen bir komplikasyonudur, ancak uzun yaşam beklentileri ve olası biyolojik yatkınlıkları nedeniyle özellikle genç hastalar için önemli bir sorundur (11). Meningiomlar, en sık görülen primer beyin tümörü ve kranial radyoterapi sonrası en sık görülen sekonder beyin tümörleridir (10).

■ RADYASYON ve MENİNGİOM

İyonizan radyasyonun zararlı etkilerine karşı 1900'lerin başında uyarıda bulunan yazılar olmasına rağmen, bu yüzyılın ilk yarısında skalpteki mantar enfeksiyonları için radyoterapi verilmeye devam etmiştir. Albert ve ark., 1966'da tinea capitis için radyasyon tedavisinin geç etkilerini bildirmişler ve bu hastalarda baş ve boyun tümörü insidansının daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (1).

Radyasyonun, intrakranial meningiom oluşumu üzerindeki etkileri ilk olarak 1969'da Munk tarafından gösterilmiştir. Meningiom gelişiminden yıllar önce, tinea capitis tedavisi için skalpe radyoterapi verilen beş hastasında meningiom oluştuğunu gözlemlemiştir (18).

Radyasyona bağlı meningiömler, teşhis veya tedavi amaçlı radyasyon kullanımının artmasıyla son yıllarda ilgi gören, kendi klinik, histopatolojik, immünohistokimyasal ve biyolojik özellikleri ile ayrı bir antite olarak kabul edilir (23).

Radyasyona bağlı meningiömler, radyasyon dozlarına göre, yüksek doz veya düşük doz radyasyon sonrası oluşan meningiömler olarak sınıflandırılabilir. Optik sinir gliömleri, medulloblastömler, hipofiz adenömleri ve gliömler gibi diğer beyin tümörlerini tedavi etmek için kraniuma uygulanan yüksek doz radyoterapiyi (3.000–6.000 rad) takiben yüksek doz radyasyona bağlı meningiömler gelişir. Bu grupta medulloblastom, glioblastom, ependimom ve adenom için radyoterapi sonrası fibrosarkom ve sarkom vakaları da yer almaktadır. Bu nedenle bazı yazarlar, bu grubun "radyasyona bağlı merkezi sinir sisteminin mezodermal tümörleri" olarak adlandırılmasının daha doğru olduğunu öne sürmektedir (19).

■ İNSİDANS

Yüksek doz radyasyona bağlı oluşan meningiömlerin insidansı, muhtemelen bu hastaların nispeten düşük sağkalım oranları nedeniyle yüksek değildir. Çoğu radyasyona bağlı meningiom, skalp ve yüz lezyonlarını tedavi etmek için uygulanan düşük doz eksternal kranial ışınlama (700-1.500 rad) ile indüklenir ve çoğu 1959'dan önce tinea kapitisin Kienbock ve Adamson (KA) tedavisinden sonra gelişen meningiömleri içerir. Ron ve ark. 1948 ve 1960 yılları arasında KA tekniği ile tinea kapitis tedavisi gören İsraili çocukların uzun dönem takiplerini incelemiştir. 10.834 hastadan oluşan bu kohortta toplam 19 meningiom (17'si benign ve ikisi malign) vakası tespit edilmiştir (22). Sadezki ve ark. ise, 2002'de, tinea kapitis için ışınlanmış radyasyona bağlı meningiömlü 11.000 hastadan oluşan bir serinin demografik ve klinik özelliklerini tarif etmişlerdir (24). Sonuçta, tedavideki gelişmelerle birlikte daha uzun sağkalım elde edildiğinden, sekonder tümörlerin insidansı artmıştır.

■ GENEL ÖZELLİKLERİ

Cahan ve ark. radyasyona bağlı beyin tümörleri için tanı kriterlerini oluşturmuştur: 1) tümör ışınlanmış alan içinde oluşmalıdır; 2) ışınlama ve tümör gelişimi arasında yeterli bir latent süre olmalıdır; 3) radyasyona bağlı tümörün orijinal neoplazmdan farklı bir histolojik tipte olduğu kanıtlanmalıdır; ve 4) hastada, von Recklinghausen, Li-Fraumeni, tuberoskleroz, kseroderma

pigmentozum, retinoblastom veya nörofibromatozis gibi tümör gelişimine yatkınlık sağlayan herhangi bir hastalık bulunmamalıdır (6).

Radyasyona bağlı meningiömlü olan hastalarda hematolojik maligniteler en sık görülen primer hastalıktır. Bunun yanı sıra benign skalp lezyonları da yaygın olarak gözlenmektedir (29).

Genetik yatkınlık ve kemoterapi gibi diğer bazı faktörlerin de sekonder beyin tümörlerinin gelişiminde önemli rol oynadığı öne sürülmüştür (28).

Birçok yazar, yüksek doz radyasyon sonrası oluşan meningiömlerin sporadik meningiömlerle karşılaştırıldığında daha yüksek oluşum riski, multifokalite, spesifik oluşum bölgesi, daha yüksek proliferasyon indeksleri ve daha genç yaş gruplarında görülmesi gibi bazı farklı özellikler gösterdiğini ileri sürmektedir. Aksine, düşük doz radyasyonun neden olduğu meningiömler, sporadik meningiömlerle karşılaştırıldığında klinik, nöroradyolojik, topografik veya cerrahi farklılıklar olmadığı için spesifik bir alt tip olarak sınıflandırılmaz (8).

Radyasyona bağlı meningiömlerin spontan meningiömlerden en önemli farkları, hastaların tanı anında daha küçük yaşta olması, multipl kalvaryal tümör görülmesi, histolojik olarak atipik lezyonların izlenmesi ve hastalığın seyrinde agresif biyolojik davranış göstermesidir (2,23,24). Spontan meningiom insidansı beşinci ve altıncı dekatlarda pik yapmasına rağmen, radyasyona bağlı meningiömler daha genç yaşta daha sık görülmektedir. Derece II ve III meningiom insidansı (%31,7) bu hastalarda spontan meningiömlü hastalara göre daha yüksektir. Çalışmalarda spontan meningiömler için nüks oranı yaklaşık %3-6 iken radyasyona bağlı meningiömlerde bu oran %18,2'dir (24). Radyasyona bağlı meningiömlerin kalvaryumda daha sık yerleşmesi (%51,3) (29), kalvaryuma kafa tabanından daha yüksek doz ışın verilmesiyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (27).

Spontan meningiömlerde kadın ve erkek oranı kabaca 2:1'dir. Genel popülasyonda teşhis edilen meningiömlerin yaklaşık %90'ı Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) sınıflamasına göre histolojik olarak Derece 1'dir. Kalan %10'u ise Derece 2 veya 3'tür (4). Primer meningiömlerin aksine, radyasyona sekonder gelişen meningiömlerde cinsiyet oranı erkekler lehine 1.5:1 iken, radyasyona bağlı meningiömlerin yarısı patolojik olarak DSÖ Derece 2 tümörlerdir (10).

Bu bulgular yakın zamanda yapılan kapsamlı bir meta-analizin sonuçları ile tutarlılık göstermektedir. Bu meta-analizde, cinsiyetin, primer tümör histolojisinin, tedavi edilen hacmin ve toplam radyoterapi dozunun primer tümör tedavisi ile radyasyona bağlı meningiömlü oluşumu arasındaki gecikmeyi etkilediğini göstermiştir (20). Mack ve Wilson ayrıca meningiom oluşumuna kadar geçen sürenin hem radyasyon dozundan hem de hastanın ışınlama sırasındaki yaşından etkilendiğini göstermiştir (15). Özellikle 5 yaşın altında ışınlanmış hastalarda, yaşlı hastalara göre sekonder malignitenin gelişmesi daha hızlıdır (9). Başka bir çalışmada, yüksek doz radyoterapiden meningiom gelişimine kadar geçen sürenin düşük doz radyoterapiye göre daha kısa olduğu ve atipik/anaplastik veya multipl meningiömlerin, yüksek doz radyasyon alan hastalarda daha sık olduğu bildirilmiştir. Düşük doz radyasyon ile indüklenen

meningiömların, kronik hücresele proliferasyondan kaynaklandığı ancak yüksek doz radyasyona maruziyet sonrası oluşun meningiömların sıklıkla genetik mutasyon sonucu oluştuğı öne sürölmektedir (8).

Radyasyona bağı meningiömlar, sporadik vakalarla aynı görüntöleme özelliklerine sahiptir. Bazen düşük tümör ADC değerleri gibi özellikler yüksek dereceli meningiömları düşündürebilir (7).

■ PATOGENEZ

Radyasyon ile meningiömlar arasındaki ilişkiyi ve bu tümörlerin olası patogenezi anlamak için meningeal dokunun ışınlamaya karşı duyarlılığının yüksek olduğunu göz önünde bulundurmak gerekir. Meninkslerin, röntgen ve bilgisayarlı tomografi tarafından üretilen çok düşük radyasyon dozlarına maruz kalmaktan bile etkilenebileceğı düşünölmektedir. Ayrıca, çocukların meninkslerinin aşırı derecede hassas olduğu, dolayısıyla radyasyonun olumsuz etkilerine karşı muhtemelen daha savunmasız olduğu (5) ve mezodermal dokuların da aynı şekilde onkogenetik uyarılara duyarlı olduğu unutulmamalıdır. Anatomik çalışmalar radyasyonun beyin ile dura arasında inflamatuvar yapışıklıklara neden olduğunu, leptomeningeal kalınlaşma ve stromal proliferasyon ile meningeal reaksiyonları indüklediğini göstermiştir (3).

■ HİSTOPATOLOJİ ve MOLEKÜLER GENETİK

Daha önce de bahsedildiğı gibi bazı çalışmalarda, radyoterapi sonrası oluşun meningiömlarda yüksek oranda daha agresif patolojik alt tipler olduğu gösterilmiştir. DSÖ Derece 1 tümörlerin daha sık görölmemesinin yanı sıra, diğer önemli bir bulgu ise DSÖ Derece 1 tümörlerinin proliferasyon hızıdır. Daha agresif biyolojik davranışın bir başka göstergesi olan MIB-1 boyanmasının DSÖ Derece 1 tümörlerde artış gösterdiği, hastaların büyük bir kısmında görölmüştür. Bu durum, DSÖ Derece 1 olup radyasyona sekonder gelişen meningiömların DSÖ Derece 1 sporadik meningiömlardan daha az benign bir antite olduğunu göstermesi açısından önemlidir ve bu nedenle farklı bir klinik yaklaşım gerektirmektedir (17).

Özetle, radyoterapi sonucu oluşun meningiömların altı ayırt edici histolojik özelliğı vardır: yüksek derecede selülerlik, selüler pleomorfizm, çok sayıda bazaar hücre, nekroz, artmış mitoz ve psödoinklüzyonlu çekirdekler (29).

Spontan meningiömların sitogenetik çalışmalarında gösterilen 22. kromozomda kayıp, kromozom 22q12.2 üzerindeki NF2 geninde mutasyonlar ve kromozom 1p'nin kaybı en tipik ve en erken genetik anormalliklerdir. Atipik ve malign meningiömların 1p, 6, 10 ve 14q kromozomlarında sayısal ve yapısal anormalliklere sahip olduğu da bildirilmiştir (21). Ancak, radyasyon etkisiyle oluşun meningiömlardaki genetik değişikliklerle ilgili çalışmalar sınırlıdır. Kromozom 1p kaybının bu meningiömların gelişimi için daha önemli olduğu öne sürölmüştür (25). Smidt ve ark., radyasyona sekonder meningiömların gelişiminde, c-sis geninin yakınında bulunan bölgenin kromozom 22'nin uzun kolu üzerindeki inhibitör etkisinin değişmesiyle ilişkili olduğunu ve radyasyonun onkogenik aktivasyondan sorumlu olabileceğini bildirmiştir (26). Sonuçta, sporadik ve radyasyon

ile indüklenen meningiömlarda görölen mutasyonel değişiklikler örtüşmektedir; bununla birlikte, NF2 mutasyonlarının bu ikinci tip meningiömlarda belirgin rol oynamadığı görölmüştür (8,12). Bu nedenle radyasyona bağı meningiömların patogenezinin spontan meningiömlarinkinden daha karmaşıktır ve bu iki tip meningiöm arasındaki ayrımı sadece sitogenetik çalışmalarla yapmak zordur.

■ TEDAVİ

Meningiömların çoğı tipik olarak cerrahi veya fokal radyoterapi gibi tek bir lokal modalite ile başarılı bir şekilde yönetilse de (16), bir kısmı (DSÖ Derece 2-3) agresiftir ve kür oranları cerrahi ve adjuvan radyoterapi ile bile belirgin şekilde daha kötüdür (13). Daha önce ışınlanmış bir alanda meningiöm oluştuğunda, tedavi tipik olarak cerrahidir (14). Tam cerrahi rezeksiyon tedavinin önemli bir bileşeni olmaya devam etmektedir. Ancak bu meningiömların invaziv doğası nedeniyle radikal eksizyon bazen mümkün olamamaktadır. Bu nedenle adjuvan tedavi ve uzun süreli klinik izlem gereklidir. Ancak veriler, radyasyona bağı meningiömlar daha az agresif tedavi alsa da, de novo atipik meningiömlardan daha iyi seyrettiğini göstermektedir (10).

Santral sinir sistemine (SSS) radyasyon alan pediatrik hastalarda nihai sonuç özellikle önemlidir. Öncelikle SSS, pediatrik çağıdaki solid tümörlerin en yaygın göröldüğü yerdir ve modern kemoterapi hâlâ tedavide yetersiz kalmaktadır. Ayrıca SSS sekonder tümörlerinin tipik histolojisi, daha sık görölen diğer sekonder tümörlerle karşılaştırıldığında nispeten iyi prognoz gösterebilmektedir (10).

■ SONUÇ

Primer lezyonlar için radyoterapi uygulanmadan önce sekonder meningiöm riski göz önünde bulundurulmalıdır. Kranial radyoterapi uygulanan tüm hastaların uzun süreli takibi gerekmektedir. Radyasyona bağı oluşun meningiömlar üzerinde kapsamlı moleküler patolojik araştırmalar devam etmektedir. Gelecekteki çalışmalar, hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi amacıyla sekonder meningiömların genetik profiline odaklanmaktadır.

Radyoterapiye sekonder meningiömları primer meningiömlardan ayıran klinik ve bilinen veya belki de henüz keşfedilmemiş genetik özelliklerin tanımlanması, meningiömların taranması, erken teşhisi ve tedavisi için önemlidir.

■ KAYNAKLAR

1. Albert RE, Omran AR, Brauer EW, Dove DC, Cohen NC, Schmidt H, Baumring R, Morrill S, Schulz R, Baer RL: Follow-up study of patients treated by x-ray for tinea capitis. Am J Public Health Nations Health 56(12):2114-2120, 1966
2. Al-Mefty O, Topsakal C, Pravdenkova S, Sawyer JR, Harrison MJ: Radiation-induced meningiomas: Clinical, pathological, cytogenetic, and cytogenetic characteristics. J Neurosurg 100(6):1002-1013, 2004
3. Arnold A, Bailey P, Harvey RA, Haas LL, Laughlin JS: Changes in the central nervous system following irradiation with 23-mev X-rays from the betatron. Radiology 62(1):37-46, 1954

4. Borgmann A, Zinn C, Hartmann R, Herold R, Kaatsch P, Escherich G, Mörcke A, Henze G, von Stackelberg A, ALL-REZ BFM Study Group: Secondary malignant neoplasms after intensive treatment of relapsed acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Eur J Cancer* 44(2):257-268, 2008
5. Cantini R, Giorgetti W, Valleriani AM, Burchianti M, Amodeo C: Radiation-induced cerebral lesions in childhood. *Childs Nerv Syst* 5(3):135-139, 1989
6. Cahan WG, Woodard HQ, Higinbotham NL, Stewart FW, Coley BL: Sarcoma arising in irradiated bone: Report of eleven cases, 1948. *Cancer* 82(1):8-34, 1998
7. Carr CM, Benson JC, DeLone DR, Diehn FE, Kim DK, Merrell KW, Nagelschneider AA, Madhavan AA, Johnson DR: Intracranial long-term complications of radiation therapy: An image-based review. *Neuroradiology* 63(4):471-482, 2021
8. De Tommasi A, Occhiogrosso M, De Tommasi C, Cimmino A, Sanguedolce F, Vailati G: Radiation-induced intracranial meningiomas: Review of six operated cases. *Neurosurg Rev* 28(2):104-114, 2005
9. Elbabaa SK, Gokden M, Crawford JR, Kesari S, Saad AG: Radiation-associated meningiomas in children: Clinical, pathological, and cytogenetic characteristics with a critical review of the literature. *J Neurosurg Pediatr* 10(4):281-290, 2012
10. Galloway TJ, Indelicato DJ, Amdur RJ, Swanson EL, Morris CG, Marcus RB: Favorable outcomes of pediatric patients treated with radiotherapy to the central nervous system who develop radiation-induced meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 79(1):117-120, 2011
11. ICRP, 1991: 1990 recommendations of the international commission on radiological protection. *Ann ICRP* 21(1-3):1-201, 1991
12. Joachim T, Ram Z, Rappaport ZH, Simon M, Schramm J, Wiestler OD, von Deimling A: Comparative analysis of the NF2, TP53, PTEN, KRAS, NRAS and HRAS genes in sporadic and radiation-induced human meningiomas. *Int J Cancer* 94(2):218-221, 2001
13. Katz TS, Amdur RJ, Yachnis AT, Mendenhall WM, Morris CG: Pushing the limits of radiotherapy for atypical and malignant meningioma. *Am J Clin Oncol* 28(1):70-74, 2005
14. Kondziolka D, Kano H, Kanaan H, Madhok R, Mathieu D, Flickinger JC, Lunsford LD: Stereotactic radiosurgery for radiation-induced meningiomas. *Neurosurgery* 64(3):463-469; discussion 469-470, 2009
15. Mack EE, Wilson CB: Meningiomas induced by high-dose cranial irradiation. *J Neurosurg* 79(1):28-31, 1993
16. Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, Foote KD, Friedman WA: Radiotherapy alone or after subtotal resection for benign skull base meningiomas. *Cancer* 98(7):1473-1482, 2003
17. Morgenstern PF, Shah K, Dunkel IJ, Reiner AS, Khakoo Y, Rosenblum MK, Gutin P: Meningioma after radiotherapy for malignancy. *J Clin Neurosci* 30:93-97, 2016
18. Munk J, Peyser E, Gruszkiewicz J: Radiation induced intracranial meningiomas. *Clin Radiol* 20(1):90-94, 1969
19. Norwood CW, Kelly DL Jr, Davis CH Jr, Alexander E Jr: Irradiation-induced mesodermal tumors of the central nervous system: Report of two meningiomas following X-ray treatment for gliomas. *Surg Neurol* 2(3):161-164, 1974
20. Paulino AC, Ahmed IM, Mai WY, Teh BS: The influence of pretreatment characteristics and radiotherapy parameters on time interval to development of radiation-associated meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75(5):1408-1414, 2009
21. Pelz AF, Klawunde P, Skalej M, Wieacker P, Kirches E, Schneider T, Mawrin C: Novel chromosomal aberrations in a recurrent malignant meningioma. *Cancer Genet Cytogenet* 174(1):48-53, 2007
22. Ron E, Modan B, Boice JD Jr, Alfandary E, Stovall M, Chetrit A, Katz L: Tumors of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood. *N Engl J Med* 319(16):1033-1039, 1988
23. Rubinstein AB, Shalit MN, Cohen ML, Zandbank U, Reichenthal E: Radiation-induced cerebral meningioma: A recognizable entity. *J Neurosurg* 61(5):966-971, 1984
24. Sadetzki S, Flint-Richter P, Ben-Tal T, Nass D: Radiation-induced meningioma: A descriptive study of 253 cases. *J Neurosurg* 97(5):1078-1082, 2002
25. Shoshan Y, Chernova O, Juen SS, Somerville RP, Israel Z, Barnett GH, Cowell JK: Radiation-induced meningioma: A distinct molecular genetic pattern? *J Neuropathol Exp Neurol* 59(7):614-620, 2000
26. Smidt M, Dumanski JP, Collins VP, Ratner L: Structure and expression of the c-sis gene and its relationship to sporadic meningiomas. *Cancer Res* 51(16):4295-4298, 1991
27. Yaar I, Ron E, Modan M, Peretz H, Modan B: Long-term cerebral effects of small doses of x-irradiation in childhood as manifested in adult visual evoked responses. *Ann Neurol* 8(3):261-268, 1980
28. Yamanaka R, Hayano A: Secondary glioma following acute lymphocytic leukemia: Therapeutic implications. *Neurosurg Rev* 40(4):549-557, 2017
29. Yamanaka R, Hayano A, Kanayama T: Radiation-induced meningiomas: An exhaustive review of the literature. *World Neurosurg* 97:635-644e8, 2017