



Multipl Meningiomlarda Tedavi Stratejisi Ne Olmalıdır?

What Should the Treatment Strategy be in Multiple Meningiomas?

Eyüp BAYATLI, Hasan Çağlar UĞUR

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

Yazışma adresi: Eyüp BAYATLI ✉ e.bayatli@hotmail.com

ÖZ

Multipl meningiom (MM), eş zamanlı veya ardışık zamanlarda ortaya çıkan, intrakranial birbirinden bağımsız bölgelerde yerleşmiş en az iki meningiom olması durumu olarak tanımlanır. MM sporadik, ailevi veya radyasyon maruziyetine bağlı olarak görülebilen; kadınlarda daha sık bir durumdur. Multipl meningiomların tedavisi günümüzde de tartışmalı konumunu korumaktadır. Cerrahi tedavi bağlamında MM olgularına yaklaşım soliter meningiom vakalarına yaklaşım esaslarından farklı değildir. Hasta yaşı, komorbiditeleri, klinik semptomları, tümör yerleşimi ve boyutu ile kitle etkisinin olup olmadığı tedaviyi yönlendiren belli başlı kriterlerdir. Her bir tümörün ayrı olarak değerlendirilmesi gerektiği ve semptomatik olan lezyonun total olarak çıkarılması temel yaklaşım biçimi olarak kabul görmektedir. Total rezeksiyonun herhangi bir nedenle mümkün olmadığı veya tamamlanamadığı durumlarda adjuvan tedavilerin değerlendirilmesi gereklidir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Meningiom, Multipl, Nörofibromatozis, Rezeksiyon, Simpson

ABSTRACT

Multiple meningioma (MM) is defined as the presence of at least two simultaneous or consecutive meningiomas located in independent intracranial regions. MM may be sporadic, familial or due to radiation exposure; it is more common in women. Treatment of multiple meningiomas remains controversial today. In the context of surgical treatment, the approach to MM cases is not different from the principles of approach to solitary meningiomas. Patient age, comorbidities, clinical symptoms, tumor location and size, and whether there is a mass effect are the main criteria that guide the treatment. It is advised to evaluate each tumor separately and to remove the symptomatic lesion. In cases where total resection is not possible or complete for any reason, adjuvant therapies should be evaluated.

KEYWORDS: Meningioma, Multiple, Neurofibromatosis, Resection, Simpson

■ GİRİŞ

Multipl meningiom (MM) tanımı ilk kez Anfimov ve Blumenau tarafından kullanılmış, Cushing ve Eisenhardt tarafından ise detaylandırılmıştır (2,6). Multipl meningiom, eş zamanlı veya ardışık zamanlarda ortaya çıkan, intrakranial birbirinden bağımsız bölgelerde yerleşmiş en az iki meningiom olması durumudur. Bu durum nörofibromatozis (NF2) ile ilişkili olmadığında, tüm meningiom olgularının %1-10.5'inde görülebilen nadir bir durumdur (6,17,19,28).

Bu oranın otopsi yapılan meningiom serilerinde %16'ya; son olarak yayınlanan bir başka çalışmada ise %18.69'a kadar yükseldiği izlenmektedir (23,31). MM sporadik, ailevi veya radyasyon maruziyetine bağlı olarak görülebilen; kadınlarda daha sık bir durumdur. Söz konusu durumun rekürren tümör ve diffüz meningiomatozis ile karıştırılmaması gereklidir (6,28).

Temelde MM olgularını otozomal dominant olan kalıtsal (Nörofibromatozis tip 2, Cowden sendromu, Werner sendromu, ailevi multipl meningioma vb) ve sporadik vakalar olarak

ayırarak mümkündür. Multipl meningioma patogenezi yönelik farklı hipotezler önerilmiştir (15,28,32). Bunlardan ilki bu tümörlerin çok merkezli neoplastik odaklar hâlinde var olduğu ve bağımsız olarak geliştiği yönündedir. Bir başka hipotez, tek bir hücre kolonunun beyin omurilik sıvısı veya meninklerle yayıldığını desteklemektedir. Genetik olarak 22. kromozom delesyonunun yanı sıra 1. ve/veya 6. kromozom anomalileri MM olguları ile ilişkilendirilmiştir (3,11). Ayrıca DAL-1 (akciğer adenokarsinomunda farklılaşmış olarak ekspres edilen bir protein) kaybının da meningioma patogenezinde rol alabileceği bildirilmiştir (12). Ancak Al-Mefty ve ark. söz konusu kromozom 22 delesyonunun serilerinde olguların sadece %56'sında gözlemlendiğini bildirmişlerdir (8). Progesteron reseptörleri ve belirli dönemlerde etkilerindeki artış da meningioma olguları ile kadın cinsiyet arasında bağlantı kurmuştur (11).

Multipl meningioma büyük çoğunluğu benign tümörlerdir ancak histolojik tiplendirme konusunda oldukça farklı görüşler bildirilmiştir. Aynı kişiden çıkarılan meningioma genellikle benzer histopatolojik özellikte olduğu bilirse de farklı histolojik özellikli meningioma da bildirilmiştir. MM olgularında meningotelyal tipin ağırlık olduğunu bildiren yayınlar olduğu gibi; fibröz, transsilyonal ve psammomatöz tiplerinde de olabileceği raporlanmıştır (7,21,28).

■ SOLİTER MENİNGİOM OLGULARINA GÖRE FARKLILIKLAR

Multipl meningioma sıklıkla 60'lı yaşlarda görülür (7,13). Mehdorn ve ekibi 456 meningioma hastasını değerlendirdikleri çalışmalarında, MM olgularında Progesteron reseptör ekspresyonunun daha güçlü olduğunu; Progesteron reseptör, p53 ve MIB-41 LI belirteçlerinin MM olgularının takibinde yararlı olabileceklerini ve rekürren olgularda meningioma sayılarının arttığını bildirmişlerdir (10). Tümör boyutlarının MM olgularında daha küçük olduğunu bildiren çalışmada ayrıca MM olgularında yaşın küçük olduğu hastalarda bu durum olasılıkla yüksek hormon duyarlılığı ile ilişkilendirilmiştir. Yakın zamanda yayınlanmış, 99918 hastanın değerlendirildiği SEER (sürveyans, epidemiyoloji ve takip sonuçları) tabanlı meningioma çalışmasında literatürdeki en yüksek lezyon sayısına sahip vaka (18 intrakraniyal meningioma kitlesi) bildirilmiştir (23).

Domenicucci ve ark. MM olgularının yerleşimini %45.5 konveksitede, %30.5 parasagittal bölgede veya falksta; ve %21.2 kafa kadesinde bildirmişlerdir (7). Soliter meningioma olgularına göre MM vakalarında histolojik farklılık olmadığı görülmüştür (7,13,21). Borovich ve Doron MM olgularının ancak aynı kişide farklı histolojik özellikte meningioma saptandığında gerçek MM olarak kabul edilebileceği görüşünü savunmuşlardır (4). Lezyon sayısının fazla olmasının hızlı seyir anlamına gelmediği bilirse de son çalışmalar bu lezyonların NF2 mutant olduğunu, dolayısıyla bu vakaların daha agresif seyrettiğini bildirmiştir (14).

■ TEDAVİ YAKLAŞIMI

Multipl meningioma tedavisi günümüzde de tartışmalı konumunu korumaktadır. Her bir tümörün ayrı olarak değerlendirilmesi gerektiği ve semptomatik olan lezyonun

total olarak çıkarılması en temel yaklaşım biçimi olarak kabul görmektedir. Cerrahi süreçte, Simpson bildirdiği tümör rezeksiyon oranı-rekürrens ilişkisine istinaden; kitlenin dural bağlantıları ile birlikte tamamen çıkarılması hedef olan benimsenmelidir (27). Bunun mümkün olmadığı durumlarda kendi deneyimimizde rezidü kitle uzantılarının bipolar ile koagüle edilmesinin uygun olacağı kanaatindeyiz.

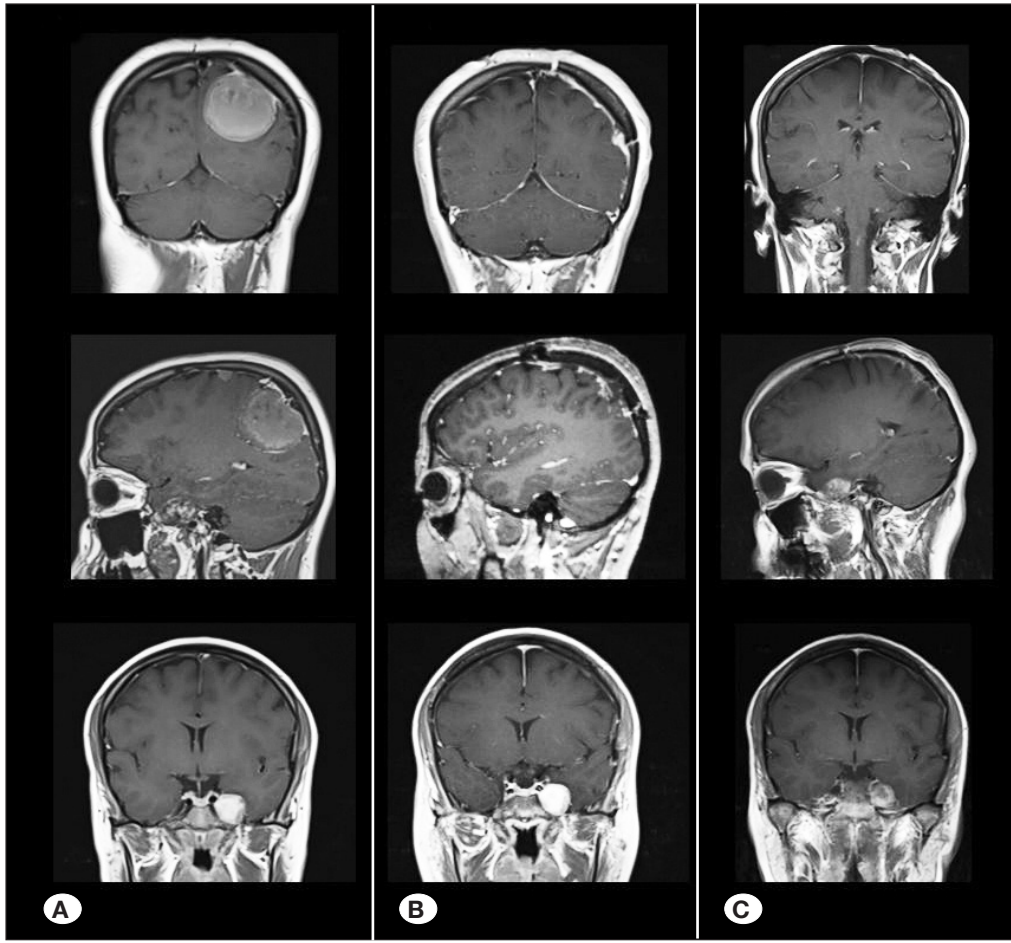
Meningioma tedavisi temelde cerrahi rezeksiyon olup rekürrens veya total eksizyonun mümkün olmadığı durumlarda revizyon cerrahisi, radyoterapi (RT) modalitelerinden konvansiyonel eksternal beam radyasyon, stereotaksik radyocerrahi ve sistemik terapiler gündeme gelir. Hormon terapileri ile kemoterapötiklerin meningioma tedavisinde etkin olmadıkları görülmüştür. Öte yandan radyoterapi veya radyocerrahinin radyasyon nörotoksitesi, tümör boyutu, çevre doku etkilenmesi gibi yan etkileri ve sınırlamaları vardır.

Hasta yaşı, komorbiditeleri, klinik semptomları, tümör yerleşimi ve boyutu ile kitle etkisinin olup olmadığı tedaviyi yönlendiren belli başlı kriterlerdir. Asemptomatik kitlelerde hastayı olası durumlar ve alternatif yaklaşımlar hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirmek elzemdir. Lezyonun kritik nöral yapılara yakın olmadığı asemptomatik hastalarda girişim yapmadan hastayı takibe almak uygun seçenek olarak değerlendirilebilir. Altmış beş yaşın üzerinde, asemptomatik, ödemin eşlik etmediği küçük lezyonların radyolojik olarak takibi önerilmektedir.

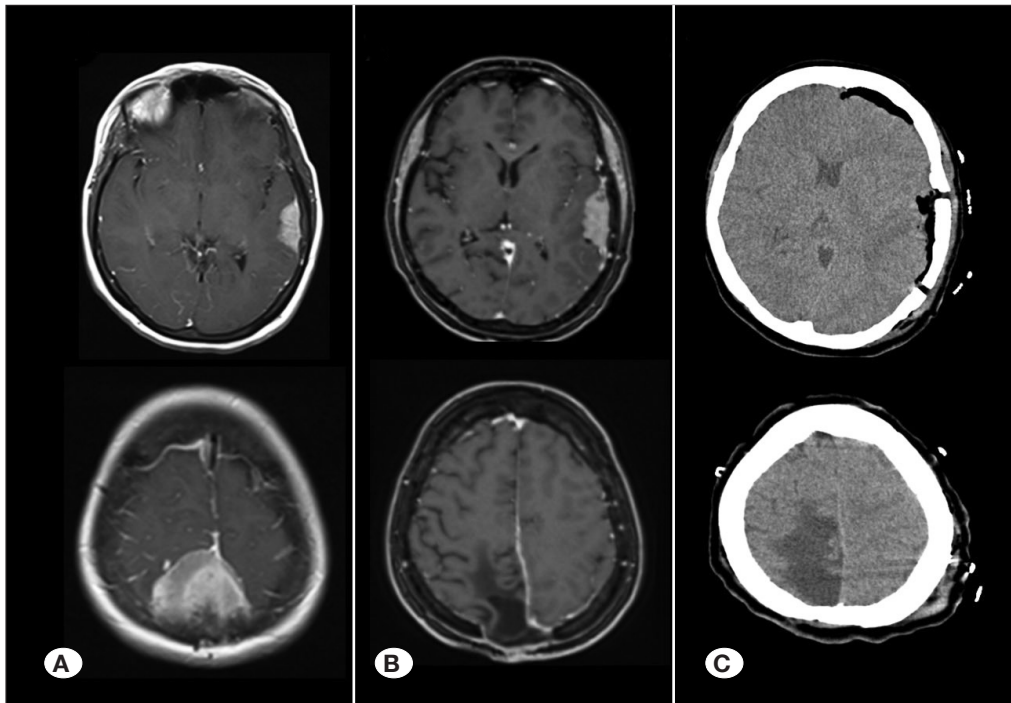
Cerrahi tedavi bağlamında MM olgularına yaklaşım soliter meningioma vakalarına yaklaşım esaslarından farklı değildir. Tıpkı soliter meningioma olgularında olduğu gibi semptomatik lezyonları tedavi etmek esastır. Ancak her meningioma vakasını tedavi etmek şart değildir. Semptomatik kitleler; asemptomatik ancak 3 cm'den büyük ve cerrahi ulaşılabilir kitleler ile büyüdüğü saptanan kitleler cerrahi olarak tedavi edilmelidir (24,26). Büyüdüğü saptanan, ödeme veya semptoma neden olan tümörlerde cerrahi tedavi tercih edilmelidir (3,20,26). Aynı kraniyotomi ile ulaşılabilen, birbirine yakın tümörlerde, biri asemptomatik olsa bile her iki lezyonun da çıkarılması önerilmiştir (11,16,28). Ancak MM durumunda semptoma neden olan lezyonu saptamak asıl önemli mesele olabilir. Bu konuda da nörolojik muayene, elektroensefalografi ve radyolojik tetkikler yol gösterici olabilir (Şekil 1A-C, 2A-C).

Radyasyon maruziyetine bağlı görülen meningioma daha agresif seyrettiğinden bunların tedavi gereksinimi daha sık görülmektedir (29). Bu olgular genellikle daha yüksek dereceli olup daha fazla kemik invazyonu ve azami rezeksiyona rağmen daha yüksek rekürrens oranı ile karakterizedirler (1,10,18). Bu vakalara yaklaşımda göreceli olarak girişimsel uygulamalara öncelik verilmesi ve dura-kemik eksizyonu açısından daha radikal yaklaşılması önerilmektedir.

Hastanın komorbiditeleri, tümör çapı, cerrahi rezeksiyon boyutu ve tümörün derecesi radyoterapi seçeneğini gündeme getirebilir. Rekürren vakalarda da gerek monoterapi gerekse de adjuvan terapi olarak radyoterapi değerlendirilebilir. Genel olarak RT malign meningioma rezeksiyonu sonrası adjuvan tedavi olarak önerilir. Bu hastalarda cerrahi sonrası 5 yıllık progresyonsuz sağkalımın RT'nin eklenmesi ile %15'den %80'e yükseldiği saptanmıştır (9). Ancak daha düşük dereceli



Şekil 1: Kırk-iki yaşında kadın hasta; jeneralize tonik klonik nöbet şikayeti ile tetkik edilmiş; sol paryetal yerleşimli meningiom (patoloji: Transizyonel meningiom, derece I) ile uyumlu tümörün total eksizyonu (Simpson derece 2) yapılmış ve diğer asemptomatik lezyon takibe alınmıştır. (Magnetik rezonans görüntüleme kesitleri; **A)** Preoperatif; **B)** Erken postoperatif; **C)** Postoperatif 3. yıl)



Şekil 2: Kırk-yedi yaşında kadın hasta; sol hemihipoestezi yakınması ile tetkik edilmiş, orta hat yerleşimli paryetal meningiom (patoloji: Transizyonel meningiom derece I) ile uyumlu kitlenin total eksizyonu (Simpson derece 2) yapılmış ve diğer asemptomatik lezyon takibe alınmıştır. Takiplerinde 4. Senede jeneralize nöbetleri olması ve sol temporoparyetal kitlenin büyümesi üzerine o kitle de eksize edilmiştir (patoloji: Meningotelyal meningioma, derece I) (Simpson derece 2). (İlk operasyona dair magnetik rezonans görüntüleme kesitleri; **A)** Preoperatif; **B)** Postoperatif 4. Yıl; **C)** İkinci cerrahi sonrası kraniyal bilgisayarlı tomografi görüntülemesi).

meningiomlarda bu durum göreceli olarak belirsizdir. Subtotal rezeksiyon veya rekürens durumlarında tümör yerleşimi ve boyutuna göre radyocerrahi veya fraksiyone radyoterapi gibi seçenekler değerlendirilmelidir (22). Özellikle parsiyel rezeksiyon durumlarında erken adjuvan RT'nin lokal kontrolü artırdığı bildirilmiştir (5). Gamma Knife tedavisi semptomatik veya büyüdüğü saptanan küçük ve orta boyutlu tümörlerde tercih edilebilir. Bu konudaki sonuçlar oldukça yüz güldürücüdür (25). Asemptomatik veya lezyon progresyonu saptanmayan vakaların radyo cerrahi ile tedavi edilmesini öneren çalışmalar mevcut olmakla birlikte söz konusu uygulamalardaki komplikasyon oranı %10 kadar yüksek bildirilmiştir (25).

■ SAĞKALIM ve SEYİR

Soliter meningeom vakalarında tek cerrahi müdahale ile kür olası iken, MM olgularında bu olasılık çoklu cerrahi ve/veya radyoterapiye rağmen mümkün olmayabilir. Ayrıca tekrarlayan tedavi gereksiniminin morbidite ve mortalite artışına neden olabileceği ve genel sağkalım üzerinde olumsuz etkisinin olabileceği bilinmektedir (30). Ramos-Fresnedo ve ark. soliter lezyona sahip kişilere göre MM olgularında sağkalımı belirgin olarak düşük saptamışlardır (23). Aynı çalışmada, aynı vakada eklenen her lezyonun genel sağkalımı devamlı olarak düşürdüğü bildirilmiştir. Multipl meningeom kadınlarda daha sık görülse de azalmış genel sağkalımın erkeklerde daha sık olduğu; kadınlarda 51, erkeklerde 41 yaşın kötü prognoz açısından risk teşkil ettiği bildirilmiştir (23).

Rekürens oranı multipl meningeom olgularında soliter vakalara göre daha yüksektir. Huang ve ark. radyolojik rekürens oranının %29'a kadar yükselebileceğini bildirmişlerdir (13). Ancak bu oranın soliter tümörlerden farksız olduğunu vurgulayan raporlar da yayınlanmıştır (7,28).

■ SONUÇ

Multipl Meningeom olgularında genel tedavi prensibi soliter meningeomlardan farklı değildir. Total cerrahi rezeksiyon altın standart tedavidir. Semptomatik MM hastalarında semptoma neden olan kitle klinik muayene ve radyolojik tetkiklerle saptanıp o lezyona yönelik girişimin planlanması gereklidir. Total rezeksiyonun herhangi bir nedenle mümkün olmadığı veya tamamlanamadığı durumlarda adjuvan tedavilerin değerlendirilmesi gereklidir.

■ KAYNAKLAR

- 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
- Anfimow J, Blumenau L: Ein fall multipler geschwülste in der Schadelhöhle. *Neurol Zentrabl* 8:585, 1889
- Black P, Morokoff A, Zauberman J, Claus E, Carroll R: Meningiomas: Science and surgery. *Clin Neurosurg* 54:91-99, 2007
- Borovich B, Doron Y: Recurrence of intracranial meningiomas: The role played by regional multicentricity. *J Neurosurg* 64:58-63, 1986
- Compter I, Zaugg K, Houben RM, Dings JT, Bosmans G, Buescher C, Anten MM, Baumert BG: High symptom improvement and local tumor control using stereotactic radiotherapy when given early after diagnosis of meningioma. A multicentre study. *Strahlenther Onkol* 188(10):887-893, 2012
- Cushing H, Eisenhardt L: Meningiomas: Their Classification, Regional Behavior, Life History, and Surgical End Results: Springfield Ill: Charles C. Thomas, 1938
- Domenicucci M, Santoro A, D'Ossvaldo DH, Delfini R, Cantore GP, Guidetti B: Multiple intracranial meningiomas. *J Neurosurg* 70(1):41-44, 1989
- Dunn IF, Al-Mefty O: Radiation-induced and multiple meningiomas. İçinde: DeMonte F, McDermott MW, Al-Mefty O (eds), *Al-Mefty's Meningiomas*, ikinci baskı, New York, Stuttgart: Thieme, 2011:81-87
- Dziuk TW, Woo S, Butler EB, Thornby J, Grossman R, Dennis WS, Lu H, Carpenter LS, Chiu JK: Malignant meningioma: An indication for initial aggressive surgery and adjuvant radiotherapy. *J Neurooncol* 37(2):177-188, 1998
- 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
- Gruber T, Dare AO, Balos LL, Lele S, Fenstermaker RA: Multiple meningiomas arising during long term therapy with the progesterone agonist megestrol acetate. *J Neurosurg* 100:328-331, 2004
- Gutmann DH, Donahoe J, Perry A, Lemke N, Gorse K, Kittiniyom K, Rempel SA, Gutierrez JA, Newsham IF: Loss of DAL-1, a protein 4.1-related tumor suppressor, is an important early event in the pathogenesis of meningiomas. *Hum Mol Genet* 9(10):1495-500, 2000
- Huang H, Buhl R, Hugo HH, Mehdorn HM: Clinical and histological features of multiple meningiomas compared with solitary meningiomas. *Neurol Res* 27(3):324-332, 2005
- Jaaskelainen J: Seemingly complete removal of histologically benign intracranial meningioma: Late recurrence rate and factors predicting recurrence in 657 patients. A multivariate analysis. *Surg Neurol* 26(5):461-469, 1986
- Larson JJ, Tew JM Jr, Simon M, Menon AG: Evidence for clonal spread in the development of multiple meningiomas. *J Neurosurg* 83(4):705-709, 1995
- Levin P, Gross SW, Malis LI, Kirshenbaum AH, Hollin SA: Multiple intracranial meningiomas. *Surg Gynecol Obstet* 119:1085-1090, 1964
- Lusins JO, Nakagawa H: Multiple meningiomas evaluated by computed tomography. *Neurosurgery* 9:137-141, 1981
- 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
- Nahser HC, Grote W, Lohr E, Gerhard L: Multiple meningiomas. Clinical and computer tomographic observations. *Neuroradiology* 21:259-263, 1981
- Nakamura M, Roser F, Michel J, Jacobs C, Samii M: The natural history of incidental meningiomas. *Neurosurg* 53:62-71, 2003

21. Neuss M, Westphal M, Hänsel M, Herrmann HD: Clinical and laboratory findings in patients with multiple meningiomas. *Br J Neurosurg* 2(2):249-256, 1988
22. Pollock BE, Stafford SL, Link MJ, Garces YI, Foote RL: Stereotactic radiosurgery of World Health Organization grade II and III intracranial meningiomas: Treatment results on the basis of a 22-year experience. *Cancer* 118(4):1048-1054, 2012
23. Ramos-Fresnedo A, Domingo RA, Vivas-Buitrago T, Lundy L, Trifiletti DM, Jentoft ME, Desai AB, Quiñones-Hinojosa A: Multiple meningiomas: Does quantity matter? a population-based survival analysis with underlined age and sex differences. *J Neurooncol* 149(3):413-420, 2020
24. Salvati M, Caroli E, Ferrante L, Rocchi G, D' Andrea G, Piccirilli M, Delfini R: Spontaneous, multiple meningiomas. *Cent Eur Neurosurg* 65(4):180-184, 2004
25. Samblas J, Luis Lopez Guerra J, Bustos J, Angel Gutierrez-Diaz J, Wolski M, Peraza C, Marsiglia H, Sallabanda K: Stereotactic radiosurgery in patients with multiple intracranial meningiomas. *J BUON* 19(1):250-255, 2014
26. Sheehy JP, Crockard HA: Multiple meningiomas: Along-term review. *J Neurosurg* 59:1-5, 1983
27. Simpson D: The recurrence of intracranial meningiomas of the surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 20:22-39, 1957
28. Turgut M, Palaoğlu S, Ozcan OE, Gürçay O, Eryılmaz M: Multiple meningiomas of the central nervous system without the stigmata of neurofibromatosis. Clinical and therapeutic study. *Neurosurg Rev* 20(2):117-123, 1997
29. Umansky F, Shoshan Y, Rosenthal G, Fraifeld S, Spektor S: Radiation-induced meningioma. *Neurosurg Focus* 24(5):E7, 2008
30. Wong RH, Wong AK, Vick N, Farhat HI: Natural history of multiple meningiomas. *Surg Neurol Int* 4:71, 2013
31. Wood NW, White RW, Kernohan JW: One hundred intracranial meningiomas found incidentally at necropsy. *J Neuropathol Exp Neuro* 16:337-340, 1957
32. Zhu JJ, Maruyama T, Jacoby LB, Herman JG, Gusella JF, Black PM, Wu JK: Clonal analysis of a case of multiple meningiomas using multiple molecular genetic approaches: Pathology case report. *Neurosurgery* 45:409-416, 1999