



# Pediatric Meningiomas ve Zorlukları

## Difficulties in Pediatric Meningiomas

Bahattin TANRIKULU, M. Memet ÖZEK

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Yazışma adresi:** Bahattin TANRIKULU ✉ bahattintanrikulu@gmail.com

### ÖZ

Pediatric meningiomas, basit olarak erişkin meningiomların pediatrik yaşta görülen türleri değildir. Pediatric meningiomas, yerleşim yeri, histolojik alt tipleri, dereceleri, moleküler altyapıları, metilasyon tiplendirmeleri, davranış biçimleri ve cerrahi yaklaşım olarak erişkin meningiomlardan ayrılırlar. Erişkinlerden farklı olarak erkeklerde daha fazla görülürler, erişkinlerdeki meningiomlara kıyasla daha sık derece 2-3 özellikleri gösterirler, erişkin meningiomlardan daha sık oranda ventrikül içi, posterior fossa ve intraparenkimal yerleşimli olabilirler. Çok küçük çocuklarda kan kaybı daha büyük bir sorun olabileceği için, özellikle çok büyük lezyonlarda gerekirse cerrahi basamaklandırılmalıdır. Tüm bu bilgilerin ışığında pediatrik meningiomas, klinik uygulamalarımızda erişkin meningiomlardan tamamen farklı bir patoloji olarak değerlendirilmeli, daha farklı takip ve tedavi edilmelidir.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Pediatric meningiomas, Cerrahi, Moleküler yapıları

### ABSTRACT

Pediatric meningiomas are not simply pediatric counterparts of adult meningiomas. They differ from adult meningiomas in terms of localization, histological subtypes, grades, molecular basis, methylation subgroups, behaviour, and surgery. They are more frequently seen in males, behave more aggressively, and have atypical localization such as intraventricular, intraparenchymal and posterior fossa. For this reason, pediatric meningiomas should be accepted as totally different than adult meningiomas and their treatment and follow-up strategy should be planned accordingly.

**KEYWORDS:** Pediatric meningiomas, Surgery, Molecular basis

### ■ GİRİŞ

Meningiomas, erişkin yaş grubunda en sık görülen primer intrakranial tümör grubudur. Erişkinlerde tüm intrakranial tümörlerin %36,6'sını oluştururken, pediatrik yaş grubunda oldukça nadir görülen patolojilerdir (15). Tüm pediatrik intrakranial tümörlerin %3'ünü oluşturmaktadırlar (14). Meningiomasların görülme sıklığı yaşla beraber artmaktadır. Pediatric yaş grubunda da genellikle ilk on yılın sonlarına doğru daha sık görülmekte, infantil olgulara oldukça nadir rastlanmaktadır (4). Pediatric meningiomas, diğer epidemiyolojik ve klinik özellikleri ile de erişkin meningiomaslardan belirgin şekilde ayrılırlar. Erişkin yaş grubundaki meningiomas daha sıklıkla kadınlarda görülmektedir ancak pediatrik yaş

grubunda erkeklerde daha sık olma eğilimindedir (10,17). Ayrıca pediatrik yaş grubunda erişkinlere kıyasla daha agresif seyretmekte, tüm pediatrik meningiomaslardaki atipik ve malign meningiomasların oranı değişik serilerde %25-75'lere kadar çıkabilmektedir (8,20). Erişkinlerde görülen tüm pediatrik meningiomas alt tipleri pediatrik meningiomaslarda da tariflenmiştir. Erişkin meningiomasların daha genç yaşlarda görülen papiller ve clear cell tipleri pediatrik yaş grubunda daha siktir (6).

Pediatric meningiomas için en belirgin predispozan faktörler radyasyon, nörofibromatozis tip 1(NF1) ve tip 2(NF2) dir. Cushing ve Eisenhart travmayı da bir predispozan faktör olarak tanımlamış olsa da daha sonraki çalışmalarda bu düşünce desteklenmemiştir (9).

Pterioni ve ark. tarafından yapılan geniş literatür taramasında derece 1 ve 2 pediatrik meningiömler hastalarının radyasyon maruziyeti medyan yaşının 5,4 ve 5,1 olduğu bildirilmiştir. Radyasyon maruziyetinden meningiömler gelişimine kadar geçen süre ise derece 1 olgularda 13,7 yıl, derece 2 olgularda 21.1 yıl olarak saptanmıştır (9).

## ■ PEDIATRİK MENİNGİÖMLERDE MOLEKÜLER DEĞİŞİKLİKLER

Nörofibromatozis tip 2 hastalığının meningiömler ile ilişkisi açık şekilde gösterilmiştir. Yirmi ikinci kromozomdaki bozukluklar hem sporadik hem de NF2 ilişkili meningiömlerle ilişkilendirilmiştir (3). Pediatrik meningiömlerde NF2 geni haricinde başka hangi mutasyonlar olduğu ayrı bir merak konusudur. Bu amaçla yapılan hedefli sekanslamalarda erişkinlerdekinin aksine *AKT1*, *SMO*, *KLF4* and *TRAF7* noktalarında tümör oluşumunu tetikleyecek bir mutasyon neredeyse hiç saptanamamıştır. Bunun üzerine pediatrik meningiömler moleküler araştırmaları tüm genom sekanslama ve DNA metilasyon analizi yöntemlerine kaymıştır (8).

Kirches ve ark. 37 pediatrik meningiömlerinde metilasyon profillemesi ve DNA kopya sayısı değişikliği analizi yapmışlardır. En sık karşılaşılan değişiklik NF2 genini de içeren 22. kromozomun kaybı olmuştur (%62). Ardından azalan sıklıkla 1. kromozom (%24,3), 18. kromozom (%18,9) ve 14. kromozom (%13,5) kayıpları izlenmiştir. Ayrıca NF2 pediatrik meningiömler ile NF2 olmayan pediatrik meningiömler kopya sayısı değişiklikleri açısından kıyaslandığında NF2 pediatrik meningiömlerin NF2 olmayanlara kıyasla WHO derecesinden bağımsız olarak daha fazla kopya sayısı değişikliği içerdiği izlenmiştir. Bu çalışmada, pediatrik meningiömlerde nadir de olsa 11., 12., 13., 14. ve 21. kromozom kazanımları bildirilmiş, 11. ve 21. kromozom kazanımların daha yüksek tümör derecesi ile, 12. ve 14. kromozom kazanımının artmış mitoz, 13. kromozom kazanımının nekroz ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (8).

Erişkin meningiömlerle birlikte yapılan metilasyon analizlerinde pediatrik meningiömler tamamen farklı bir grupta toplanmışlardır (19). Ayrıca erişkin meningiömler kendi aralarında 6 değişik metilasyon grubuna ayrılmaktadırlar (1). Kirches ve ark. pediatrik meningiömlerdeki metilasyon analizlerinin sonucunda bu tümörlerin 3 ayrı gruba ayrıldığı gösterilmiştir (8). Otuz yedi hastanın 6' sını grup 1 (1 papiller, 5 clear cell meningiömler), 15'i grup 2A (8 atipik, 1 clear cell, bir anaplastik, 5 WHO derece 1), 36'sını grup 2B (6 WHO derece 1, 3 rabdoid, 1 kordoid, 6 atipik) olarak sınıflanmıştır. Bu çalışmada 22. kromozom kaybı grup 2B de oldukça nadir olarak saptanmış olup bu bulgular ışığında grup 1 ve 2A tümörlerin oluşumunda NF2 değişikliklerinin kritik rol oynadığı anlaşılmıştır. Grup 2B olgularında daha sık 10. kromozom kaybı olduğu, grup 1 olgularında da 19. kromozom kaybı olduğu saptanmıştır (8).

Erişkin meningiömlerinde %6 civarında TERT promotör mutasyonları rastlanmasına rağmen, bu mutasyonlar pediatrik meningiömlerde neredeyse hiç görülmezler (18). Pediatrik olgularda daha sık görülen clear cell meningiömler SMARCE1 tümör supresör gen değişiklikleri ile karakterizedirler (5,12). Pediatrik meningiömlerde YAP 1 füzyonlarının bulunduğu, yine rabdoid pediatrik meningiömlerde BAP 1 kaybı bildirilmiştir (8).

## ■ KLİNİK

Olgular genellikle artmış kafa içi basıncı bulguları ile kliniğe başvururlar. Bu bulgular, olguların %45'inde bulantı, kusma, baş ağrısıdır, %25 inde fokal nörolojik kayıptır. Nadiren olgular nöbet şikayeti ile de başvurabilirler (7,9). İnfantlarda artmış kafa içi basıncının bir yansıması olarak hastalarda sıklıkla artmış baş çevresi bulgusu beraberinde beslenme bozukluğu ve huzursuzluk saptanabilir (9).

## ■ YERLEŞİM

Pediatrik meningiömlerin yerleşimleri erişkin meningiömlere benzerlik gösterse de pediatrik yaşta erişkinden farklı olarak ventriküler, silvian ve infratentoryal yerleşim daha sık görülebilmektedir (Şekil 1A, B; 2A, B). Bu yerleşim yerleri ile alakalı olarak pediatrik meningiömlerde, erişkinlerden farklı olarak dural bağlantı daha az görülebilmektedir (16).

Geniş klinik serilerde intraventriküler yerleşim oranları %4,5-17 arasında değişim göstermektedir. Yine benzer çalışmalarda intraparenkimal yerleşim %5, posterior fossa yerleşimi %11 olarak bildirilmiştir (13).

## ■ RADYOLOJİ

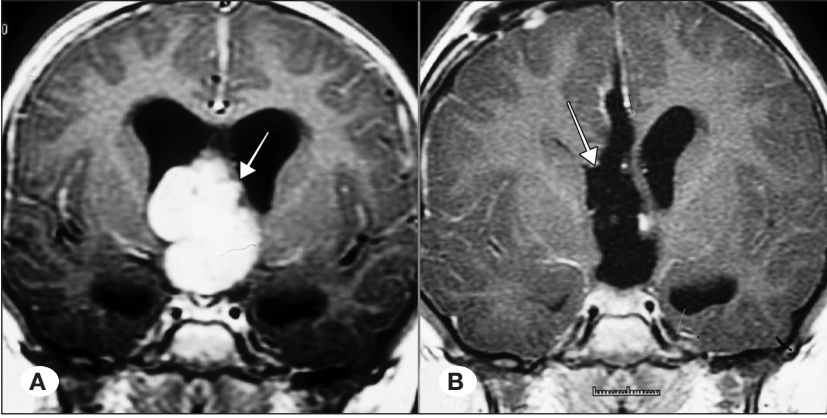
Direkt kafa grafilerinde kalsifikasyon, kalvaryal erozyon ya da hiperostoz görülebilmektedir. Kranial bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemelerinde yine hiperostoz, beyin parankiminde düzensizlik ve tümör içi kalsifikasyonlar ayırt edilebilmektedir. Lezyonların yaklaşık %95'i kontrast tutmaktadır. Bazı olgularda tümör etrafında kistik genişlemeler görülebilmektedir (9) (Şekil 3A-D). Pediatrik meningiömler erişkin meningiömlerden farklı olarak tanı anında daha büyük boyutta olurlar (13).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), meningiömler T1 ağırlıklı incelemelerde beyne göre izo ya da hipointens, T2 incelemelerde beyne göre hiperintens izlenebilmektedirler. Özellikle T2 ağırlıklı incelemelerde tümör etrafında T2 hiperintens bir alan tümörü çevrelediği görülür. Ancak infiltratif meningiömlerde bu bahsedilen rim görülmemektedir. Meningiömlerin karakteristik bulgusu olan dural kuyruk, ya da dural kalınlaşma pediatrik meningiömlerde erişkin olgulara oranla daha az görülmektedir. T1 kontrastlı imajlarda da yoğun kontrast tutulumu göstermektedirler (9).

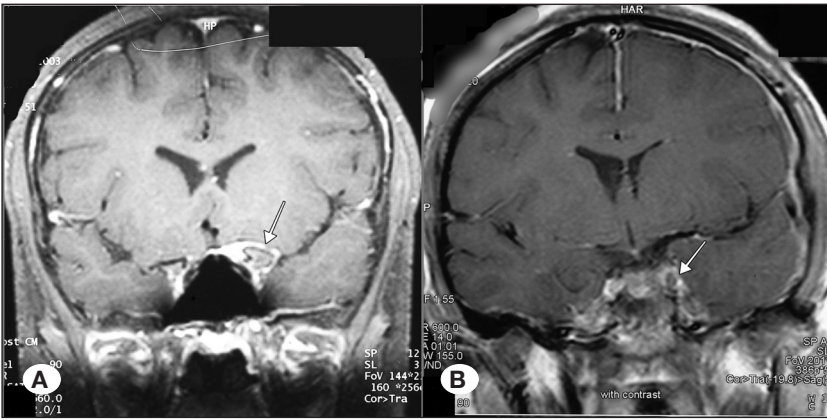
## ■ CERRAHİ

Pediatrik meningiömlerde ilk basamak tedavi seçeneği cerrahidir. Pediatrik meningiömler cerrahisinde de kendine özgü zorluklar bulunmaktadır. Bu zorluklar, olguların küçük beden kütle endeksi nedeni ile toplam kan rezervinin az olması, lezyonların vasküler olması, atipik lokalizasyonlar ve hipotermidir (2).

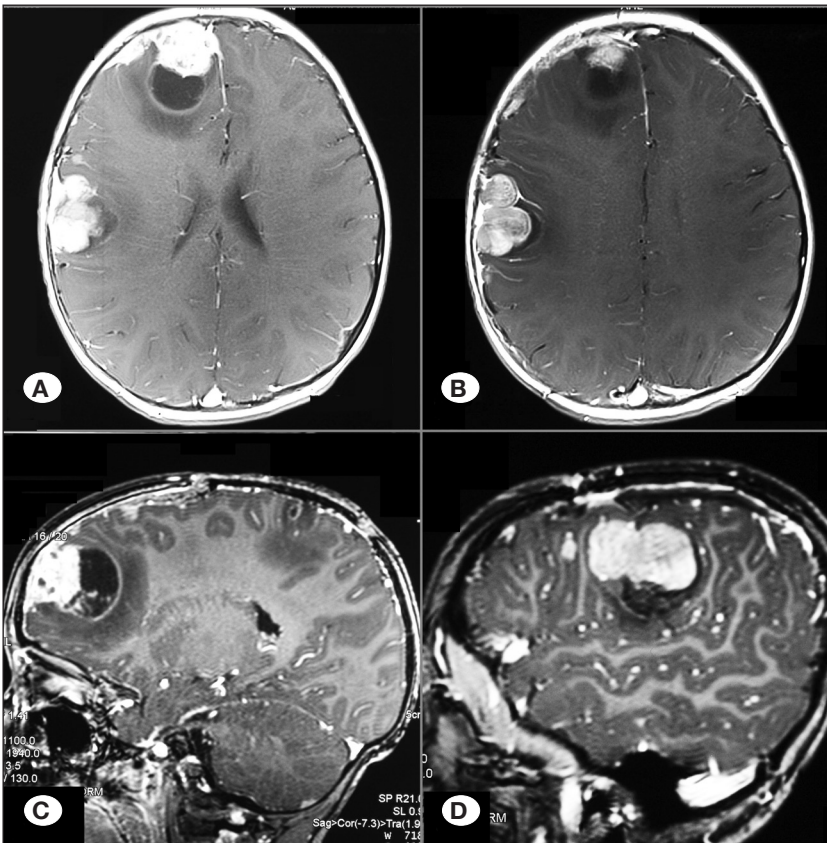
Subtotal rezeksiyon olgularında tekrarlamalar sık olması nedeni ile mümkün olan her vakada total rezeksiyon amaçlanmalıdır. Ancak kan rezervi sınırlı bir infansta oldukça kanamalı bir meningiömler cerrahisinde total rezeksiyon amacı ile hastanın hemodinamisini riske atmak da doğru bir davranış değildir. Böyle olgularda gerekirse cerrahi basamaklandırılmalı hasta stabil olduğu başka bir seansta tekrar operasyona alınarak cerrahiye devam edilmelidir (9) (Şekil 4A-C).



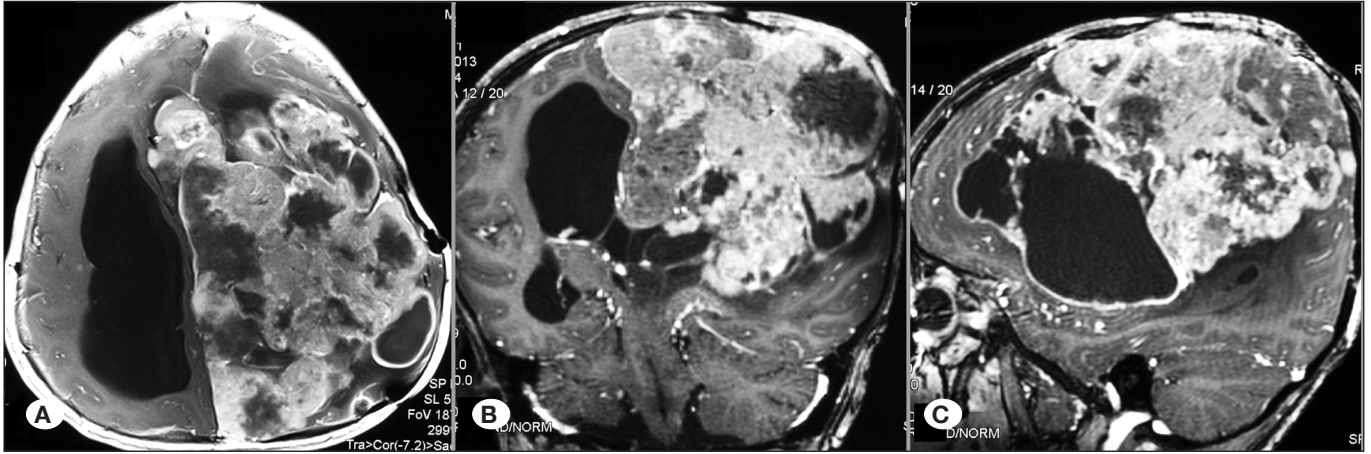
**Şekil 1:** 5 yaşında kadın hasta. **A)** Üçüncü ventrikül içi yerleşimli atipik meningiom olgusu (ok işareti). **B)** Lezyon interhemisferik yol ile total çıkarılmıştır (ok işareti).



**Şekil 2:** 13 yaşında erkek hasta. **A)** Sol kavernoöz sinüs yerleşimli atipik meningiom olgusu (ok işareti). **B)** Lezyon transsylvian yol ile total çıkarılmıştır. (ok işareti).



**Şekil 3:** 4 yaşında erkek hasta. Multiple supratentoryal yerleşimli malign meningiom olgusu. Aksiyal (**A, B**) ve sagittal planlarda (**C, D**) yoğun kontrast tutan, etrafı kistik araknoid genişlemeler ile çevrelenmiş lezyonlar izlenmekte.



**Şekil 4:** 8 yaşında erkek hasta. **A-C)** Aksiyal, koronal ve sagittal planlarda dev malign meningeom olgusu izlenmektedir. Bu olguda lezyon oldukça büyük ve kanlanması oldukça fazla idi. Bu nedenle kan kaybı ve beraberindeki olası komplikasyonları önlemek amacı ile bu olguda basamaklı cerrahi yapılmıştır.

Pediatrik olgularda perioperatif mortalite, tümörün boyutu, yerleşimi, hastanın yaşı ve tümörün damar yapısının yoğunluğu ile ilişkilendirilmiştir (9). Liu ve ark. yaptıkları literatür taramasında perioperatif mortalite oranının % 0- 8.3 arasında değiştiğini, ortalama %3.3 olduğunu bildirmişlerdir (13).

#### ■ KEMOTERAPİ ve RADYOTERAPİNİN YERİ

Pediatrik olgularda radyoterapiyi (RT) değerlendirirken ileride karşılaşılabilecek olası hormonal yetmezlikler, büyüme gelişme geriliği, ikincil tümörler ve bilişsel gerilikler göz önünde bulundurulmalıdır (9). Bu olgularda genel eğilim, total çıkarılmış derece 1 tümörlerde izlem, atipik ve malign meningeomlarda da mümkün olduğu kadar (en az hasta 3 yaşına gelene kadar) radyoterapiyi ertelemektir (6).

Pediatrik meningeomlarda kemoterapi (KT) ise radyoterapiden daha nadir kullanılır ve genellikle agresif tümörlerde RT' yi geciktirmek için tercih edilmektedir (6,9,20).

Ancak yine de Ki67 endeksi büyük, derece 2-3 olgularda hastanın yaşı küçük olsa dahi aile ile olası riskler konuşulup RT başlanmalıdır.

#### ■ PEDIATRİK MENİNGİOMLARIN SEYRİ

Kotecha ve ark. tarafından yayınlanan bir meta-analiz çalışması toplam 677 pediatrik ve adölesan yaş grubundaki meningeom olguları değerlendirmiştir. Çalışma sonucunda NF2 olgularında ve derece 3 olgularda hastalısız sağkalım verilerinin daha kötü olduğu belirtilmiştir (11). Aynı çalışmada total rezeksiyon olgularda 5 yıllık sağkalımın %95, subtotal rezeksiyonda %77,3, ortalama sağkalım ise %82 olduğu vurgulanmaktadır (11). Pediatrik meningeomlarda rezeksiyon miktarı ve ardından hasta yaşı sağkalımı etkileyen önemli faktörlerdir (20). Altı yaş altı olgularda prognoz daha kötü gittiği gözlemlenmiştir (20).

Sonuç olarak pediatrik meningeomlar erişkin meningeomlardan oldukça farklı tümörlerdir. Erişkin meningeomlara kıyasla daha agresif seyirlidirler. Primer tedavi seçeneği total cerrahi rezeksiyondur. Ardından derece 2-3 olgularda RT, bazı seçili

olgularda KT ile tedavi edilebilmektedirler. Tekrarlama oranları erişkinlere göre daha fazla olduğu için sık aralıklarla takip edilmelidirler.

#### ■ KAYNAKLAR

1. Agnihotri S, Suppiah S, Tonge PD, Jalali S, Danesh A, Bruce JP, Mamatjan Y, Klironomos G, Gonen L, Au K, Mansouri S, Karimi S, Sahm F, von Deimling A, Taylor MD, Laperriere NJ, Pugh TJ, Aldape KD, Zadeh G: Therapeutic radiation for childhood cancer drives structural aberrations of NF2 in meningiomas. *Nat Commun* 8:186, 2017
2. Arivazhagan A, Devi BI, Kolluri SV, Abraham RG, Sampath S, Chandramouli BA: Pediatric intracranial meningiomas--do they differ from their counterparts in adults? *Pediatr Neurosurg* 44:43-48, 2008
3. Bhattacharjee MB, Armstrong DD, Vogel H, Cooley LD: Cytogenetic analysis of 120 primary pediatric brain tumors and literature review. *Cancer Genet Cytogenet* 97:39-53, 1997
4. Çakır M, Tüzün Y: Çocukluk çağı meningeomları. *Türk Nöroşir Derg* 21:196-201, 2011
5. Evans LT, Van Hoff J, Hickey WF, Smith MJ, Evans DG, Newman WG, Bauer DF: SMARCE1 mutations in pediatric clear cell meningioma: case report. *J Neurosurg Pediatr* 16:296-300, 2015
6. Grossbach AJ, Mahaney KB, Menezes AH: Pediatric meningiomas: 65-year experience at a single institution. *J Neurosurg Pediatr* 20:42-50, 2017
7. Herz DA, Shapiro K, Shulman K: Intracranial meningiomas of infancy, childhood and adolescence. Review of the literature and addition of 9 case reports. *Childs Brain* 7:43-56, 1980
8. Kirches E, Sahm F, Korshunov A, Bluecher C, Waldt N, Kropf S, Schimpf D, Sievers P, Stichel D, Schuller U, Schittenhelm J, Riemenschneider MJ, Karajannis MA, Perry A, Pietsch T, Boekhoff S, Capper D, Beck K, Paramasivam N, Schlesner M, Brastianos PK, Muller HL, Pfister SM, Mawrin C: Molecular profiling of pediatric meningiomas shows tumor characteristics distinct from adult meningiomas. *Acta Neuropathol* 142:873-886, 2021

9. Kohan S, Özek MM: Pediatric meningiomas. In: Pamir MN, Black MP, Fahlbush R (eds), Meningiomas. China: Saunders Elsevier, 2010
10. Kotecha RS, Junckerstorff RC, Lee S, Cole CH, Gottardo NG: Pediatric meningioma: Current approaches and future direction. *J Neurooncol* 104:1-10, 2011
11. Kotecha RS, Pascoe EM, Rushing EJ, Rorke-Adams LB, Zwerdling T, Gao X, Li X, Greene S, Amirjamshidi A, Kim SK, Lima MA, Hung PC, Lakhdar F, Mehta N, Liu Y, Devi BI, Sudhir BJ, Lund-Johansen M, Gjerris F, Cole CH, Gottardo NG: Meningiomas in children and adolescents: A meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 12:1229-1239, 2011
12. Libert DM, Prayson RA: Pediatric clear cell meningioma involving the middle cranial fossa in the context of NF2 and SMARCE1 mutations. *Ann Diagn Pathol* 46:1515-16, 2020
13. Liu Y, Li F, Zhu S, Liu M, Wu C: Clinical features and treatment of meningiomas in children: Report of 12 cases and literature review. *Pediatr Neurosurg* 44:112-117, 2008
14. Ostrom QT, de Blank PM, Kruchko C, Petersen CM, Liao P, Finlay JL, Stearns DS, Wolff JE, Wolinsky Y, Letterio JJ, Barnholtz-Sloan JS: Alex's lemonade stand foundation infant and childhood primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007-2011. *Neuro Oncol* 16 Suppl 10:x1-x36, 2015
15. Ostrom QT, Gittleman H, de Blank PM, Finlay JL, Gurney JG, McKean-Cowdin R, Stearns DS, Wolff JE, Liu M, Wolinsky Y, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS: American brain tumor association adolescent and young adult primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro Oncol* 18 Suppl 1:i1-i50, 2016
16. Rochat P, Johannesen HH, Gjerris F: Long-term follow up of children with meningiomas in Denmark: 1935 to 1984. *J Neurosurg* 100:179-182, 2004
17. Rushing EJ, Olsen C, Mena H, Rueda ME, Lee YS, Keating RF, Packer RJ, Santi M: Central nervous system meningiomas in the first two decades of life: A clinicopathological analysis of 87 patients. *J Neurosurg* 103:489-495, 2005
18. Sahm F, Schrimpf D, Olar A, Koelsche C, Reuss D, Bissel J, Kratz A, Capper D, Scheffy S, Hielscher T, Wang Q, Sulman EP, Adeberg S, Koch A, Okuducu AF, Brehmer S, Schittenhelm J, Becker A, Brokinkel B, Schmidt M, Ull T, Gousias K, Kessler AF, Lamszus K, Debus J, Mawrin C, Kim YJ, Simon M, Ketter R, Paulus W, Aldape KD, Herold-Mende C, von Deimling A: TERT promoter mutations and risk of recurrence in meningioma. *J Natl Cancer Inst* 108(5):djv377, 2015
19. Sahm F, Schrimpf D, Stichel D, Jones DTW, Hielscher T, Scheffy S, Okonechnikov K, Koelsche C, Reuss DE, Capper D, Sturm D, Wirsching HG, Berghoff AS, Baumgarten P, Kratz A, Huang K, Wefers AK, Hovestadt V, Sill M, Ellis HP, Kurian KM, Okuducu AF, Jungk C, Drueschler K, Schick M, Bewerunge-Hudler M, Mawrin C, Seiz-Rosenhagen M, Ketter R, Simon M, Westphal M, Lamszus K, Becker A, Koch A, Schittenhelm J, Rushing EJ, Collins VP, Brehmer S, Chavez L, Platten M, Hanggi D, Unterberg A, Paulus W, Wick W, Pfister SM, Mittelbronn M, Preusser M, Herold-Mende C, Weller M, von Deimling A: DNA methylation-based classification and grading system for meningioma: A multicentre, retrospective analysis. *Lancet Oncol* 18:682-694, 2017
20. Thuijs NB, Uitdehaag BM, Van Ouwerkerk WJ, van der Valk P, Vandertop WP, Peerdeman SM: Pediatric meningiomas in The Netherlands 1974-2010: A descriptive epidemiological case study. *Childs Nerv Syst* 28:1009-1015, 2012