

İntrakraniyal Meningiomlarda Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Epidemiology and Etiology in Intracranial Meningiomas

Hakan EMMEZ

Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Ankara

Yazışma Adresi: Hakan EMMEZ / E-posta: hakanemmez@gmail.com

ÖZ

Beyin tümörleri son 30 yılda daha sık karşılaşılabilecek hale gelmiş gibi görünmektedir. Bunun en önemli nedenlerinden biri görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler ve bu tekniklerin yaygın biçimde kullanılabilir olmasıdır. Beyin tümörlerinin en sık karşılaşılan tiplerinden biri olan meningiomlar, her ne kadar çoğunlukla benign de olsalar, kritik yerleşimde olanlar önemli derecede morbidite ve mortaliteye sahiptirler. Diğer beyin tümörlerinin büyük kısmında olduğu gibi suçlanan birçok etkene rağmen, meningiomların da etiolojisi belirsizdir. Meningiomlara yönelik etiyolojik ve epidemiyolojik araştırmalarda hedef, hem risk faktörlerini belirlemek, bu faktörlerle ilişkili risk gruplarında önlem alabilmek hem de uygun tanı ve tedavi için strateji oluşturabilmektir. Bu yazıda meningiomların etiolojisi ve epidemiyolojisi ile ilgili güncel araştırmaların sonuçlarının derlenmesi amaçlanmıştır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Meningiom, Beyin tümörü, Meningiom etiyojisi, Meningiom epidemiyoloji

ABSTRACT

Brain tumors seem to have become more frequent in the last 30 years. The development in imaging techniques and their widespread use are the main reasons. Although meningiomas –one of the most frequent brain tumors- are mostly benign, they may have high morbidity and mortality rates in case of a critical localization. To date, the etiology of brain tumors are poorly understood. The goals of etiological and epidemiological studies dealing with meningiomas are to determine the risk factors, taking preventive measures in risk groups and building up a strategy for accurate diagnosis and treatment. The aim of this article was to review the results of current studies on the epidemiology and etiology of meningiomas.

KEYWORDS: Meningioma, Brain tumor, Meningioma etiology, Meningioma epidemiology

GİRİŞ

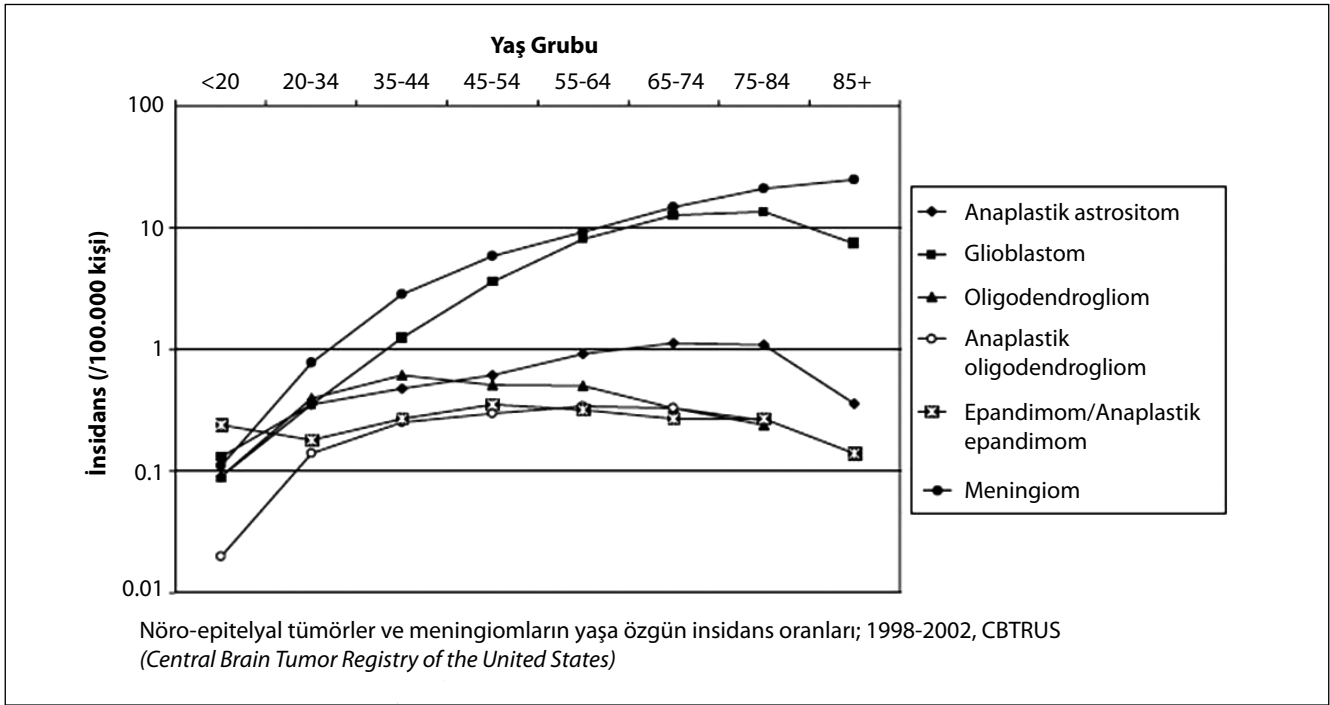
Meningiomlar, kalvaryumu kalınlaştırabilmeleri nedeniyle kafataslarında önemli izler bırakarak tarih öncesinden bugüne kadar kendilerini fark ettirebilmişlerdir (61). Felix Platter 1600'lerde belki de meningioma ilk tanımlayan kişidir. Daha önce başka adlandırmalarla meningiom tanımlanmakla beraber, Harvey Cushing 1922'de meningiom terimini, meninkslerin benign tümörü olarak ilk kez kullanmıştır (12, 58, 61, 63). Meningiomlar hem neredeyse 1600'lerden bu yana tanınıyor olmaları, hem beyin tümörleri içinde sık karşılaşılmaları, hem de özellikle yerleşim yerlerine göre farklı klinik seyir göstermeleri nedeniyle çok ilgi çekmiş, her açıdan detaylı incelenmişlerdir. Meningiomlar hakkında uzun yıllardır detaylı etiyolojik ve epidemiyolojik çalışmalar yapılmakta, nedenleri ve risk faktörleri belirlenmeye çalışılmaktadır.

Insidans ve Prevalans

Bugüne kadar meningiomlarla ilgili yapılan epidemiyolojik ve etiyolojik çalışmalar da en sık cohort ve vaka-kontrol yöntemi kullanılmıştır. Epidemiyolojik çalışmalar cohort yöntemiyle belli özellikleri olan ve olmayan insanlarda beyin tümörü

riskini karşılaştırır. Vaka-kontrol yöntemi ile ise beyin tümörü olan ve olmayanların öykülerini karşılaştırarak muhtemel risk faktörlerini belirlemeye çalışır. Beyin tümörünün sıklığı yüksek olmadığı için, epidemiyolojik çalışmalar çoğunlukla vaka-kontrol çalışmalarıdır. Vaka-kontrol çalışmaları, cohortlara göre geçerlilik gücü daha zayıf kanıtlar sunar.

Meningiomlar en sık görülen primer beyin tümörlerinden olup, insidansları toplumlara, çalışmanın yapıldığı yıllara, populasyonun yaş ortalaması gibi birçok nedene bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Central Brain Tumor Registry of United States (CBTRUS) hem malign hem benign beyin tümörleri üzerine 14 merkezin kanser kayıtlarına dayalı bir çalışmadır. Bu kayıt sistemi tüm beyin tümörleriyle ilgili önemli bilgiler saklamaktadır. 1998-2002 yılları arasında CBTRUS'a göre meningiomlar en sık görülen primer beyin ve santral sinir sistemi tümürüdür (Şekil 1). Kayıtlara göre 63.698 tümörün 19.190'ı meningiomdur (%30.1) (8). İsviçre Kanser Kayıtlarına göre ise malign gliomlardan sonra en sık görülen beyin tümörü %29.4'lük insidansla meningiomlardır (4). ABD'de patolojik olarak kanıtlanmış meningiom prevalansı yaklaşık 97.5/100.000 olup, 170.000 meningiom olgusu bulunduğu



Şekil 1: Primer nöroepitelyal beyin tümörlerinin ve meningiomun yaşa özgün insidansları (8).

tahmin edilmektedir (83). Opere edilmeyen olgular da göz önüne alındığında bu oranların artması kaçınılmazdır.

Hastane tabanlı çalışmalara bakıldığında Cushing'in serisinde (1932) 2158 intrakraniyal kitle içinde meningiom sıklığı %13.4, Grant'in serisinde (1956) 2099 intrakraniyal kitle içinde meningiom sıklığı %19.4, Zimmerman'ın serisinde (1969) 2262 intrakraniyal kitle içinde meningiom sıklığı %27.3, Walker'ın serisinde (1985) intrakraniyal kitleler içinde meningiom sıklığı %19.5 olarak bildirilmiştir. Bu dört serinin ortalamasında ise toplam 20239 beyin tümürlü hastanın %19.9'unu meningiomlar oluşturmaktadır. Toplum tabanlı çalışmalarda ise bu ortalama %22.5'e yükselmektedir (16). CBTRUS'a göre 2000 kişilik Amerikan nüfusu, 100.000 insan yaşına yansıtıldığında meningiom insidansı %4.52 olarak tespit edilmiştir. Bu oran etkin köken ve ırkla ufak değişiklikler göstermektedir. Latin kökenli olmayan beyaz ırkta %4.46, Latin kökenli olmayan siyah ırkta %4.58, Latin kökenlilerde ise %4.61 olarak bildirilmiştir (8). Nijerya, Etiyopya, Zambiya'da yapılan çalışmalarda ise meningiom insidansı ortalama %30.1'e çıkmaktadır Genel olarak tüm serilerde meningiom insidansı 100.000'de 1-6 arasında değişmektedir (16). Kore'de 5692 primer beyin tümürlü hastada yapılan yakın tarihli çalışmada Lee ve ark. en sık meningiomla (%31.2) karşılaşmışlardır (48). Başka bir kayıt sistemine göre ABD'de 2000 yılında 138.000 meningiomlu yaşayan hasta bulunmakta ve prevalans 100.000'de 50.4 olarak bildirilmektedir (13). Fransa'da 5.1/100.000 olarak bildirilen insidans ABD'de 6.3/100.000 olarak saptanmıştır (5).

1998-2002 yılları arasında CBTRUS ile 1985-1994 arasındaki CBTRUS karşılaştırıldığında meningiom insidansında artış

saptanmamıştır (6, 37). Ancak hemen hemen tüm İskandinav ülkelerinde artış gözlenirken, Japonya'da 1980'e kadar olan artış, daha sonra sabit bir oran izlemiştir. İnsidanstaki artış, görüntüleme tekniklerindeki ilerlemeler, yükselen yaşam süreleri, potansiyel risk faktörlerine artmış maruziyet ve meningiomların histolojik sınıflandırmasındaki değişiklikler ve yeniliklere bağlanabilir (9, 38, 41).

Yaş, Cinsiyet ve Lokalizasyon

Tanı anında ortalama yaş 64 olarak tespit edilmiştir. Yeni tanı alan olgularda kadın erkek oranı 6.01: 2.75'dir (8). Kuratsu ve ark.nın çalışmasında 70 yaş üstündekilerde meningiom insidansı, 70 yaş altındakilerin 3.5 katı olarak bildirilmiştir (46). Meningioma insidansı, tüm çocukluk çağı tümörleri içinde %3 olarak bulunmuştur (8). Baykaner ve ark.nın serisinde %2.7 olup, literatürde oran %1 ile %4.1 arasında değişmektedir. Çocukluk çağı serilerini oluşturan olguların önemli bir kısmı NF-2 ile ilişkili olup, çocukluk çağı meningiomları yetişkin çağa göre daha malign davranış gösterirler ve erkek dominansı vardır (55, 81). Meningiomların yerleşim yerine göre görülme sıklığı ise Tablo 1'de görülmektedir.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'nda ameliyat kayıtları incelendiğinde Mart 2003 ve Mart 2010 arasında 391 intrakraniyal meningiom olgusunun opere edildiği saptanmıştır. Olguların %71'i (276) kadın, %29'u (115) erkektir. Kadın ve erkek oranı literatürle uyumlu biçimde yaklaşık 2.5:1 olarak saptanmıştır. Ortalama yaş 52.6 olup, kadın ve erkekler arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Histopatolojik incelemelerde olguların %77'si benign, %19'u atipik, %4'ü ise malign olarak değerlendirilmiştir.

Tablo I: Meningiomların Yerleşim Yerlerine Göre Sıklığı (16)

Yerleşim	İnsidans
Parasagittal / Falx	%25
Konvexite	%19
Sfenoid Kanat	%17
Suprasellar (Tuberkulum)	%9
Posterior Fossa	%8
Olfaktor Oluk	%8
Orta Fossa / Meckel Mağarası	%4
Tentoriyal	%3
Peritorkular	%3
Lateral Ventrikül	%1-2
Foramen Magnum	%1-2
Optik Sinir Kılıfı	%1-2

Meningiomatozis, Atipik ve Malign Meningiomlar

Meningiomatozis, aynı hastada aynı anda farklı lokalizasyonda iki veya daha fazla meningiom varlığını tanımlar. Modern görüntüleme yöntemleri sayesinde serilerde insidans %10-20'lere kadar yükselmiştir. Sporadik, ailesel, NF-2 ile ilişkili veya radyoterapiye ikincil gelişebilirler. Serilerin çoğunda meningiomatozis olgularında tümörler aynı histopatolojik özellikte ve benign olarak bildirilmektedir ancak yakın zamanda yayınlanan ve nadir görülen bir olguda eksize edilen meningiomlardan biri benign diğeri atipik olarak saptanmıştır (Şekil 2A-C) (17).

Literatürde atipik ve malign meningiomlara ilgili seriler genelde küçük seriler olup 100'ün biraz üstünde olgu sayısına sahiptirler. Ortalama takip süresi 10 yıldan kısadır. Hasta özellikleri, lokalizasyon, uygulanan tedavilerin standart olmadığı bu serilerin bütünü ne kadar temsil ettiği tartışmalıdır. Atipik meningiomer serilerde %5-%20 arasında,

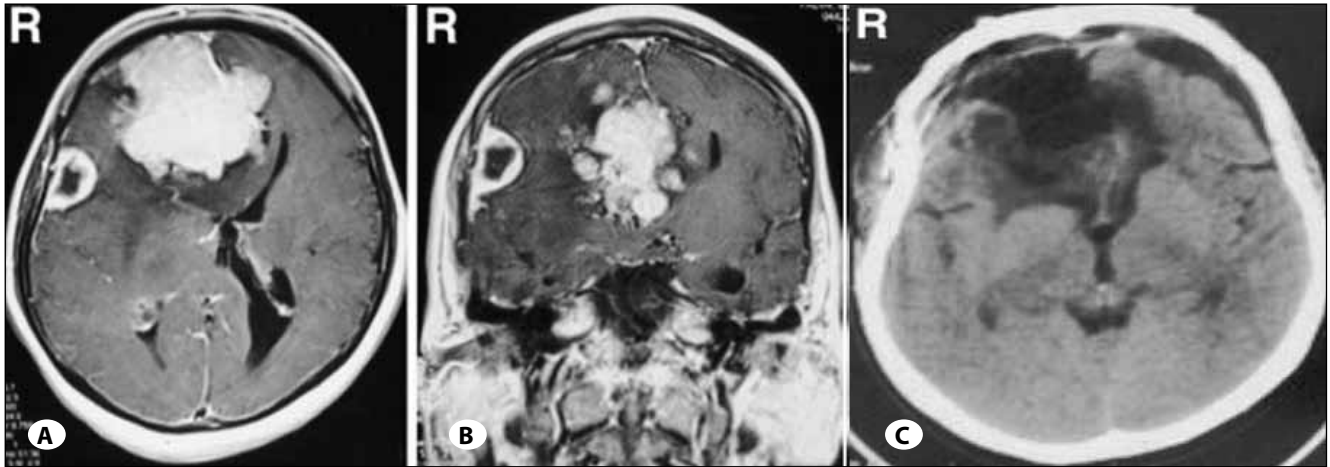
malign meningiomer ise %1-%7 arasında bildirilmektedir. Atipiklerde kadın erkek oranı eşit, malignlerde ise erkek predominansı izlenmektedir (45). CBTRUS kayıtlarında yer alan 19.190 meningiomerin %93'ü benign'dir (8). Atipik meningiomerlarda nüks veya progresden bağımsız 5 yıllık yaşam süresi %62-83, 10 yıllık yaşam süresi %55, genel olarak 5 yıl yaşam süresi %59-95, genel olarak 10 yıl yaşam süresi %59-79 olarak bildirilmektedir. Malign meningiomerlarda nüks veya progresden bağımsız 5 yıllık yaşam süresi %27-72, 10 yıllık yaşam süresi %15-34, genel olarak 5 yıl yaşam süresi %36-64, genel olarak 10 yıl yaşam süresi %0-60 olarak bildirilmektedir. Tam çıkartılan atipik ve malign meningiomerlar da benign meningiomerlar gibi daha iyi seyre sahiptirler (6).

Doğal Hikaye, Nüks ve Sağ Kalım

Asemptomatik veya tanı aldığı anda çok ağır semptomlara sahip olabilirler. %90'dan fazlası benign olmakla beraber, atipik ve malign meningiomerlar ihmal edilebilir düzeyde değildir. Çok büyük veya çok küçük olabilirler. Çok önemli lokalizasyonda, nöral ve vasküler yapılarla kritik ilişkide olabilirler. Bu kadar geniş klinik spektrumu içeren meningiomerların tedavisi ve doğal seyri de çok farklı olabilir.

Hastane Tabanlı Ulusal Kanser Kayıtlarındaki 1985-1988 ve 1990-1992 verilere göre, tahmini 5 yıllık sağ kalım, benign meningiomerlar için %70.1, atipikler için %74.5, malignler için %54.6 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada tamamı çıkartılan benign meningiomerlarda 5 yıl içinde nüks oranı %20.5 olarak tespit edilmiştir (54, 80). Bazı Avrupa ülkelerindeki toplum tabanlı analizlerde 5 yıllık sağ kalım tüm meningiomer tipleri için %73 ile %94 arasında değişmektedir. Ayrıca 5 yılda benign meningiomerlu hastaların %19.2'si, malign meningiomerlu hastaların %32.4'ünde nüks saptanmıştır (6).

70 yaş üstündeki asemptomatik meningiomerlu hastaların takibinde %35 hastada büyüme saptanmış ve ortalama 3 yıl içinde %12.5'i semptomatik hale gelmiştir (59). Aslında yukarıda bahsedilen rakamların alt limit olduğunu kabul



Şekil 2A-C: Axial ve sagittal MRG kesitlerinde izlenen lezyonlardan sağ fronto-paryetal yerleşimli olan atipik meningiom, frontobazaldan başlayıp falxa kadar uzanan diğeri lezyon ise evre 1 meningiom olarak değerlendirilmiştir. Üçüncü karede post-operatif kraniyal BT'de iki lezyonun tam çıkartıldığı görülmektedir.

etmek gerekir çünkü önemli sayıda hasta patolojik tanısı olmadan tutucu tedavilerle takip edilmekte ve kayıt altına alınmamış olabilir.

Modern görüntüleme yöntemleri sayesinde daha fazla meningeomla karşılaşılmaktadır. Bazı serilerde 7 yıldan kısa süreli takiplerde semptomatik hale gelen hasta oranı %0 ile %16 arasında değişmektedir (21, 86, 87). Ayrıca ortalama 1.3 ve 5 yıldan uzun süreli takiplerde tümörlerin çoğu (%63-%100) büyümemiştir veya çok az büyümüştür ($<1\text{cm}^3$) (27). Ancak farklı çalışmalar birbirinden çok farklı büyüme oranları bildirmektedir. 3.6 yıl takip süresinin olduğu küçük bir seride tümör büyüme ortalamasının %0.48 ile %0.72 arasında, hesaplanan tümör katlanma zamanının ise yaklaşık 1.3 ile 144 yıl arasında değiştiği rapor edilmiştir (56). Ancak bu serilerin bütünü temsil etmede yetersiz kalması söz konusudur. Frontobazal yerleşimli bir meningeomlu, foramen magnum yerleşimli bir meningeomun semptomatik hale gelme şansını aynı seride değerlendirmek sonuçların yanlış yorumlanmasına neden olabilir.

ETİYOLOJİ

Meningeom gelişimiyle ilişkili olabilecek potansiyel faktörler, epidemiyolojik araştırmalar, vaka- kontrol ve cohort çalışmalarıyla incelenmişlerdir. Bunlar içinde en çok iyonizan radyasyon, mobil telefonlar, mesleki, hormonal ve genetik faktörler araştırılmıştır. Çok sayıda ajan incelenmesine rağmen ilişkisi kanıtlanan faktörler sınırlıdır.

Radyasyon

Meningeomlarla ilişkisi saptanan az sayıdaki risk faktörlerinden biri iyonizan radyasyondur (6, 11, 18). Atom bombası sonrasında yaşayanlar, radyoterapi alanlar, tanısal amaçla radyasyona maruz kalanlar üzerinde yapılan çalışmalar meningeom ve radyasyon arasında ilişki varlığını kanıtlamaktadır. Düşük doz ($<10\text{Gy}$), orta doz (10-20Gy) ve yüksek doz ($>20\text{Gy}$) radyasyonla meningeom gelişme riski araştırılmıştır. Özellikle çocuklarda orta ve yüksek doz radyasyon tümör oluşumu ile ilişkilidir (79, 24). Tanısal radyasyonun etkileri henüz kanıtlanmamıştır (79). Hiroşima ve Nagasaki'de yapılan çalışmalarda bombanın patlama merkezine yaklaştıkça meningeom insidansının arttığını saptanmıştır (73, 78, 79). Yine Hiroşima çalışmasında patlama anında daha yüksek doza maruz kalanlarda meningeom riski daha yüksek olarak saptanmıştır (78, 79). Hiroşima ve Nagasaki'deki patlama sonrası hayatta kalanları inceleyen başka bir çalışmada 80.160'lık nüfusta patlama ile ilişkili santral sinir sistemi tümör insidansı %14 olarak bulunmuştur (65).

Harrison ve ark. radyasyona bağlı gelişen meningeomlar için bir takım kriterler belirlemişlerdir. Bunlar, 1) radyasyon alanında gelişmeli 2) maruziyet ve tanı arasında, tümörün radyasyon maruziyetinden önce var olmadığını gösterecek kadar uzun bir süre (yıllar) geçmeli 3) maruziyet öncesindeki lezyonlardan ayırt edilmeli 4) ilişki kurulmasına yetecek sıklıkta maruziyet olmalı 5) yeterli sayıda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek insidansa sahip

olmalıdır (24). Radyasyona ikincil gelişen meningeomları diğerlerinden ayıran özellikler ise daha genç yaşta oluşmaları, daha kısa gelişim süresi, çok sayıda olmaları, nüks oranının yüksekliği, atipik ve malign tipte olma eğilimleridir (1,7, 24, 65,74). Radyasyona ikincil gelişen meningeomlarda cinsiyet farklılığı konusu tartışmalıdır; anlamlı fark saptanmayan yayınlar olduğu gibi erkek veya kadınlarda daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (24).

Kraniyal radyoterapi uygulananlarda da meningeom ve diğer beyin tümörlerinin gelişme riski artmaktadır. Lösemi ve diğer kanser tanılarıyla yüksek doz radyoterapi gören 22 yaşından küçük hastalarda meningeom gelişme riski anlamlı biçimde yüksek bulunmuştur (22, 28, 39, 57). Bu çalışmalar hem riskin doz bağımlı olarak yükseldiğini hem de meningeom gelişimi için uzun bir latans gerektiğini bildirmişlerdir. Bu latans ortalama 17 yıl olup, gliom gelişimi için gerekli sürenin yaklaşık 2 katıdır (57). Başka bir çalışmada ise, meningeom gelişme riski herhangi bir radyasyon tedavisi alanlarda 3.7 kat, malignite nedeniyle radyoterapi öyküsü olanlarda ise 11.8 kat daha fazla bulunmuştur (62). 1948 ve 1960 yılları arasında tinea kapitis nedeniyle düşük doz radyasyon uygulanan çocukların takibi sonucunda meningeom riski doz bağımlı olarak yüksek bulunmuştur (74, 75).

Radyasyona bağlı gelişen meningeomlarla, sporadik meningeomlar arasında genetik farklılık saptanamayan çalışmaların yanı sıra, radyasyona bağlı gelişen meningeomlarda 1p, 6q ve 7p'de kayıp tespit edildiği bildirilmiştir (36, 69, 71). Yine de bugüne kadar radyasyona bağlı gelişen meningeomlar için karakteristik genetik bir bozukluk saptanamamıştır. 200 olguluk yeni bir çalışmada tüm ağız röntgeninin meningeom gelişme riskini arttırdığı tespit edilirse de (83) tanısal amaçlı radyasyon maruziyeti ve meningeom gelişim riski ile ilgili çalışmalar birbiriyle çelişmektedir ve bu konu henüz netlik kazanmamıştır.

Mobil Telefonlar

Radyasyonun DNA hasarı yaratıcı etkisi bilinmekle beraber, mobil telefonların radyofrekans (RF) enerjisi kullanarak ortama yaydıkları radyasyon molekül ve atomların iyonize olmasına neden olmaz (42). Mobil telefonlardan yayılan düşük RF enerjisinin sağlık açısından zararlı etkileri bilinmemektedir. Özellikle son 20 yıldır giderek artan biçimde kullanılan mobil telefonların sağlık açısından oluşturduğu risklerin çok iyi incelenmesi gerekmektedir. Bugüne kadar cep telefonu ve meningeom ilişkisini inceleyen 10 çalışma içinde üç çalışma özellikle serilerin büyüklüğü nedeniyle ön plana çıkmaktadır. Bu çalışmalarda en yoğun kullanıcılar bile riskin arttırıldığı gösterilememiştir (83). Bunlar içinde yaklaşık 500 meningeom olgusunu inceleyen bir meta-analizde mobil telefonların meningeom gelişimiyle bir ilişkisinin olmadığı saptanmıştır (6, 10, 23, 52). Mobil telefonlara bağlı gelişen tümörün, telefonun en sık kullanıldığı kulak tarafında olması gerektiğinden, araştırmacıların analizinde bu tip bir ilişki saptanmamıştır. Ayrıca cep telefonu tipine göre de anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bugüne kadar yapılan en geniş vaka-kontrol çalışması olan INTERPHONE çalışmasına 13

ülke dahil olmuş, intrakraniyal ve diğer tümörlerle, mobil telefon ve ilişkili maruziyetler arası ilişkiyi incelemiştir (10, 52). Meta-analiz yayınlandıktan sonra ek olarak yayınlanan iki raporda mobil telefon ve meningeom gelişimi arasında bir ilişki bulunamamıştır (42, 77). 420.000'den fazla kişi üzerinde yapılan bir cohort çalışmasında mobil telefon kullanıcıları arasında da meningeom gelişim riskinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. İskandinav ülkelerindeki kanser kayıtlarına dayanarak yapılan üçüncü çalışmada 1974 ve 2003 arasındaki gliyal tümör ve meningeom olguları ile 1998-2003 arasındaki gliyal tümör ve meningeom olguları karşılaştırılmıştır. İki döneme ait insidanslarda farklılık saptanmaması, bu iki dönem arasındaki en belirgin çevresel farklılık olan mobil telefonların etiyojide rolü olmadığı tezini ortaya koymuştur (15).

Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar güvenilir sayılmakla beraber metodolojide bazı aksamalar bulunmaktadır. Bu serilerde kullanılan cep telefonu tipi, maruziyet süresinin standardizasyonu, bilgilerin kişisel bildirimlere dayanması gibi faktörler sonuçları etkileyebilir. Etkileri bilinen radyasyonun tümör oluşturması için oldukça uzun bir süre gerektiğinden, mobil telefonların da etkilerinden emin olmak için 20 yıl veya daha uzun zaman gerekebilir (6).

Mesleki Faktörler

Meningeom gelişimi ile ilişkili meslekler iki kategoriye ayrılabilir: 1) potansiyel karsinogeneze neden olan ajanlara maruz kılınması 2) tanı almanın daha kolay olduğu meslekler (67). Pestisit, solventler, nitroz bileşenleri, kurşun, kalay ve kadmiyumla çalışanlarda meningeom riski artmış bulunmuştur (5, 31).

Alman INTERPHONE çalışmasına göre RF enerjisine maruz kalan meslekler ve meningeom gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (3). Maruziyet ölçüm metotları ve diğer metodolojik sınırlamalar nedeniyle mesleki maruziyetler ve tümör gelişimi ile ilgili sonuçlara her zaman dikkat ve şüphe ile yaklaşılmalıdır.

Kafa Travması

Kafa travması ve meningeom arası ilişkiden meningeomun tanımlanmasından bu yana bahsedilmektedir. Meningeom gelişiminde kafa travmasının rolüyle ilgili patofizyolojik mekanizmalar serbest oksijen radikallerinin oluşumu, artmış hücre proliferasyonu, kan beyin bariyerini bozacak endojen moleküllerin açığa çıkması ve beynin zararlı maddelere açık hale gelmesi şeklinde özetlenebilir (33). Literatür gözden geçirildiğinde kafa travması sonrası meningeom riskinde artış saptayan ve değişiklik olmadığını gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bunların önemli kısmında metodolojik sorunlar bulunmaktadır. İki cohort çalışmasında kafa travması geçirenlerde artmış meningeom riski saptanmamıştır (33). En geniş seriyi içeren ve en yeni cohort çalışmasında yaklaşık 230.000 kişi ortalama 8 yıl takip edilmiştir. Kafa travmasından sonraki bir yıl içinde normal nüfusa göre artmış tümör sıklığı saptanmıştır ancak bu artış önceden var olan tümörlerin tanı almasına bağlanmıştır (34, 83). Travmadan 1 yıl sonra hiçbir farklılık saptanmamıştır. Sonuç olarak yeni serilerin genişliğine,

metodolojik doğruluğuna ve iddia edilen patofizyolojik mekanizmalardaki yetersizliklere bakarak travmanın meningeom riskini arttırmadığı söylenebilir. Travmanın erkeklerde fazla görülmesi, tersine meningeomların kadınlardaki sıklığı da bu hipotezi zayıflatan bir başka neden olarak öne sürülmektedir (16).

Virüsler ve Alerji

Polyoma, papova gibi virüsler deney hayvanlarına inoküle edildiklerinde bazı santral sinir sistemi tümörlerine neden olabilmektedir ancak DNA hibridizasyon teknikleriyle meningeomlarda SV40 viral DNA saptanmış ancak bunum tümör hücre DNA'sına entegre olmadığı görülmüştür. Meningeom hücresinde viral protein, viral DNA bulunması tümör indüksiyonunda viral rolü düşündürülebilir ama şu ana kadar meningeom oluşumunda virüslerin primer rolü olduğuna dair yeterli kanıt bulunmamaktadır (16, 83).

Hiperaktif immün sistemin ve alerjik durumun oluşturduğu sitokin cevabının anormal hücre büyümesini azalttığı düşünülür. Ancak literatürdeki iki geniş çaplı araştırmada alerjinin meningeom gelişme riskini azalttığına dair bir bulguya rastlanmamıştır (6, 51).

Hormonlar

Meme kanseri ve meningeom arasındaki ilişki, meningeomların kadınlarda daha sık görülmesi, meningeomların gebelikte ve menstruel döngünün luteal fazında büyümelerini gösteren çalışmalar, bazı meningeomlarda hormonal reseptörlerin varlığı, meningeomların gelişiminde hormonal faktörlerin etkisini düşündürmektedir. Kontraseptif implantı sonrası ve luteal fazda meningeom progresyonunu gösteren olgu sunumları, meningeom gelişiminde hormonal faktörler ön plana çıkarılmıştır (5). Menarş yaşı ile meningeom riskini araştıran iki olgu kontrol çalışmasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (14, 49). Ancak geniş bir cohort çalışmasında menarş yaşı geç olanlarda meningeom riski artmış olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada paritenin meningeomla ilişkisini araştıran analizde anlamlı bir etki saptanmamıştır ve premenapozal kadınlarda hiç hormon replasmanı yapılmayan postmenapozal kadınlara göre artmış meningeom riski saptanmıştır (35). Başka bir olgu kontrol çalışmasında ise genç yaşta gebeliğin ve 3 veya daha fazla gebeliğin meningeom için koruyucu olduğu bildirilmektedir (49). Anne sütü verme süresini inceleyen bir çalışmada ise meningeom gelişme riski açısından anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (6).

İngiltere'de 1996 ve 2001 arasında 1.3 milyon orta yaş kadının katıldığı bir anket sonuçları cohort yöntemiyle incelenmiş, 1563 kişide primer santral sinir sistemi tümörü saptanmış ve bu olguların 390'ında patoloji, meningeom olarak kaydedilmiştir. Sonuçlar analiz edildiğinde gliomalar ve meningeomlar vücut-kitle indeksi ve boy uzunluğu ile ilişkili bulunmuştur. Buna göre boyda 10cm fazlalığın riski %20, vücut-kitle indeksinde 10kg /m² artışın yine riski %20 yükselttiği tespit edilmiştir (2). Ancak yüksek vücut-kitle indeksinin ve yağ oranının östrojen ve diğer steroid hormonları yükseltmesi sebebiyle meningeom riskini de arttırabileceği hipoteziyle düzenlenen diğer çalışmalarda elde edilen sonuçlar çelişkilidir (6,76).

Reubi ve ark. meningiomlarda yüksek insidansla somatostatin reseptörlerini saptamışlardır (70). Bu reseptörlerin fonksiyonelliği tam olarak bilinmemekle beraber daha sonraki çalışmalarda meningiomlarda growth hormon reseptörleri de saptanmıştır. Meningiom hücre kültürlerinde bu reseptörlerin blokajı hücrelerin büyümesini bloke ederken, reseptör aktivasyonunun (IGF-1 ile) hücre büyüme hızını arttırmıştır (20). Bu reseptörlerin tedavideki etkinliği hakkında çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Meningiom ve oral kontraseptif ilişkisini inceleyen çalışmalarda ilişki bulunmadığı veya oral kontraseptiflerin koruyucu olduğuna dair sonuçlar elde edilmiştir (5, 35, 49, 66, 84). Bu çalışmalardan birinde sadece spinal meningiomlarla oral kontraseptif ilişkisini incelemiş ve 3 yıldan uzun süre oral kontraseptif kullananlarda, hiç kullanmamışlara göre risk daha düşük bulunmuştur (66). İsveç INTERPHONE çalışması oral olmayan kontraseptif (sadece progesteron içeren subdermal implantlar, enjeksiyonlar, intrauterin yöntemler) kullanımıyla meningiom ilişkisini araştırmış ve artmış risk tespit edilmiştir (79, 84).

Hormon replasman tedavisinin (HRT), meningiom gelişimi üzerine etkileri incelendiğinde vaka-kontrol çalışmalarında anlamlı ilişki saptanmamış, spinal meningiomlarla sınırlı bir vaka-kontrol çalışması sadece östrojen içeren HRT'lerle riskin azaldığını göstermiş, diğer çalışmalar ise riski arttırdığını tespit etmiştir (35, 49, 66, 84). Bugün HRT'nin meningiom riskini arttırdığına dair zayıf kanıtlar elimizde bulunmaktadır. Bu çalışmalar kullanım süresi, doz, içerik, olguların özellikleri, metodoloji bakımından farklılıklar içermektedir. Bu farklılıklar da net bilgilere varmayı zorlaştırmaktadır (83). Meningiom gelişiminde HRT'nin rolü halen tartışmalıdır ve bu alanda geniş çaplı ve detaylı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bony ve ark. 2010 yılına kadar yayınlanmış meningiomlar ve hormonal faktörlerle ilgili makalelerden 13'ünü inceleyerek meningiom riskinin menopoz sonrası ve hormon replasman tedavisi ile arttığını saptamışlardır. Gebelik ve anne sütü ile beslemeyle meningiom arasında bir ilişki saptamamışlardır (5).

Her ne kadar hormonal faktörler ve meningiom gelişimi arasında potansiyel bir ilişki varmış gibi gözükse de, literatür gözden geçirildiğinde bu hipotezi destekleyecek kanıtlar şu an için yetersizdir. Elde edilen sonuçlardaki çelişkiler metodolojik farklılıktan ve serilerin küçüklüğünden kaynaklanıyor olabilir.

Hormon Reseptörleri

Meningiomlarda östrojen ve progesteron reseptörlerinin varlığı 1980'lerden beri bilinmektedir. Wolfsberger ve ark. 1998 sonrası yapılan 26 çalışmada meningiomlarda progesteron reseptör pozitifliğini ortalama %69 olarak bildirmişlerdir ancak bu oran serilerde %10 ile %100 arasında değişmektedir (85). Bazı serilerde kadınlardaki meningiomlarda progesteron reseptör pozitifliği daha belirgin, bazı serilerde ise anlamlı cinsiyet farklılığı gözlenmemiştir (6, 85). Östrojen reseptör pozitif meningiomlar, progesteron reseptör pozitiflere göre daha az olarak saptanmıştır (30). İki tip reseptör pozitif meningiomlar ise bir seride %39 oranında bulunmuştur (44).

Bazı in vivo ve in vitro çalışmalar anti-progesteronların tümör büyümesini azalttığını göstermektedir (6). Progesteron reseptörü sıklıkla WHO evre 1 tümörlerde pozitif olduğundan, tümör progresyonunun reseptör ekspresyonunu azalttığı ve anti-progesteron tedavi etkinliğini azalttığı iddia edilmektedir (85). Yüksek MIB-1 proliferasyon indeksi, apoptozis ve yüksek tümör evresi, progesteron reseptör ekspresyonunun azlığı veya bulunmaması ilişkilidir (43, 85). Ayrıca progesteron reseptör negatif meningiomların daha kötü prognozlu olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (30,72). Östrojen reseptör pozitif meningiomlar ise daha az sıklıkta görülüp, daha kötü prognoza sahiptirler (64). Meningiomlarda tamoksifen ve mifepriston tedavilerinin kısıtlı etkinliğini gösteren araştırmalar bulunmakla beraber daha geniş serilere ihtiyaç duyulmaktadır. Meningiomlarda hormon reseptörü ile ilişkili faktörler ve çeşitli hormonal tedavilerin etkinliği konusunda hala önemli bilgi ve araştırma eksikliği bulunmaktadır, medikal tedavide hormonal faktörler gelecek için umut vermektedir.

Genetik

Meningiomların genetik ve diğer risk faktörlerinin önceden bilinmesi hem korunma hem de tedavi bakımından önemli ilerlemeler sağlayabilecektir. Meningiomların ailesel geçişi ve kalıtsal sendromlardaki yeri birçok araştırmacı tarafından incelenmiştir. Fertlerinde meningiom bulunan aileler üzerinde çok sayıda çalışma yapılmıştır. Olgu kontrol çalışmalarında meningiomlu hastaların ailelerinde benign beyin tümörü öyküsü daha fazladır (29). İsveç Aile-Kanser Kayıtlarına göre meningiom gelişiminde ailesel risk bulunmaktadır (25, 26). Malmer ve ark. akrabalarda meningiom riskinde artış saptamamış ancak birinci derece yakınlarında riski yaklaşık iki kat fazla bulmuşlardır (53).

Ailesel geçişte önemli bir kanıt nörofibromatozis tip 2 (NF 2)'dir. NF-2, NF-2 tümör baskılayıcı genini inaktive eden mutasyonlarla ortaya çıkar. NF-2 ve meningiom birlikteliğinden yola çıkılarak yapılan çalışmalarda sporadik meningiom olgularında da en sık görülen (%50-70) anomalinin 22. kromozomda monozomi olduğu bulunmuştur (40). Daha yeni çalışmalarda 22q12 delesyonunun asıl odak (NF-2 tümör supresör geni) olduğu saptanmıştır (16). Bu genin Merlin proteinini kodladığı ve Merlin'in fazla ifade edildiği durumlarda insan meningiom hücrelerinin proliferasyonunu baskıladığı gösterilmiştir (32). Diğer çalışmalar NF-2 olmadan da meningiomların ailesel geçişini gösterdiğinden, başka genetik faktörlerin etkili olabileceği düşünülmüştür (26).

Meningiom gelişimiyle ilişkili sitogenetik anomalilerin 1, 6, 9, 10, 11, 13, 14, 18 ve 19. kromozomlarda olduğu tespit edilmiştir (47, 50, 60, 83). Meningiomların davranışı ile genetik anomalilerin ilişkisini inceleyen araştırmacılar 1p, 2p, 6p, 10q, 14q kayıplarının malign progresle ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (60). Weber ve ark. 1, 10 ve 14. kromozomlardaki değişikliklerin malign davranışla ilişkili olduğunu saptamışlardır (47, 82).

Genetik Polimorfizm ve Gen Çevre Etkileşimi

Meningiom gelişimine yatkınlık oluşturabilecek daha sık görülen ama penetransı daha az olan potansiyel genlerin

varlığından şüphe edilmektedir. Bu şüpheden yola çıkılarak yapılan bir çalışmada Flint-Richter ve Sadetski 525 aileyi incelemişlerdir. Bu ailelerde bir indeks olgu bulunmaktadır ve indeks olgu şu dört özellikten birini taşımaktadır; 1- radyasyonla ilişkili meningiomu olması 2- radyasyon öyküsü olup, meningiomu olmaması 3- meningiomu olup, radyasyon öyküsü olmaması 4- radyasyon öyküsü ve meningiom olmaması. Bu indeks olgular diğer gruplarla karşılaştırılmış ve radyasyonla ilişkili meningiomu olanların birinci derece yakınlarında radyasyonla ilişkili meningiomu veya kanserin daha sık görüldüğü saptanmıştır. Bu çalışmalar iyonizan radyasyona karşı hassasiyette bazı genlerin rolü olduğunu düşündürmektedir (19).

Vaka-kontrol çalışmalarında tümör supresör TP53 gen polimorfizmi ve meningiomlar arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (69). Benzeri çalışmalarda farklı gen polimorfizmleri ve menigiom ilişkisi araştırılmış GSTT1, ATM, ALAD, Ki-RAS, ERCC2, CASP8'in menigiomla ilişkili olduğu tespit edilmiştir (68, 83). Meningiom etiolojisinde çevresel faktörlerin etkinliğini değerlendiren çalışmalarda olgu sayısındaki azlık, metodolojik sınırlamalar ve zorluklar genetik epidemiyolojiyi araştıran çalışmalar için de geçerlidir. Meningiom gelişiminde genetik varyantları belirleme amacıyla yapılmış çalışmalar henüz yolun başındadır ve çok daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Kanıtlanmış en önemli risk faktörleri NF-2 ve radyasyondur. Mobil telefonlar için daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Meningiomların etiyojisi ve epidemiyolojisindeki özelliklerin bilinmesi korunma ve tedavi anlamında önemlidir. Genetik ve moleküler epidemiyolojik çalışmalar gelecekte menigiomların oluşumunun anlaşılmasında, riskli grupların belirlenmesinde ve etkin tedavi stratejilerinin oluşturulmasında önemli rol oynayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Al-Mefty OO, Topsakal CC, Pravdenkova SS ve ark: Radiation induced meningiomas: Clinical, pathological, cytokinetic, cytogenetic characteristics. *J Neurosurg* 100(6):1002-1013, 2004
2. Benson VS, Pirie K, Green J ve ark: Lifestyle factors and primary glioma and meningioma tumours in the Million Women Study Cohort. *British Journal of Cancer* 99:185-190, 2008
3. Berg GG, Spallek JJ, Schüz JJ ve ark: Occupational exposure to radiofrequency/microwave radiation and the risk of brain tumors. Interphone Study Group, Germany. *Am J Epidemiol* 164(86):538-548, 2006
4. Bondy ML, Scheurer ME, Malmer B: Brain tumor epidemiology: Consensus from the brain tumor epidemiology consortium. *Cancer* 113; (7 suppl): 1953-1968, 2008
5. Bony AC, Bouvier G, Rue M ve ark: Brain tumors and hormonal factors: Review of the epidemiological literature. *Cancer Causes Control* 22:697-714, 2011
6. Calvocoressi L, Claus EB: Epidemiology and natural history of meningiomas. *Pamir MN, Black PM, Fahlbusch R* (eds), *Meningioma, A comprehensive text*, birinci baskı, Philadelphia: Saunders, 2010:61-77
7. Caroli EE, Russillo MM, Ferrante LL: Intracranial meningiomas in children: Report of 27 new cases and critical analysis of 440 cases reported in the literature. *J Child Neurol* 21(1):31-36, 2006
8. CBTRUS: Statistical report: Primary brain tumors in the United States, 1998-2002. Published by the Central Brain Tumor Registry of the United States; 2005
9. Christensen HC, Kosteljanetz MM, Johansen CC: Incidences of gliomas and meningiomas in Denmark, 1943 to 1977. *Neurosurgery* 52(6):1327-1333, 2003
10. Christensen HC, Schüz JJ, Kosteljanetz MM ve ark: Cellular telephones and risk for brain tumors: A population-based, incident case-control study. *Neurology* 64(7):1189-1195, 2005
11. Claus EB, Bondy ML, Schildkraut JM ve ark: Epidemiology of intracranial meningioma. *Neurosurgery* 57(6):1088-1095, 2005
12. Cushing H: The meningiomas (dural endotheliomas): Their source, and favored seats of origin. *Brain* 45:281-316, 2003
13. Davis FG, Kupelian V, Freels S ve ark: Prevalance estimates for primary brain tumors in the United States by behaviour and major histology groups. *Neuro-oncol* 3(3):152-158, 2001
14. Davis F, Tavelin BB, Grutsch JJ ve ark: Second primary tumors following a diagnosis of meningioma in Sweden, 1958-1977. *Neuroepidemiology* 29(1-2):101-106, 2007
15. Deltour I, Johansen C, Auvinen A: Time trends in brain tumor incidence rates in Denmark, Finland, Norway and Sweden, 1974-2003. *J Natl Cancer Inst* 101:1721-1724, 2009
16. DeMonte F, Marmor E, Al-Mefty O: Meningiomas. *Kaye AH and Laws ER* (eds), *Brain Tumors, an encyclopedic approach*, ikinci baskı, London: Harcourt Publishers, 2001: 719-751
17. Emmez H, Kale A, Töngge M ve ark: Two meningiomas with different histological grades in the same patient. Case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 50(8):686-688, 2010
18. Fisher JL, Schwartzbaum JA, Wrensch MM: Epidemiology of brain tumors. *Neurol Clin* 25(4):867-890, 2007
19. Flint-Richter P, Sadetzki S: Genetic predisposition for the development of radiation-associated meningioma: An epidemiological study. *Lancet Oncol* May 8(5):403-410, 2007
20. Friend KE, Radinsky R, McCutcheon IE: Growth hormone receptor expression and function in meningiomas: Effect of a specific receptor antagonist. *J Neurosurg* 91: 93-99, 1999
21. Go RS, Taylor BV, Kimmel DW: The natural history of asymptomatic meningiomas in Olmsted County, Minnesota. *Neurology* 51(6):1718-1720, 1998
22. Gold DG, Neglia JP, Dusenbery KE: Second neoplasms after megavoltage radiation for pediatric tumors. *Cancer* 97(10):2588-2596, 2003
23. Hardell LL, Carlberg MM, Hanson Mild KK: Case – control study on cellular and cordless telephones and the risk for acoustic neuroma on meningioma in patients diagnosed 2000-2003. *Neuroepidemiology* 25(3):120-128, 2005

24. Harrison MJ, Wolfe DE, Lau TS ve ark: Radiation-induced meningiomas: Experience at the Mount Sinai Hospital and review of the literature. *J Neurosurg* 75(4):564-574, 1991
25. Hemminki KK, Li XX: Familial risks in nervous system tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 12(11pt 1):1137-1142, 2003
26. Hemminki KK, Li XX, Collins VP: Parental cancer as a risk factor for brain tumors (Sweden). *Cancer Causes Control* 12(3): 195-199, 2001
27. Herscovici ZZ, Rappaport ZZ, Sulkes JJ ve ark: Natural history of conservatively treated meningiomas. *Neurology* 63(6): 1133-1134, 2004
28. Hijjiya NN, Hudson MM, Lensing SS ve ark: Cumulative incidence of secondary neoplasms as a first event after childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA* 297(11): 1207-1215, 2007
29. Hill DA, Linet MS, Black PM ve ark: Meningioma and schwannoma risk in adults in relation to family history of cancer. *Neuro-oncol* 6(4):274-280, 2004
30. Hsu DW, Efid JT, Hedley-Whyte ET: Progesterone and estrogen receptors in meningiomas: Prognostic considerations. *J Neurosurg* 86(1): 113-120, 1997
31. Hu J, Little J, Xu T et al: Risk factors for meningioma in adults: A case control study in Northeast China. *Int J Cancer* 83: 299-304, 1999
32. Ikeda K, Saeki Y, Gonzales -Agosti C ve ark: Inhibition of NF-2-negative and NF-2 -positive primary human meningioma cell proliferation by overexpression of merlin due to a vector-mediated gen transfer. *J Neurosurg* 91:85-92, 1999
33. Inskip PD, Linet MS, Heineman EF: Etiology of brain tumors in adults. *Epidemiol Rev* 17(2):382-414,1995
34. Inskip PD, Mellemkjaer LL, Gridley GG ve ark: Incidence of intracranial tumor following hospitalization for head injuries (Denmark). *Cancer Causes Control* 9(1):109-116, 1998
35. Jhavar BS, Fuchs CS, Colditz GA ve ark: Sex steroid hormone exposures and risk for meningioma. *J Neurosurg* 99(5): 848-853, 2003
36. Joachim T, Ram Z, Rappaport ZH ve ark: Comparative analysis of NF-2, TP53, PTEN, KRAS, NRAS and HRAS genes in sporadic and radiation-induced human meningiomas. *Int J Cancer* 94(2): 218-221, 2001
37. Jukich PJ, McCarthy BJ, Surawicz TS ve ark: Trends in incidence of primary brain tumors in the United States, 1985-1994. *Neurooncol* 3(3):141-151, 2001
38. Kaneko SS, Nomura KK, Yoshimura TT ve ark: Trend of brain tumor incidence by histological subtypes in Japan: Estimation from the Brain Tumor Registry of Japan, 1973-1993. *J Neurooncol* 60(1):61-69, 2002
39. Kawahara II, Masui KK, Horie NN ve ark: Radiation induced meningioma following prophylactic radiotherapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Pediatr Neurosurg* 43(1): 36-41, 2007
40. Khan J, Parsa NZ, Harada T ve ark: Detection of gains and losses in 18 meningiomas by comparative genomic hybridization. *Cancer Genet Cytogenet* 103:95-100, 1998
41. Klæboe LL, Lonn SS, Scheie DD ve ark: Incidence of intracranial meningiomas in Denmark, Finland, Norway and Sweeden, 1968-1997. *Int J Cancer* 117(6):996-1001, 2005
42. Klæboe LL, Blaasaas KG, Tynes TT: Use of mobile phones in Norway and risk of intracranial tumours. *Eur J Cancer Prev* 16(2):158-164, 2007
43. Konstantinidou EA, Korkolopoulou PP, Mahera HH ve ark: Hormone receptors in non-malignant meningiomas correlate with apoptosis, cell proliferation and recurrence free survival. *Histopathology* 43(3):280-290, 2003
44. Korhonen KK, Salminen TT, Raitanen JJ ve ark: Female predominance in meningiomas can not be explained by differences in progesterone, estrogen and androgen receptor expression. *J Neurooncol* 80(1):1-7, 2006
45. Krayenbühl N, Al-Mefty O: Management of atypical and anaplastic meningiomas. Pamir MN, Black PM, Fahlbusch R (eds), *Meningioma, A comprehensive text, birinci baskı*, Philadelphia: Saunders, 2010: 711-720
46. Kuratsu J ve Ushio Y: Epidemiological study of primary intracranial tumours in elderly people. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 63:116-118, 1997
47. Lamszus K, Kluwe L, Matschke J ve ark: Allelic losses at 1p, 9q, 10q, 14q and 22q in the progression of aggressive meningiomas and undifferentiated meningeal sarcomas. *Cancer Genet Cytogenet* 110:103-110, 1999
48. Lee CH, Jung KW, Yoo H ve ark: Epidemiology of primary brain and central nervous system tumours in Korea. *J Korean Neurosurg Soc* 48:145-152, 2010
49. Lee EE, Grutsch JJ, Persky VV ve ark: Association of meningioma with reproductive factors. *Int J Cancer* 119(5):1152-1157, 2006
50. Leone PE, Bello MJ, de Campos JM ve ark: NF2 mutations and allelic status of 1p, 14q, and 22q in sporadic meningiomas. *Oncogene* 18:2231-2239, 1999
51. Linos EE, Raine TT, Alonso AA ve ark: Atopy and risk of brain tumors: A meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 99(20): 1544-1550, 2007
52. Lönn SS, Ahlbom AA, Hall PP ve ark: Long term mobile telephone use and brain tumor risk. *Am J Epidemiol* 161(6):526-535, 2005
53. Malmer BB, Henriksson RR, Grönberg HH: Familial brain tumours-genetics or environment? A nationwide cohort study of cancer risk in spouses and first degree relatives of brain tumor patients. *Int J Cancer* 106(2):260-263, 2003
54. McCarthy BJ, Davis FG, Freels S ve ark: Factors associated with survival in patients with meningioma. *J Neurosurg* 88(5): 831-839,1998
55. Meneon G, Nair S, Sudhir J: Childhood and adolescent meningiomas: A report of 38 cases and review of the literature. *Acta Neurochir* 151:239-244, 2009
56. Nakamura MM, Roser FF, Michel JJ ve ark: The natural history of incidental meningiomas. *Neurosurgery* 53(1):62-70, 2003
57. Neglia JP, Robison LL, Stovall MM ve ark: New primary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 98(21): 1528-1537, 2006

58. Netsky MG: The first account of a meningioma. *Bull Hist Med* 30:465-468, 1956
59. Niiro M, Yatsushiro K, Nakamura K ve ark: Natural history of elderly patients with asymptomatic meningiomas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68:25-28,2000
60. Ozaki S, Nishizaki T, Ito H ve ark: Comparative genomic hybridization analysis of genetic alterations associated with malignant progression of meningioma. *J Neurooncol* 41: 167-174, 1999
61. Patil CG, Laws ER: Meningioma: history of the tumor and its management. Pamid MN, Black PM, Fahlbusch R (eds), *Meningioma, A comprehensive text*, birinci baskı, Philadelphia: Saunders, 2010:3-9
62. Phillips LE, Frankenfeld CL, Drangholt MM ve ark: Intracranial meningioma and ionizing radiation in medical and occupational settings. *Neurology* 64(2):350-352, 2005
63. Plater F: *Observationum in hominis affectibus plerisque, corpori et animo, functionum laesione, dolore, aliave molestia et vitio incommodantibus, libri tres*. Basileae: Impensis Ludovici Konig,1614
64. Pravdenkova SS, Al-Mefty OO, Sawyet LL ve ark: Progesterone and estrogen receptors: Opposing prognostic indicators in meningiomas. *J Neurosurg* 105(2):163-173, 2006
65. Preston DL, Ron EE, Yonehara SS ve ark: Tumors of the nervous system and pituitary gland associated with atomic bomb radiation exposure. *J Natl Cancer Inst* 94(20): 1555-1563, 2002
66. Preston-Martin SS, Monroe KK, Lee PJ ve ark: Spinal meningiomas in women in Los Angeles County: Investigation of an etiological hypothesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 4(4):333-339, 1995
67. Rajamaran PP, De Roos AJ, Stewart PA ve ark: Occupation and risk of meningioma and acoustic neuroma in the United States. *Am J Indust Med* 45(5):395-407, 2004
68. Rajamaran PP, Wang SS, Rothmann NN ve ark: Polymorphisms in apoptosis and cell cycle control genes and risk of brain tumors in adults. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 16(8):1655-1661, 2007
69. Rajcan-Separovic E, Maguire J, Loukianova T ve ark: Loos of 1p and 7p in radiation-induced meningiomas identified by comparative genomic hybridization. *Cancer Genet Cytogenet* 144(1):6-11, 2003
70. Reubi JC, Maurer R, Klijn JGM ve ark: High incidence of somatostatin receptors in human meningiomas: Biochemical characterization. *J Clin Endocrinol Metab* 63: 433-438, 1986
71. Rienstein S, Loven D, Israeli O ve ark: Comparative genomic hybridization analysis of radiation-associated and sporadic meningiomas. *Cancer Genet Cytogenet* 131(2): 135-140, 2001
72. Roser FF, Nakamura MM, Bellinzona MM ve ark: The prognostic value of progesterone receptor status in meningiomas. *J Clin Pathol* 57(10):1033-1037, 2004
73. Sadamori NN, Shibata SS, Mine MM ve ark: Incidence of intracranial meningiomas in Nagasaki atomic bomb survivors. *Int J Cancer* 67(3): 318-322, 1996
74. Sadetski SS, Flint-Richter PP, Ben-Tal TT ve ark: Radiation induced meningioma: A descriptive study of 253 cases. *J Neurosurg* 97(5):1078-1082, 2002
75. Sadetski SS, Chetrit AA, Freedman LL ve ark: Long-term follow-up for brain tumor development after childhood exposure to ionizing radiation for tinea capitis. *Radiat Res* 163(4):424-432, 2005
76. Schneider BB, Pülhorn HH, Röhrig BB ve ark: Predisposing conditions and risk factors for development of symptomatic meningioma in adults. *Cancer Detect Prev* 29(5): 440-447, 2005
77. Schüz JJ, Böhler EE, Berg GG ve ark: Cellular phones, cordless phones, the risks of glioma and meningioma (Interphone Study Group, Germany) *Am J Epidemiol* 163(6):512-520, 2006
78. Shintani TT, Hayakawa NN, Hoshi MM ve ark: High incidence of meningioma among Hiroshima atomic bomb survivors. *J Radiat Res* 40(1):49-57, 1999
79. Sloan JSB and Kruchko C: Meningioma: causes and risk factors. *Neurosurg Focus* 23(4), 2007
80. Surawicz TS, Davis F, Freels S ve ark: Brain tumor survival: results from the National Cancer Data Base. *J Neurooncol* 40(2):151-160, 1998
81. Tufan K, Dogulu F, Kurt G, ve ark: Intracranial meningiomas of childhood and adolescence. *Pediatr Neurosurg.* 41(1):1-7, 2005
82. Weber RG, Bostrom J, Wolter M ve ark: Analysis of genomic alterations in benign, atypical and anaplastic meningiomas: toward a genetic model of meningioma progression. *Proc Natl Acad Sci USA* 94: 14719-14724, 1997
83. Wiemels J, Wrensch M, Claus EB: Epidemiology and etiology of meningioma. *J Neurooncol* 99:307-314, 2010
84. Wigertz AA, Lönn SS, Mathiesen TT ve ark: Risk of brain tumors associated with exposure to exogenous female sex hormones. *Am J Epidemiol* 164(7):629-636, 2006
85. Wolfsberger SS, Doostkam SS, Boecher-Schwarz HGH-G ve ark: Progesterone-receptor index in meningiomas: Correlation with clinico-pathological parameters and review of the literature. *Neurosurg Rev*, 27(4): 238-245, 2004
86. Yano SS, Kuratsu JJ: Indications for surgery in patients with asymptomatic meningiomas based on an extensive experience. *J Neurosurg* 105(4):538-543, 2006
87. Yoneoka YY, Fujii YY, Tanaka RR: Growth of incidental meningiomas. *Acta Neurochir* 142(5):507-511, 2000