

Meningiomların Biyolojisi

Biology of Meningiomas

Nezih OKTAR

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir

Yazışma Adresi: Nezih OKTAR / E-posta: nezih.oktar@ege.edu.tr

ÖZ

Meningiomlar erişkinlerde ikinci sıklıkla görülen beyin tümörleridir. Bu derlemede meningiomların biyolojik yapısı ve genetik değişimleri güncel olarak değerlendirildi. Atipik sinyalleme yolları, moleküler biyolojisi, cerrahi ilgilendiren oranda tedaviye yönelik bilgiler ışığında irdelendi.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Meningioma, Moleküler biyoloji

ABSTRACT

Meningiomas are the second most common adult brain tumor. In this review, the current understanding of meningiomas in terms of their genetic alterations and unique biological characteristics are described. Aberrant signaling pathways, molecular biology, and issues related to current therapeutic strategies for managing these lesions are discussed from a neurosurgeons' point of view.

KEYWORDS: Meningioma, Molecular biology

Meningiomlar erişkinlerde ikinci sıklıkla görülen beyin tümörleridir. Primer beyin tümörleri arasında gliomlardan sonra %25 oranında olmak üzere kadınlarda (2:1) ve genellikle 50-60 yaşlar arasında görülür (4). Çocukluk çağında oldukça enderdir ve tüm pediatrik yaş grubu tümörlerinin ancak %2'sini oluşturur. Spinal bölge tümörleri arasında da schwannomlardan sonra ikinci sırayı alır (11). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırmasına göre selim (yaklaşık %75, derece-I), atipik (%20; derece-II) ve kötü huylu (%5; derece-III) olarak patolojik değerlendirmeleri yapılır. Bu tümörler araknoidin kep hücrelerinden köken alır (1). Bu özel meningotelyal hücreler araknoid villusları içinde yaygın halde buldukları gibi kraniospinal araknoidin tüm aralıklarında da yer alır. Meningioma oluşumunun erken evresindeki tüm olaylar bu hücre içinde gelişir. Son yıllarda laboratuvar çalışmaları bu kep hücresi içerisindeki hatalı uyarı yolları ile kötü huya yönelme üzerinde yoğunlaşmıştır (Şekil 1) (17). Meningiomlarda rol alan atipik sinyalleme yolları Tablo 1'de özetlenmektedir.

Hatalı sinyalleme yolları arasında meningiomlarda tümör oluşmasında en çok kanıtı sahip olunan bilgi kromozom 22q kaybı ile NF2 gen inaktivasyonudur. NF2 geni merlin proteinini kodlar. Bu protein 4.1 protein ailesinin bir parçası olarak tümör süpresör görevindedir.

Tabloda belirtilen atipik sinyalleme yollarına yönelik inhibisyon deneysel tedavi yöntemleri laboratuvar ortamında olumlu fenomen yansımaları göstermelerine karşılık insan meningiomlarında tedaviye yönelik geçerli, yaygın klinik kanıt bugüne değin elde edilememiştir.

Meningiomların kadınlarda daha fazla sorun yaratması seks hormonları hipotezini ayrıntıları ile çalışma olanağı doğurmuş olmasına karşın maalesef hala çok iyi anlaşılammış ve bir tedavi hedefi olarak da klinikte düş kırıklığına uğrattığı olmuştur.

Tanı ya da tedavi nedenleri ile ve özellikle çocukluk, ergenlik ve erken adolesans dönemlerinde uygulanan radyasyon sonrası santral sinir sistemi içerisinde en sık görülen tümör meningiomdur (15). Bunlar spontan meningiomlardan fokal alopesi ya da saçlı deride atrofi gibi klinik özellikleri ile ayrılabilir.

Meningiomlar cerrah gözü ile peritümöral ödem ve vaskülariteleri ile dikkat çekerler. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), peritümöral ödem ve yeni damar oluşumu ile ilişkilidir (Şekil 2). İnsan meningiomları üzerinde yapılan çalışmalarda VEGF-A için tümör içinde sadece VEGFR-1 ve VEGFR-2 reseptörleri saptanmıştır. VEGF immünohistokimyasal olarak meningiomların %84'ünde pozitifdir (17).

Meningiomların büyük çoğunluğu cerrahi olarak güvenli bir şekilde çıkarıldıkları halde tümörün beyin içersine invazyonu, nüks oranları gibi biyolojik özellikleri hastanın sonucuna hala etkili olan faktörlerdir. Meningioma gelişimi ve büyümesi ile ilgili olarak biyolojisi açısından en fazla çalışılan konular özellikle kromozomal anomaliler olmak üzere sitogenetik üzerine yoğunlaşmıştır (16). Meningiomlardaki sitogenetik çalışmalar tümör oluşumu ve progresyonunda kompleks kromozomal değişikliklerin varlığını ortaya koymuş ve kromozom değişikliklerinin kompleksliği ile tümör derecesi arasında yakın bir ilişkinin varlığı bildirilmiştir. Ozaki ve ark., ortalama

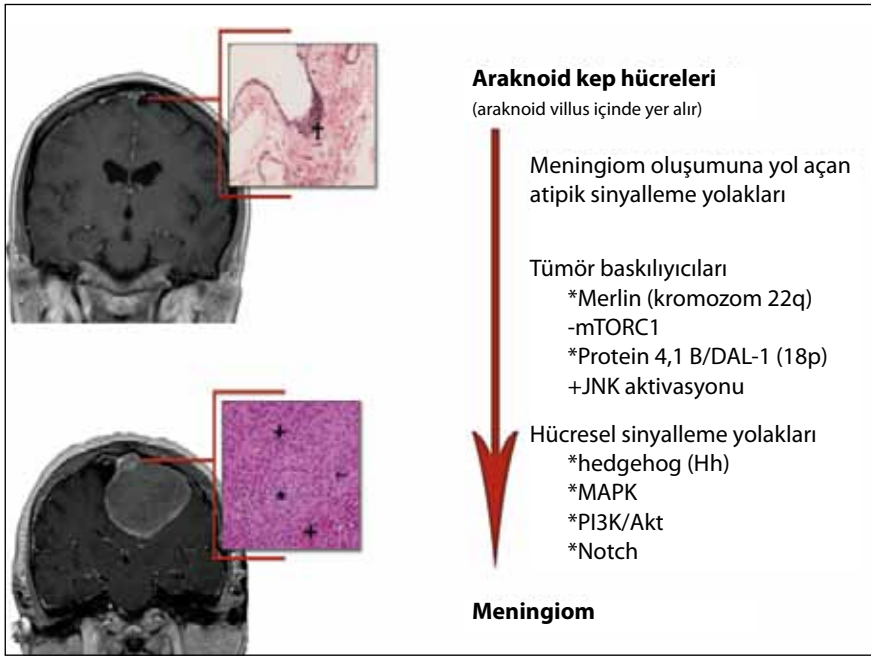
Tablo I: Meningiomlarda Atipik Sinyalleme Yolakları

Yolak	Not	İşlev/çalışmalar
Membrana bağlı 4.1 aile proteinleri		Sitoiskeletsel proteinler
Merlin	Kromozom 22q	Kontakt inhibisyon?
Protein 4,1B (DAL-1)	Kromozom 18p	Sitoiskeletsel protein
Anormal angiogenik yolaklar		
VEGF	Peritümöral ödem ile birliktelik	Angiogenik
Endotelinler	Kapillerde lokalize proteinler	Angiogenik
Anormal sinyal dönüştürücü yolakları		
“Hedgehog”	Embriyogenez ve erişkin homeostatik işlevler	Hedgehog transmembran reseptöründe mutasyon PTCH hastaları meningeom yönünde etkiler
MAPK	Hücre dışı uyarı (örneğin mitogenler) ile aktive olan hücre içi serin/threonine-özgü protein kinazlar	MAPK'nin fosforilasyonu, yüksek dereceli meningeomlarda ve rekürrenslerde azalır.
PI3K/Akt	Hücre içi sinyal dönüştürücüler ailesindedir	PI3K aktivasyonu hastalığın başında kliniği kötü olanlar ve beyin invazyonu ile birlikte dir
“Notch”	Notch yolağı meningeomun tümörögenезisine karışabilir	Meningeomda “notch” reseptörlerin aktivasyonu kromozomal bütünlükte bozulmaya yol açar
Büyüme faktörleri ve sitokinler		
PDGF-β	Her iki PI3K ve MAPK yolakları ile in vitro meningeoma gelişiminde güçlü mitogendir.	PDGF'nin in vitro meningeom hücre büyümesine suramin ve trapidil bloğu
TGF-β	Apopototik işlevi SMAD sinyal yolağı ile olur	Meningeom proliferasyonunda inhibe edici etkisi vardır
SDF-1	Tümör nekroz faktörü ve interlökin-1 gibi yangısal uyarı ile lökositleri aktive eder	
BMP	BMP-4 ve BMPR meningeom büyüme ve farklılaşmasında rol alırlar	
Büyüme faktörleri ve atipik kalsiyum sinyalleme		
Fosfolipaz C (PLC)	Hücre içi depo kalsiyumun boşalmasını sağlayarak serbest sitosolik kalsiyumun artmasına yol açar	Kalsiyum kanal antagonistleri meningeom büyümesini bloke eder

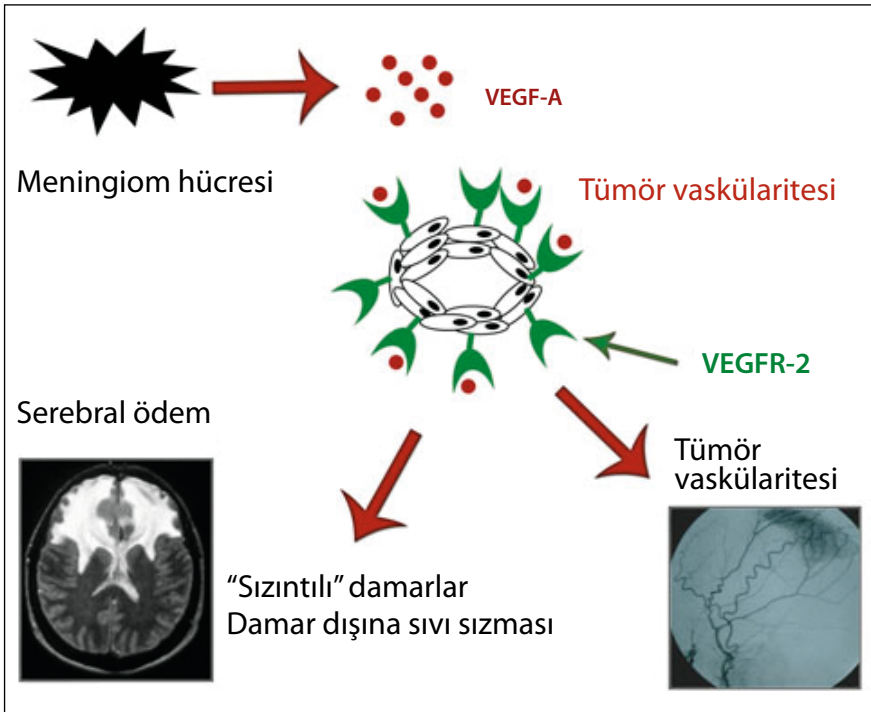
kromozom değişiklikleri sayısını anaplastik tipte benign ve atipiklere göre anlamlı derecede yüksek olarak bildirmişlerdir (14). Kromozom değişikliklerinin artması meningeomların agresifliği ve progresyonu ile birliktelik göstermektedir (Şekil 3). Tümör genetiğinin araştırılmaya başlandığı yıllarda kromozom 22q(-) 12.2-q ter bölgesi (%60'ında) “merlin” (moesin-,ezrin-, radixin- benzeri) anti-onkogen geni yitimi ya da inaktivasyonu, 1,3,8,12,14,Y kromozomlarında değişiklik (%15 oranında) saptanmıştır (6).

Kromozom 22q12'de myoglobin ile c-sis protoonkogen arasında yer alan ve “merlin” ya da “schwannomin” olarak adlandırılan lokusun kaybının meningeoma yol açtığı artık

bilinmektedir (20). Bu anomaliye ek olarak 1p,6q,9p,10,14q ve 18q de kayıplar, 1q,9q,12q,17q ve 20q de kazanımlar tümörün derece yükseltip atipik meningeoma dönüşümü ile sonuçlanır (2)(9)(10)(13)(18). Etkisi gösterilen onkogenler NF2, CDKN2A, CDNK2B ve p14 ARF'dir (3). Anaplastik meningeomlarda 17q23 kromozomunda S6 kinaz gen bölgesi giderek önem kazanmaktadır (9). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Derece III yani anaplastik meningeomlarda 6q,9q,10 ve 14q kayıpları ile 17q kazanımları ve telomerik ve sentromerik instabilite ile birlikte kromozomal anomaliler bildirilmiştir (19). Yineleyen 1:19 q21;q13.3 translokasyonları görülür. İnvaziv meningeomlarda E-cadherin (CDH1) süpresör geni ile çekirdekte yerleşik beta-



Şekil 1: Meningiomlarda atipik sinyalleme yolları. (Üst solda) Arañoid kep hücreleri (artı işareti), arakanoid villuslar içerisinde, meningiomların geliştiği hücreler olarak yer alırlar. (Alt solda) Kontrastlı T1-ağırlıklı koronal kesitli MR tetkikinde parasagittal yerleşimli bir meningiom örneği ile kare içinde meningotelyomatöz alt tipli derece I histolojik resminde lobüller (yıldız), ince fibröz septumlar ile ayrılmış (artı işareti) ve intranükleer halo görünümü (ok işareti). Histolojik resimler hematoksil-eozin X20. **mTORC1** (memeli rapamisin kompleks hedefi 1); **JNK** (c-Jun-NH2 kinaz); **MAPK** (mitogen aktiveli protein kinaz); **PI3K** (fosfatidilinozitol-3-kinaz) (17) .



Şekil 2: Meningiomda vasküler endotelial büyüme faktör (VEGF)'ün betimlemesi. (Alt soldaki resim) Aksiyel T2-ağırlıklı MR tetkikinde frontal loblarda hiperintensite şeklinde görülen ve parasagittal bir meningiomun neden olduğu serebral ödem. (Alt sağdaki resim) Orta-arteriyel fazdaki bir angiogramda yandan görünümde ekstrakranial arterlerden beslenen bir konveksite meningiom örneği. Aşırı vaskülaritenin neden olduğu örneklerde **VEGF-A** (vasküler endotelial büyüme faktörü-alfa) ve **VEGFR-2** (vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü-2) (17).

catenin etkileşim oranları ve bu sistemde düzenleyici rol biçilen mikro-RNA-200a (miRNA200a) moleküler seviyesinin etkili olduğu bildirilmektedir (Şekil 3)(9).

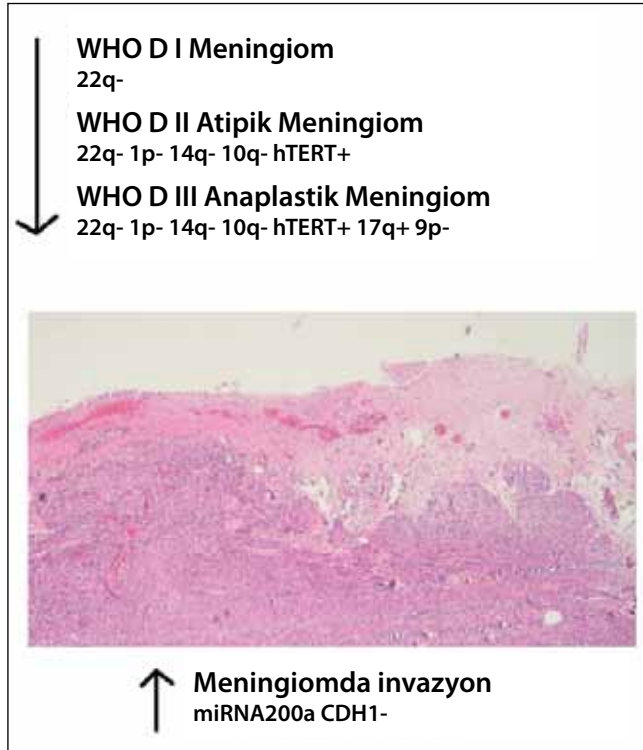
Meningiomlarda çok sayıda histolojik alt-tiplerin oluşu ancak birkaçının D1 dışında değerlendirildiği düşünülürse invaginasyon, rekürrens ve malignite tahmininde son yıllarda p62 ve ubiquitin sisteminin de sorgulanması gerektiği ile ilgili çalışmalar söz konusudur (5)(8).

Meningiomlar, Neurofibromatozis ve meningioangiomatozis

Erkeklerde ve çocukluk yaşında görülen tipleri genellikle anaplastik karakterde hemangioperisitik ve papiller tipte olmakta ve kistik komponent oranı daha yüksek olarak bulunmaktadır. Meningiomların 21 yaşın altında nörofibromatozis ile (%25 oranlarına varan) yakın ilişkisi söz konusudur. Meningiomlar NF2 hastalarının hemen hemen

Tablo II: Nörofibromatozis Tipleri

NF tipi	Özellik ve meningiom ilişkisi
NF Tip I	Von Recklinghausen olarak bilinen "periferik tip". 17q yitimi ve meningiomun eşlik etmemesi özelliğidir.
NF Tip II	Bilateral vestibüler schwannom ile karakterize "santral tip". 22q delesyonu ile ve meningiomun eşlik ettiği ve NF1'den daha ender görülen tip.
NF Tip III	NF-I ve NF-2'nin birlikte olduğu "mikst" karışık tipidir.
NF Tip IV	Klinik bulgular ve biyolojik davranışta değişkenlik söz konusudur.
NF Tip V	Segmental şeklidir. Vücudun belirli bir bölgesinde sınırlı klinik bulgu vardır.
NF Tip VI	Café-au-lait tipidir. Sadece bu lekelerin varlığı ile karakterizedir.
NF Tip VII	Nörofibromlar genellikle 30 yaşından sonra görülür ve bu nedenle "geç başlangıçlı tip" olarak anılır. Lisch nodülleri ve café-au-lait görülmez.
NF Tip VIII	Nörofibromlar GİS'i tutar. "Gastrointestinal tip" olarak bilinir.
NF Tip IX	Nörofibromatozis ve Noonan sendromu ile birlikte görülür.
Schwannomatozis	Vestibüler schwannom olmaksızın çoğul olarak spinal, periferik ve kranial sinir schwannomlarının bulunmasıdır. Familial olanların bir bölümünde SMARCB1 gen (22q) mutasyonu vardır. NF2den ayrılması bazen sorun olabilir. Meningiomlar eşlik edebilir.



Şekil 3: Meningiomda genetik bozukluklar. Derece yükselmelerinde eklenen kromozomal anomaliler. (Alttaki resim) normal beyin dokusuna invazyon gösteren bir meningiom örneği. H&Ex10. **WHO** (Dünya Sağlık Örgütü); **D** (derece); - (yitim); +(kazanım); **hTERT** (insan telomeraz ters transkriptaz); **miRNA200a** (mikro RNA200a); **CDH1**- (cadherin1 yitimi) (9) (13).

yarısında başlıca eşlik eden tümörlerdir ve sıklıkla da çoğuldur. Meningioangiomas çok ender görülen plak-benzeri serebral hemisferleri kaplayan bir durumdur ve NF2 ile birlikte olabilir. NF2de görülen meningiomlar kafa tabanından ender olarak köken alırlar. NF2de görülen meningiomların patolojileri (agresif tipler olmak üzere) daha farklıdır. Meningiomların NF1 ve schwannomatozisli hastalarında birlikte görülmesi çok enderdir.

Tablo II tüm NF tiplerini ve meningiom ile olan ilişkilerini özetlemektedir (7) (12).

NF2 dışında meningiomların birlikte görüldüğü herediter tümör sendromları arasında Gorlin sendromu, Cowden sendromu, Li-Fraumeni sendromu ve multipl endokrin neoplazi tip 1 (MEN1) sayılabilir (7).

KAYNAKLAR

1. Al-Rodhan R, Laws E: The history of intracranial meningiomas. In: Al-Mefty O (ed) Meningiomas. New York: Raven Press, 1991:1-6
2. Bulsara KR, Al-Mefty O, Shrieve DC, Angtuoco EJ: Meningiomas. In: Textbook of Neurooncology Ed. Berger MS & Prados MD. Philadelphia: Elsevier-Saunders, 2005:335-345
3. Bostrom J, Meyer-Puttitz B, Wolter M, et al: Alterations of the tumor suppressor genes CDKN2A (p16 (INK4a)), p14 (ARF), DKN2B (p15 (INK4b)), and CDKN2C (p18 (INK4c)) in atypical and anaplastic meningiomas. Am J Pathol 159:661-669, 2001
4. Claus EB, Bondy ML, Schildkraut JM, Wiemels JL, Wrensch M, Black PM: Epidemiology of intracranial meningioma. Neurosurgery 57:1088-1095, 2005
5. Colakoğlu N, Demirtaş E, Oktar N, Yüntem N, Islekel S, Ozdamar N: Secretory meningiomas. J Neurooncol 62(3): 233-241, 2003

6. Desai R, Bruce J: Meningiomas of the cranial base. *J Neurooncol* 20:255-279,1994
7. Goutagny S, Kalamarides M: Meningiomas and neurofibromatosis. *J Neurooncol* 99:341-347, 2010
8. Karja V, Alafuzoff I: Protein p62 common in invaginations in benign meningiomas: A possible predictor of malignancy. *Clin Neuropathol* 25(1):37-43, 2006
9. Mawrin C, Perry A: Pathological classification and molecular genetics of meningiomas. *J Neurooncol* 99:379-391, 2010
10. Modha A, Gutin PH: Diagnosis and treatment of atypical and malignant meningiomas: A review. *Neurosurgery* 57:538-550, 2005
11. Oktar N: Meningiomlar In. Nöroonkoloji-1 Kuramsal yaklaşım. İzmir: Açılım Yayıncılık, 1998:65-73
12. Oktar N: Nörinomlar ve nörofibromlar In. Nöroonkoloji-1. Kuramsal yaklaşım Açılım Yayıncılık, 1998:85-93
13. Oktar N: Atipik meningiomlar. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 3(34):110-113, 2007
14. Ozaki S, Nishizaki T, Ito H, et al: Comparative genomic hybridization analysis of genetic alterations associated with malignant progression of meningioma. *J Neurooncol* 41: 167-174, 1999
15. Rabin BM, Meyer JR, Berlin JW, Marymount MH, Palka PS, Russell EJ: Radiation-induced changes in the central nervous system and head and neck. *Radiographics* 16(5):1055-1072, 1996
16. Ragel BT, Jensen RL: Molecular genetics of meningiomas. *Neurosurg Focus* 19(5):E9, 2005
17. Ragel BT, Jensen RL: Aberrant signaling pathways in meningiomas. *J Neurooncol* 99:315-324, 2010
18. Simon M, Boström JP, Hartmann C: Molecular genetics of meningiomas: From basic research to potential clinical applications. *Neurosurgery* 60:787-798, 2007
19. Sawyer JR, Husain M, Pravdenkova S, Krisht A, Al-Mefty O: A role for telomeric and centromeric instability in the progression of chromosome aberrations in meningioma patients. *Cancer* 88(2):440-453, 2000
20. Wilson C: Meningiomas: Genetics, malignancy, and the role of radiation in induction and treatment. *J Neurosurg* 81: 666-675, 1994