

Çoğul Meningiomlar

Multiple Meningiomas

Ergün DAĞLIOĞLU, Deniz BELEN

S.B. Ankara Numune Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi: Deniz BELEN / E-posta: denizbelen@hotmail.com

ÖZ

Çoğul meningiomlara nadir rastlanılır, görülme sıklığı tüm intrakraniyal meningiom olgularının içinde ortalama %5-10'dur. Bu tür çoğul lezyonların ortaya çıkış nedenleri tam olarak açıklanamamıştır, birçok çevresel ve genetik etken gelişimlerinde rol oynayabilmektedir. Çoğul meningiomlara sahip olguların tedavi yaklaşımları ve izlemleri tekil meningiomlu olgularla karşılaştırıldığında farklılıklar içermektedir. Cerrahi tedavilerinde olgu temeline göre aşamalı girişimler planlanabilir ve bulgu veren lezyonun tedavisi daha öncelikli olarak ele alınmalıdır. Kalan lezyonların izlemi dikkatli yapılmalıdır. Çoğul meningiomlu olgularda tüm lezyonlar çıkarılmamışsa olgulara daha uzun süre izlem yapılmalıdır. Prognozları tekil olanlara göre hemen hemen aynıdır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: çoğul, Meningiom, Cerrahi

ABSTRACT

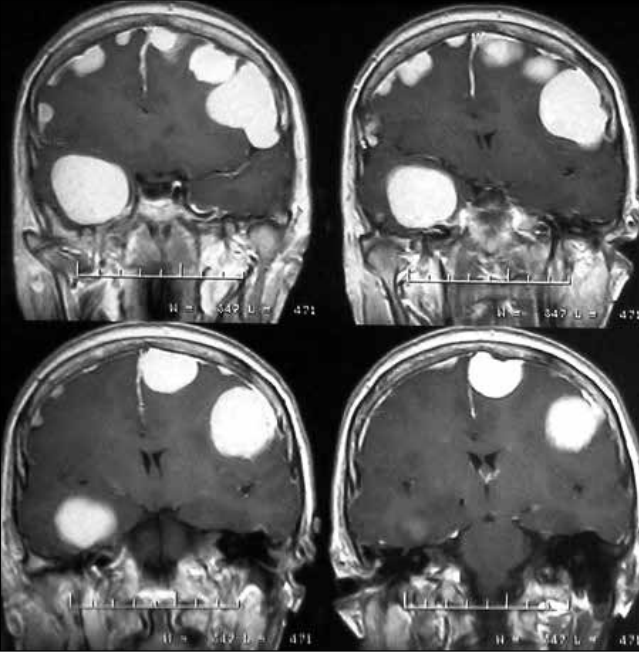
Multiple meningiomas are rare and represent 5-10% of all intracranial meningiomas. The development of these lesions is not fully explained and many environmental and genetic factors may play a role in the progression of this lesions. There are some differences regarding treatment methods when they are compared with singular meningiomas. Surgical treatments can include staged interventions depending on the case and the treatment of the clinically active lesion should be addressed as a priority. The follow-up of remaining lesions should be carefully done. The prognosis of multiple meningiomas is almost the same as singular ones.

KEYWORDS: Multiple, Meningioma, Surgery

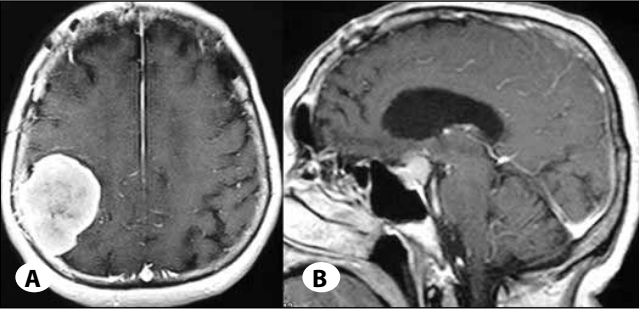
Genelde orta yaşta ve kadınlarda sık görülen meningiomlar en sık primer intrakraniyal tümörler olup ekstraaksiyel yerleşimlidir. Erkeklerde tüm intrakraniyal tümörlerin beşte birini, kadınlarda ise yaklaşık beşte ikisini oluştururlar (1, 2). Meningiomlar beyin dış katmanındaki araknoid dokunun meningotelyal hücre tabakasından köken alırlar ve çoğul olabilirler. Yaşla birlikte görülme insidansları artmaktadır. Olguların %90'undan fazlası benign olsa da atipik-malign meningiom olgularına da rastlanmakta ve bu grup tümörler tersine erkeklerde daha sık görülmektedir (3). Intrakraniyal meningiomlarda ailesel olgular da bildirilmiştir. İsveç'ten Hemminki ve ark.nın yaptığı bir çalışmada ebeveynlerinde meningiom görülenlerde 2.5 kat yüksek insidans saptanmıştır (4).

Çoğul meningiomlar, iki veya daha fazla santral sinir sistemi (S.S.S.) meningiominun aynı olguda saptanması olarak tanımlanır (Şekil 1). Bu tümörler aynı hemisferde farklı bir bölgede, karşı hemisferde veya spinal kolonda bir arada yer almaları şeklinde görülebilir (Şekil 2A,B). Çoğul meningiomlar tüm S.S.S.meningiomlarının içinde oldukça düşük bir insidansa sahiptir. Nadir olmaları nedeni ile çoğul meningiomların ortaya çıkma nedenleri tam olarak anlaşılamamıştır. Meningiom olgularında pek çok çevresel ve ailesel risk etkenleri araştırma konusu olmuştur. Bununla birlikte yüksek doz radyasyona maruz kalma, cinsiyet hormonlarında artmış ekspresyon veya genetik yatkınlık gibi etkenler olguların

oldukça düşük bir oranında saptanmıştır. Bu bulgu da alta yatan etkenlerin bahsedilen risk faktörleriyle ilişkili olmayabileceğini düşündürmektedir (5, 6). Nörofibromatozis tip 1 ve 2 sendromlu olgularda meningiomların sık görülmesi, 17. kromozom üzerinde yer alan NF1 ve 22. kromozom üzerinde yer alan NF2 genlerini olası etkenler olarak gündeme getirmiştir (7-11). NF2 gen mutasyonları meningiomlarda %83'e kadar yüksek oranlarda bildirilmiş ve ailesel-genetik bir nedene yönelik önemli bir bulgu olabileceği ileri sürülmüştür (8-11). Benzer şekilde 1p, 3p, 6q, 10q ve 14q kromozom bölümlerinin bu tip tümörlerin supresör genine ait olası lokalizasyonlar olarak gösterilmektedir (11). Bu tip ailesel ve genetik etkenlerin çoğul meningiomlarda da önemli bir bulgu olabileceği düşünülmesine karşın, Larson ve ark. çoğul meningiomlu 4 olguda tümörlerin aynı progenitor hücreden köken aldığını göstermiştir (12). Benzer şekilde, Stangl ve ark. çoğul meningioması olan 12 hastadan aldıkları 39 örnekle yaptıkları bir çalışmada tümörlerde aynı hücre kökenli bir mutasyon tespit edememişler ve BOS yolu ile yayılımın (seeding) daha önemli bir mekanizma olabileceğine öne sürmüşlerdir (13). Aynı çalışmada 4 olgudan alınan 8 tümör örneğinde NF2 mutasyonu tespit edilmiş ancak bunlar bağımsız mutasyonlar olarak değerlendirilmiştir. Dolayısıyla NF2 mutasyonu çoğul meningiomlarda sık görülmekle birlikte etiolojide önemli bir etken olarak ileri sürülememektedir.



Şekil 1: Başağrısı yakınmasıyla başvuran ve çoğul meningiom tespit edilen 43 yaşında bayan hastanın koronal kontrastlı MR incelemesi.



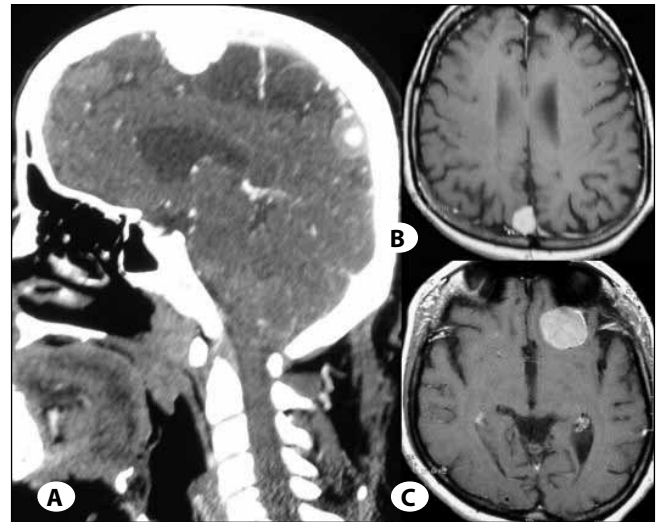
Şekil 2: Başağrısı ve sol tarafında güçsüzlük yakınmaları ile ameliyat edilen 50 yaşında bayan hastanın sagittal (A) ve aksiyel (B) T1 ağırlıklı kontrastlı MR incelemeleri. Operasyonda parietal ve sellar bölgeden çıkarılan her iki lezyonun histopatolojik incelemesinin meningotelyal tip meningiom ile uyumlu olduğu rapor edilmiştir.

İlk çoğul meningiom olgusu 1989 yılında Anfimow ve Blumenau tarafından bildirilmiştir (14). Ancak meningiomtozis, nörofibromatozis ve rekürens olgularından ayırımı ilk tanımlayan Cushing ve Eisenhardt olmuştur (15). Küçük tümöral nodüllerin oluşturduğu meningiomtozis sıklıkla von Recklinghausen hastalığı ile birlikte görülmekte olup bu durumda daha kötü prognoza sahiptir (16-19). Çoğul meningiomlar bu nedenle meningiomtozis olgularından ayırtedilmelidir.

Eski klinik serilerde çoğul meningiomlar tüm meningiomların genel olarak %1-3'ü olarak bildirilmiştir (15, 16, 20-22). Nahser ve ark. yaptıkları geniş literatür derlemesinde bu oranı %2.4 olarak hesaplamışlardır (23). Diğer yandan, postmortem yapılan çalışmalar %16 gibi yüksek oranlar da

bildirmiştir (24). Buradaki karmaşık ve değişken oranların asıl nedeninin histopatolojik değerlendirmedeki farklılıklar ve kalıtsal olguların ayırıcı tanısının zorluğu ile ilişkili olduğu söylenebilir. Tüm bunlara karşın yeni serilerde özellikle BT görüntülemenin gündeme gelmesi ile çoğul meningiomların oranı yaklaşık %10'a yükselmiştir (Şekil 3A-C) (25, 26). Son yıllarda nöroradyolojik görüntüleme yöntemlerinin gelişimi, giderek artan yaşam süresi veya parabolik bir şekilde artan risk faktörlerinin etkisi ile %20'ye varan yüksek oranlarda çoğul meningiomlar bildiren seriler mevcuttur (24, 26, 27-29). Özellikle BT görüntülemenin gündeme gelmesi ile görülme sıklığında ciddi bir artış olan çoğul meningiomların belki de görülme sıklığındaki ikinci pikini MR kullanımı ile yaptığı söylenebilir (21, 26). Bu verilere dayanılarak ortalama %5 civarında bir sıklık oranı daha makul bir rakam olarak değerlendirilmelidir.

Çoğul meningiomlar kadınlarda daha sık görülmektedir (30). Olguların yarısından fazlasında her iki hemisferin tutulduğu bildirilmiştir (28). Ayrıca bu tip olgularda spinal meningiomların sıklığının arttığı da rapor edilmiştir (31, 32). Meningiomatozis ile ilişkili olmadıkça histolojik olarak çoğul meningiomlarla benign soliter meningiomların arasında herhangi bir fark belirlenememiştir; daha çok meningotelyal ve fibroblastik tipler görülmektedir (16, 21, 25, 33-35). Bazı serilerde fibroblastik tip en sık karşılaşılan histopatoloji olarak bildirilmiştir (38). İmmünohistokimyasal ve genetik çalışmaların son yıllarda gelişmesi ve artan kullanımı ile NF2, merlin gibi genom bozuklukları bu olgularda ortaya çıkarılabilmektedir (38). Tekil meningiomlarla karşılaştırıldıklarında kritik lokalizasyonlarda bulunmadıkları sürece prognoz açısından farklılık göstermezler. Lezyonların tümü benign histopatolojiye sahip olsalar bile aynı evrede farklı histopatolojik tipler görülebilmektedir (28, 37). Farklı lokalizasyonlarda benign ve malign histopatolojik lezyon tipi aynı olguda rapor edilmiştir (37).



Şekil 3: Başağrısı, sol vücut yarısında uyuşma ve aralıklı görme bulanıklığı tarif eden hastanın sagittal BT (A) ve axial kontrastlı MR (B, C) incelemelerinde sağ arka frontal ve parietal bölgelerde, sol sfenoid kanat orta 1/3 kısmında kontrast tutulumu gösteren kalsifiye meningiom izlenmektedir.

Çoğul meningiomların klinik semptom ve bulguları tekil meningiomlardan farklı değildir. Genel olarak büyük ve kritik bölge yerleşimli olan lezyona ait bulgular ön plandadır. Eğer NF2 ve meningiomatozis gibi bir sendrom grubu eşlik etmekte ise buna ait semptom ve bulgular belirgin olabilir.

Butti ve ark. tarafından çoğul meningiomlu olguların fazla sayıda girişim nedeniyle daha kötü prognoza sahip oldukları bildirilmiş olsa da, pek çok sayıda başka yazar da bu olguların aşamalı cerrahi girişimlere dirençli ve iyi prognoza sahip olduklarını göstermişlerdir (15, 30, 39). Ayrıca bu olguların rekürens oranı da tekil meningiom olguları ile benzerlik göstermektedir.

Çoğul meningiomların patogenezi için üç temel teori ileri sürülmüştür: 1. Spontan gelişme, 2. Hematojen, BOS veya cerrahi yolla fiziksel yayılma ve 3. Dural fokusların multisentrik olması (25, 26, 35, 36). Spontan gelişme teorisi bugün için en geçerli varsayım kabul edilmektedir ama yine de bu lezyonların gelişiminde rol oynayan etkenleri tam olarak açıklayamamaktadır. Kan yolu ile yayılım benign olgular için uygun bir mekanizma olarak öngörülmemektedir çünkü çoğul meningiom olgularındaki lezyonların çoğunluğu benignidir. Çoğul meningiomların multisentrik olarak başladıklarını ileri süren yazarlar olduğu gibi meningiomların BOS ve venöz yolla beyin içinde ekilimiyle geliştiğini savunan araştırmacılar da olmuştur (19, 36). Cerrahi girişim sırasında ekilim şeklinde yayılımı çoğul meningiomlarda bildirilmiştir. Ancak bu durum çoğul meningiom tanısı alan ve değişik histolojilere sahip lezyonları bulunan olgularda patogenezi açıklayamamaktadır (37). Cerrahi sonrası rekürens olgularında araknoid plan bozulmuş olmasına rağmen neden uzak metastazların görülmediği halen araştırılmaya açık bir konudur.

Çoğul meningiomlu olgulara tedavi yaklaşımları tekil olgular için gündemde olan yaklaşımlara benzerdir. Bu olgularda kraniyotomi mümkün olduğunca birden fazla lezyonu kapsayacak şekilde olmalıdır. Diğer lezyon(lar) karşı tarafta veya aynı taraf uzak bir bölgede ise ayrı kraniyotomi planlanabilir. Çoğul kraniyotomiler aynı seans veya farklı seanslarda uygulanabilir.

Yaşlı olgular, semptomatik de değilse klinik izlem yapılabilir. Genç olgular nörolojik belirti veriyor ve aile öyküsü de varsa, bu olgularda malignite olasılığı da göz önünde bulundurularak cerrahi tedavi ön planda düşünülmelidir. Çoğul meningiom olgularında hangi lezyonun/lezyonların cerrahi olarak çıkarılacağı ve çıkarılacak lezyonun/lezyonların hangisine öncelik verilmesi gerektiği önemli bir konudur. Tedavide aşamalı cerrahi planlanacaksa semptomatik olan, kitle etkisi belirgin olan, değerli alan komşuluğunda yerleşen, büyük olan, radyolojik olarak nekroz, çevre beyin dokusuna invazyon ve perilezyoner ödem bulgusu saptanan olgularda öncelikli yaklaşım düşünülmelidir (40, 41). Lezyonların tümünün çıkarılmadığı olgularda kalan lezyonlara radyoterapi (RT) uygulanması tartışmalıdır. Kavernöz sinüs invazyonu gibi yayılımı bulunan ve cerrahi olarak tam çıkarılamamış lezyonlarda izlemde büyüme saptanırsa RT önerilebilir.

Çoğul meningiomların tedavi sonrası izleminde dikkatli davranılmalı ve lezyonların geç de olsa nüksedebileceği göz önünde tutulmalıdır. Bahsedildiği üzere çoğul meningiomların tekil olanlara göre gerek prognoz ve gerekse cerrahi sonuçları açısından anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Benign de olsa bazı meningiom tiplerinin hızlı bir progresyon dönemine girerek klinik olarak malign karakterler kazanabildiği dikkate alınmalıdır. Çoğul meningiom olgularında lezyonların çoğunlukla benign olduğu bilinse de, olguların daha uzun bir izlem süresine gereksinimi olduğu açıktır.

Özet olarak; çoğul meningioma nadir rastlanılır, görülme sıklığı tüm intrakraniyal meningiom olgularının içinde ortalama %5-10'dur. Bu tür çoğul lezyonların ortaya çıkış nedenleri tam olarak açıklanamamıştır, birçok çevresel ve genetik etken gelişimlerinde rol oynayabilmektedir. Çoğul meningioma sahip olguların tedavi yaklaşımları ve izlemleri tekil meningiomlu olgularla karşılaştırıldığında farklılıklar içermektedir. Cerrahi tedavilerinde olgu temeline göre aşamalı girişimler planlanabilir ve bulgu veren lezyonun tedavisi daha öncelikli olarak ele alınmalıdır. Kalan lezyonların izlemi dikkatli yapılmalıdır. Çoğul meningiomlu olgularda tüm lezyonlar çıkarılamamışsa olgulara daha uzun süre izlem yapılmalıdır. Prognozları tekil olanlara göre hemen hemen aynıdır.

KAYNAKLAR

1. Bondy M, Ligon BL: Epidemiology and etiology of intracranial meningiomas: A review. *J Neurooncol* 23:197-205, 1996
2. Su Rawicz TS, McCarthy BJ, Kupelian V, Jukich J, Bruner JM, Davis FG: Descriptive epidemiology of primary brain and CNS tumors: Results from the central brain tumor registry of the United States, 1990-1994. *Neurooncol* 1:14-25, 1999
3. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P: The 2007 WHO classification of tumors of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 114(2):97-109, 2007
4. Hemminki K, Li X, Collins VP: Parental cancer as a risk factor for brain tumors (Sweden). *Cancer Causes Control* 12 (3): 195-199, 2001
5. Claus EB, Bondy ML, Schildkraut JM, Wiemels JL, Wrensch M, Black PM: Epidemiology of intracranial meningioma. *Neurosurgery* 57(6):1088-1095, 2005
6. Mack EE, Wilson CB: Meningiomas induced by high-dose cranial irradiation. *J Neurosurg* 79 (1):28-31, 1993
7. Campbell BA, Jhamb A, Maguire JA, Toyota B, Ma R: Meningiomas in 2009: Controversies and future challenges. *Am J Clin Oncol* 32(1):73-85, 2009
8. Wellenreuther R, Kraus JA, Lenartz D, Menon AG, Schramm J, Louis DN, Ramesh V, Gusella JF, Wiestler OD, von Deimling A: Analysis of the neurofibromatosis 2 gene reveals molecular variants of meningioma. *Am J Pathol* 146 (4):827-832, 1995
9. Lekan Deprez RH, Bianchi AB, Groen NA, Seizinger BR, Hagemeyer A, van Drunen E, Bootsma D, Koper JW, Avezant CJ, Kley N, et al: Frequent NF2 gene transcript mutations in sporadic meningiomas and vestibular schwannomas. *Am J Hum Genet* 54 (6):1022-1029, 1994

10. Rutledge MH, Sarrazin J, Rangaratnam S, Phelan CM, Twist E, Merel P, Delattre O, Thomas G, Nordenskjöld M, Collins VP, et al: Evidence for the complete inactivation of the NF2 gene in the majority of sporadic meningiomas. *Nat Genet* 6 (2): 180-184, 1994
11. Seizinger BR, Rouleau G, Ozelius LJ, Lane AH, St George-Hyslop P, Huson S, Gusella JF, Martuza RL: Common pathogenetic mechanism for three tumor types in bilateral acoustic neurofibromatosis. *Science* 236 (4799):317-319, 1987
12. 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
13. Stangl AP, Wellenreuther R, Lenartz D, Kraus JA, Menon AG, Schramm J, Wiestler OD, von Deimling A: Clonality of multiple meningiomas. *J Neurosurg* 86(5):853-858, 1997
14. Anfimow J, Blumenau L: Ein Fall çoğuler Geschwülste in der Schadelhöhle. *Neurol Zentralbl* 8:585, 1889
15. Cushing H, Eisenhardt L: *Meningiomas: Their Classification, Regional Behaviour, Life History and Surgical End Results.* Springfield, IL: Charles C Thomas, 1938
16. Geuna P, Pappada G, Regalla F, Arrigoni M: Multiple meningiomas. Report of nine cases. *Acta Neurochir (Wien)* 68 (1-2):33-43, 1983
17. Girard PF, Trillet M, Confavreux C, Chazot G: Multiple and familial meningiomatosis. A syndrome bordering on Recklinghausen's neurofibromatosis. *Rev Neurol (Paris)* 133 (5):359-362, 1977
18. Paillas JE, Bonnal J, Legre J, Combalbert A: From multiple meningiomas to meningiomatosis en plaques in the course of Recklinghausen's disease. *Presse Med* 69:2604-2606, 1961
19. Waga S, Matsuda M, Handa H, Matsushima M, Ando K: Multiple meningiomas. Report of four cases. *J Neurosurg* 37 (3):348-351, 1972
20. Abtahi H: Proceedings: Multiple meningiomas. *Acta Neurochir (Wien)* 31 (3-4):279, 1975
21. Sheehy JP, Crockard HA: Multiple meningiomas: A long-term review. *J Neurosurg* 59 (1):1-5, 1983
22. Gökalp HZ, Arasil E, Erdoğan A, Egemen N, Naderi S: Multiple intracranial meningiomas. *Neurochirurgia (Stuttgart)* 35(3): 95-96, 1992
23. Nahser HC, Grote W, Löhr E, Gerhard L: Multiple meningiomas. Clinical and computed tomographic observations. *Neuroradiology* 21 (5):259-263, 1981
24. Wood MW, White RJ, Kernohan JW: One hundred intracranial meningiomas found incidentally at necropsy. *J Neuropathol Exp Neurol* 16 (3):337-340, 1957
25. Federico F, D'Aprile P, Lorusso A, Belsanti M, Carella A: Multiple meningiomas diagnosed by computed tomography. *Ital J Neurol Sci* 5 (3):295-298, 1984
26. Lusins JO, Nakagawa H: Multiple meningiomas evaluated by computed tomography. *Neurosurgery* 9 (2):137-141, 1981
27. Borovich B, Doron Y, Feinsod M, Goldsher D, Gruszkiewicz J, Guilburd JN, Zaaroor M, Levi L, Soustiel JF, et al: The incidence of multiple meningiomas—do solitary meningiomas exist? *Acta Neurochir (Wien)* 90 (1-2):15-22, 1988
28. Domenicucci M, Santoro A, D'Ossvaldo DH, Delfini R, Cantore GP, Guidetti B: Multiple intracranial meningiomas. *J Neurosurg* 70 (1):41-44, 1989
29. Jänisch W, Schreiber D, Güthert H: *Neuropathologie-Tumoren des Nervensystems, birinci baskı, Stuttgart: Gustav Fischer, 1988*
30. Butti G, Assietti R, Casalone R, Paoletti P: Multiple meningiomas: A clinical, surgical, and cytogenetic analysis. *Surg Neuro* 1 31 (4):255-260, 1989
31. Namer IJ, Pamir MN, Benli K, Saglam S, Erbenli A: Spinal meningiomas. *Neurochirurgia (Stuttgart)* 30(1):11-15, 1987
32. Kars Z, Ergüngör F, Gürçay O, Onol B: Multiple meningiomas involving the orbit and the cranial cavity. A case report. *J Clin Neuroophthalmol* 3(2):119-122, 1983
33. Ectors L, Achslogh J: Non-associated and focalized multiple meningiomas. *Neurochirurgia* 6:161-171, 1960
34. Federico F, D'Aprile P, Lorusso A, Belsanti M, Carella A: Multiple meningiomas diagnosed by computed tomography. *Ital J Neurol Sci* 5 (3):295-298, 1984
35. Andrioli GC, Rigobello L, Iob I, Casentini L: Multiple meningiomas. *Neurochirurgia (Stuttgart)* 24 (2):67-69, 1981
36. Levin P, Gross SW, Malis LI, Kirshenbaum AH, Hollin SA: Multiple intracranial meningiomas. *Surg Gynecol Obstet* 119:1085-1090, 1964
37. Turgut M, Palaoğlu S, Özcan 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
38. Russell DS, Rubinstein L J: *Pathology of Tumours of the Nervous System, dördüncü baskı, London: Edward Arnold, 1977:448*
39. Zervas NT, Shintani A, Kallar B, Berry RG: Multiple meningiomas occupying separate neuraxial compartments. Case report. *J Neurosurg* 33(2):216-220, 1970
40. Yang SY, Park CK, Park SH, Kim DG, Chung YS, Jung HW: Atypical and anaplastic meningiomas: Prognostic implications of clinicopathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79(5):574-580, 2008
41. Vranic A, Popovic M, Cör A, Prestor B, Pizem J: Mitotic count, brain invasion, and location are independent predictors of recurrence-free survival in primary atypical and malignant meningiomas: A study of 86 patients. *Neurosurgery* 67(4):1124-1132, 2010