



## Derleme

Geliş Tarihi: 17.01.2022  
Kabul Tarihi: 17.01.2022

# Rabdoid Meningiom

## Rhabdoid Meningioma

Fügen VARDAR AKER

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Haydarpaşa Numune SUAM, Patoloji Bölümü İstanbul, Türkiye

Yazışma adresi: Fügen VARDAR AKER ✉ fügen.aker@sbu.edu.tr

## ÖZ

Meningiyomlar en sık görülen primer merkezi sinir sistemi (MSS) tümörleridir. Bunlar genellikle meningotelyal (araknoid) hücrelerden kaynaklandığı düşünülen benign, yavaş büyüyen neoplazmalardır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) bu tümör grubu için belirlenmiş 3 gruptan oluşan, 13 alt histolojik alt tip içeren standart derecelendirme sistemi mevcuttur. Bu derecelendirme sistemi nüks ve genel sağ kalım riski ile yakından ilişkilidir ve bu nedenle tedavi stratejisi üzerinde önemli etkileri vardır. DSÖ derece I meningiomlar tüm meningiomların %80,5'ini oluşturur ve iyi huylu histolojiye, sessiz klinik davranışa sahiptir. Derece II ve III olanlar ise meningiomların sırasıyla %17,7'si ve %1,7'sini oluşturur. Bu sınıflama içinde rabdoid meningiomlar tanımlandığından bu yana derece III, anaplastik meningiom grubunda yer almıştır. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar rabdoid meningiomların biyolojik davranış ve genetik özelliklerini ortaya koyarak bu nadir görülen tümör tipine farklı bir bakış açısı ile bakılması gerektiğine işaret etmektedir. Bu çalışmada da son yıllara ait literatür gözden geçirilerek rabdoid meningioma ait verilerin sunulması amaçlanmıştır.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Meningiom, Rabdoid meningiom, BAP1 mutasyonu

## ABSTRACT

Meningiomas are the most common primary central nervous system (CNS) tumors. They are usually benign, slow growing neoplasms that are thought to arise from meningotheial (arachnoid) cells. The World Health Organization (WHO) has a standardized grading system consisting of 3 groups and 13 histological subtypes determined for this tumor group. This grading system is closely related to the risk of recurrence and overall survival and therefore has important implications for treatment strategy. WHO grade I meningiomas account for 80.5% of all meningiomas and have benign histology and silent clinical behavior. Grade II and III meningiomas account for 17.7% and 1.7% of all meningiomas, respectively. Since rhabdoid meningiomas are defined within this classification, they are included in the grade III anaplastic meningiomas group. However, recent studies reveal the biological behavior and genetic characteristics of rhabdoid meningiomas and point out that this rare tumor type should be viewed from a different perspective. In this study, it is aimed to present the data of rhabdoid meningioma by scanning the literature in recent years.

**KEYWORDS:** Meningioma, Rhabdoid meningioma, BAP1 mutation

### ■ HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLER

**M**eningiyomlar en sık görülen primer merkezi sinir sistemi (MSS) tümörleridir (13). Rabdoid meningiom, meningiomların morfolojik özelliklerine göre tanımlanmış çok sayıda alt tipinden biridir. Meningiom'un bu alt tipi, egzantrik çekirdekli, açık kromatinli, makronükleollü ve belirgin eozinofilik paranükleer inklüzyonlara sahip tombul hücreler olan

rabdoid hücrelerin varlığı ile karakterize, rabdomyoblastlara benzerliği nedeniyle bu isimle adlandırılmış tümörlerdir. İmmünohistokimyasal olarak genellikle EMA ve vimentin ile pozitif boyanma gösterir. Elektron mikroskopik olarak ise rabdoid morfoloji, endoplazmik retikulum ve mitokondri dahil olmak üzere hücresel organelleri içinde hapseden intermedier filamentlerin intrasitoplazmik olarak halkalar şeklinde birikimi

olarak tanımlanır. Bu hücre tipi diğer bölgelerde, özellikle böbrek ve beyindeki atipik teratoid rabdoid tümörlerde tarif edildiği rabdoid hücrelere benzer. Sıklıkla diğer meningiom alt tipleri ile birlikte bulunur. Rabdoid görünüm primer tümörde görülebileceği gibi tipik bir meningiomun rekürrenslerinde de saptanabilir. Rabdoid sitolojik özelliklere sahip papiller yapılar- dan oluşan meningiomlar literatürde nadir olarak tanımlanmış olup, “rabdoid papiller meningiom” olarak da adlandırılmıştır (2,8,18,25). Çoğunluğu erişkin yaşta görülmesine rağmen, çok nadir olarak pediyatrik olgular da tanımlanmıştır (5,17).

## ■ TARİHSEL PERSPEKTİFLE BİRLİKTE DERECELENDİRME

Rabdoid meningiom ilk kez 1998 yılında iki ayrı seride, 4 olgu ile Kepes ve ark. (10) ve 15 olgu ile Perry ve ark. (15) tarafından tanımlandı. Perry'nin 15 vakalık serisinde ortalama sağ kalım süresinin oldukça kısa (3.1 yıl) olarak ortaya konulması rabdoid özelliklere sahip meningiomların DSÖ 2000 sınıflamasında bu tümörlerin anaplastik, derece III olarak sınıflandırılmasına yol açtı (12). 2007'ye gelindiğinde ise DSÖ “Rabdoid özelliklere sahip meningiomların az bir kısmı malignitenin diğer histolojik özelliklerinden yoksundur ya da fokal alanlarda bu özellikleri gösterirler ki bu tümörlerin davranış özelliklerinin ortaya konulması gerekir.” şeklinde bir parantez açmayı uygun görmüştü (11). Esasen rabdoid meningiomları tanımlayan orijinal serilerde olgular DSÖ derece III için tanımlanan kriterleri taşımaktaydı. Ancak sonrasında literatürde yayınlanan rabdoid meningiomların büyük bir kısmının DSÖ derece III sınıflandırması için gerekli diğer kriterleri karşılamayan, yalnızca rabdoid hücreler temelinde teşhis edilmiş vakalardan oluştuğu görüldü. Vaubel ve ark. 2016 yılında çok merkezli bir çalışma yaparak anaplastik özellikler göstermeyen, sadece morfolojik özellikleri nedeniyle rabdoid meningiom tanısı konulan olgulara ait verilerin sunulduğu kapsamlı bir çalışma yayınladılar (24). Bu çalışmada 4 büyük merkezden bir araya getirdikleri 44 olgunun %50'sinin DSÖ derece I, %50'sinin ise DSÖ derece II özellikler taşıdığı görüldü. Aynı çalışmada geniş bir meta analiz yaparak rabdoid meningiom olarak yayınlanmış 160 olgunun yer aldığı 52 yayın içerisinde değerlendirmeye uygun 50 olguya ait verilerin sunulduğu 29 yayın da analiz edildi. Bu olguların 35'i DSÖ derece II, 9'u DSÖ derece I ve geri kalan 6 olgu ise DSÖ derece I-II ayrımı yapılamayan olgulardan oluşmakta idi. 11 olguda da rabdoid morfoloji ile birlikte papiller morfoloji de tanımlanmıştı. Ek olarak; taradıkları yayınlar içerisinde DSÖ derece III olarak tanımlanmış 17 olgu ve DSÖ derece II-III ayrımı yapılamayan 7 olgu ile birlikte tüm olgular değerlendirildiğinde prognozun rabdoid özelliklerden bağımsız olarak DSÖ derecesi ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu gösterildi. Yazarlar bu çalışma rabdoid meningiomların rabdoid olmayan meningiomlara benzer şekilde derecelendirilmesi gerektiğini, ancak bu tümörlerin bazılarının hâlâ agresif davranabileceği ve yakın hasta takibinin gerekli olduğunu vurguladılar. Bu görüş DSÖ 2021'de bu hâliyle kabul görmüş durumdadır (19). Vaubel'in çalışmasının kısıtlılığı, yazarlar tarafından belirtildiği gibi, nadir bir antite olmasından kaynaklanan hasta sayısının azlığı olarak gözükmektedir. Yine aynı çalışmada nöropatologların kendi aralarında sıkça sordukları bir soru olan rabdoid morfolojinin yüzdesinin ne olması gerektiğine de açıkça yanıt verilmiş olup, bu oranın prognoz açısından bir önemi olmadığı belirtildi.

## ■ MOLEKÜLER PATOLOJİK ÖZELLİKLER

Görüldüğü gibi meningiomlar içerisinde rabdoid meningiom alt tipinin tanımlanması nadir olmaları ve heterojen yapıları nedeniyle karmaşıktır. Bu nedenle, özellikle yüksek dereceli rabdoid meningiomların genetik faktörlerini anlamak, tanı, prognoz ve hasta yönetimi açısından çok önemli görünmektedir. Tümör oluşumuna neden olan genetik değişiklikler meningiomların düşük dereceli alt varyantlarında büyük oranda tanımlanmış olmakla birlikte, çok daha nadir görülen derece II ve III meningiomların çoğunda tanımlanmamıştır (14). Meningiomların çoğu sporadik olmakla birlikte, bazıları nörofibromatozis tip 2 ve SMARCE1 genindeki mutasyonlara bağlı olarak ailesel çoklu meningiom sendromu gibi tümör yatkınlık sendromlarının bir parçası olarak ortaya çıkabilir (1,22,23). Son araştırmalar göstermiştir ki, birçok sporadik meningiomda saptanan mutasyonlar ve kromozomal değişiklikler farklı histolojik alt tipler ve ayrıca tümörlerin lokalizasyonu ile güçlü bir ilişki göstermektedir (3,6,7,9).

Son zamanlarda, BAP1 mutasyonunun rabdoid meningiom ve /veya rabdoid özellikler gösteren meningiomda daha kötü prognoz ile ilişkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (20,21). BAP1 geni (BRCA1 ile ilişkili protein 1), hücre döngüsü, hücresel farklılaşma, transkripsiyon ve DNA hasar yanıtı dahil olmak üzere çok sayıda temel hücresel yolları düzenleyen, deubikitinasyon enzimini kodlayan çok yönlü / çok yüzlü tümör baskılayıcı genidir (4). Tümöregenezdeki rolünün tam olarak ne olduğu belirsizliğini korurken, çoğu standart tedavilere kötü yanıt veren agresif tümör fenotipleri gösteren ortak bir tümör dizisinde BAP1 değişikliklerinin bulunduğu açıktır. Shankar ve ark. 2017 yılında yaptıkları çalışmalarında BAP1 ekspresyon kaybı gösteren rabdoid meningiomlu hastaların nüks süresinin BAP1 kaybı göstermeyen olgulara kıyasla daha kısa olduğu gösterdiler (26 aya karşılık 116 ay). Ayrıca bu çalışmada BAP1 kaybı gösteren rabdoid meningiomları olan bir grup hastada germline BAP1 mutasyonların varlığını ortaya koyarak, rabdoid meningiomların BAP1 kanser yatkınlık sendromunun habercisi olabileceğini söylediler (20). Germline BAP1 mutasyonları, erken başlangıçlı çok sayıda atipik Spitz tümör, artmış uveal ve kutanöz melanom, mezotelyoma, renal hücreli karsinom ve çeşitli diğer malignite riskleri ile karakterize bir kanser sendromuna neden olur. Nitekim 2018 yılında Ravanpay ve ark. (17) BAP1 germline mutasyona sahip pediyatrik rabdoid meningiom olgusu ile 2021 yılında Prasad ve ark. (16) klinikte rabdoid meningiom ile prezante olan BAP1 mutasyonuna sahip bir aile tanımladılar.

Yine ilginç bir şekilde, bazı rabdoid meningiomlarda, papiller bir mimaride düzenlenmiş rabdoid sitomorfolojiye sahip hücreler bulunur ve bu durum meningiomun papiller ve rabdoid histolojik alt tipleri arasında potansiyel bir moleküler ve genetik bağlantı olduğunu düşündürür. Williams ve ark. papiller morfoloji gösteren bir grup meningioma olgusunda BAP1 mutasyonunun daha çok rabdoid, PBRM1 mutasyonunun da papiller meningiomlarda görüldüğünü ancak genetik ve histolojik örtüşme gösteren bazı olguların da var olduğunu bildirmişlerdir (26).

## ■ MOLEKÜLER BELİRTEÇLERİN RUTİN KULLANIMI ve TEDAVİYE İLİŞKİN GELECEK BEKLENTİLERİ

BAP1 kaybını immünohistokimyasal olarak göstermek mümkündür ve bu yöntem patoloji bölümlerinde rutin işleyişin bir parçasıdır. Böylelikle BAP1 kaybı olan grubu diğerlerinden ayırıştırarak risk sınıflamasında adjuvan tedaviye gerek duyan ve yakın takip edilmesi gereken olguları saptamak kolaylıkla sağlanabilir. Daha da önemlisi HDAC (histone deacetylase) ve EZH2 (enhancer of zeste homolog 2) inhibitörlerini kullanarak doğrudan BAP1 fonksiyonlarını hedeflemenin yanı sıra, DNA hasarı onarım mekanizmalarına etki nedeniyle platin bazlı kemoterapiler veya PARP inhibitörlerinin kullanımı tedavi için alternatif yaklaşımlar olabilir. Ek olarak, son yıllarda immünoterapi modaliteleri gelecekte bu tür meningoimlar için araştırılmayı hak eden tedavi stratejileri olarak gözükmetedir (4).

## ■ SONUÇ

Meningioimların moleküler yapıları hakkında artan bilgi birikimi, tedavi karar verme süreçlerini ve takip zamanlamasını yönlendirebilecek prognostik ve prediktif belirteçlerin bireyselleştirilmesine izin vermiştir. Bununla birlikte, nüks riskini daha iyi tahmin etmeye yardımcı olmak için moleküler özelliklerin histopatolojik ve klinik özelliklerle bütünleştirilmesi gerekir.

## ■ KAYNAKLAR

1. Abedalthagafi M, Bi WL, Aizer AA, Merrill PH, Brewster R, Agarwalla PK, Listewnik ML, Dias-Santagata D, Thorner AR, Hummelen PV, Brastianos PK, Reardon DA, Wen PY, Al-Mefty O, Ramkissoon SH, Folkert RD, Ligon KL, Ligon AH, Alexander BM, Dunn IF, Beroukhir R, Santagata S: Oncogenic PI3K mutations are as common as AKT1 and SMO mutations in meningioma. *Neuro Oncol* 18(5):649-655, 2016
2. Al-Habib A, Lach B, Al Khani A: Intracerebral rhabdoid and papillary meningioma with leptomeningeal spread and rapid clinical progression. *Clin Neuropathol* 24:1-7, 2005
3. Brastianos PK, Horowitz PM, Santagata S, Jones RT, McKenna A, Getz G, Ligon KL, Palesscandolo E, Hummelen PV, Ducar MD, Raza A, Sunkavalli A, Macconail LE, Stemmer-Rachamimov AO, Louis DN, Hahn WC, Dunn IF, Beroukhir R: Genomic sequencing of meningiomas identifies oncogenic SMO and AKT1 mutations. *Nat Genet* 45(3):285-289, 2013
4. Bryan H, Louie BH, Kurzrock R: BAP1: Not Just a BRCA1-associated protein. *Cancer Treat Rev* 90:1020-1091, 2020
5. Buccoliero AM, Castiglione F, Degl'Innocenti DR, Franchi A, Sanzo M, Cetica V, Giunti L, Sardi I, Mussa F, Giordano F, Genitori L, Taddei GL: Pediatric rhabdoid meningioma: A morphological, immunohistochemical, ultrastructural and molecular case study. *Neuropathol* 31(1):59-65, 2011
6. Clark VE, Erson-Omay EZ, Serin A, Yin J, Cotney J, Ozduman K, Avşar T, Li J, Murray PB, Henegariu O, Yilmaz S, Moliterno Günel J, Carrión-Grant G, Yilmaz B, Grady C, Tanrikulu B, Bakircioğlu M, Kaymakçalan H, Caglayan AO, Sencar L, Ceyhun E, Atik AF, Bayri Y, Bai H, Kolb LE, Hebert RM, Omay SB, Mishra-Gorur K, Choi M, Overton JD, Holland EC, Mane S, State MW, Bilgüvar K, Baehring JM, Gutin PH, Piepmeyer JM, Vortmeyer A, Brennan CW, Pamir MN, Kiliç T, Lifton RP, Noonan JP, Yasuno K, Günel M: Genomic analysis of non-NF2 meningiomas reveals mutations in TRAF7, KLF4, AKT1, and SMO. *Science* 339(6123):1077-1080, 2013
7. Fountain DM, Smith MJ, O'Leary C, Pathmanaban ON, Roncaroli F, Bobola N, King AT, Evans DG: The spatial phenotype of genotypically distinct meningiomas demonstrate potential implications of the embryology of the meninges. *Oncogene* 40(5):875-884, 2021
8. Hojo H, Abe M: Rhabdoid papillary meningioma. *Am J Surg Pathol* 25:964-969, 2001
9. Maggio I, Franceschi E, Di Nunno V, Gatto L, Tosoni A, Angelini D, Bartolini S, Lodi R, Brandes AA: Discovering the molecular landscape of meningioma: The struggle to find new therapeutic targets. *Diagnostics (Basel)* 11(10):18-52, 2021
10. Kepes JJ, Moral LA, Wilkinson SB, Abdullah A, Llana JF: Rhabdoid transformation of tumor cells in meningiomas: A histologic indication of increased proliferative activity: Report of four cases. *Am J Surg Pathol* 22:231-282, 1998
11. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK: WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. Lyon, France: IARC Press, 2007:168
12. Louis DN, Scheithauer BW, Budka H, von Deimling A, Kepes JJ: Meningiomas. In: Kleihues P, Cavenee WK, (eds). WHO Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System. Lyon: IARC Press, 2000:176-184
13. Ostrom, QT, Cioffi, G, Gittleman, H, Patil N, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS: CBTRUS statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2012-2016. *Neuro Oncol* 21 Suppl 5:1-100, 2019
14. Pawloski JA, Fadel HA, Huang YW, Lee IY: Genomic biomarkers of meningioma: A focused review. *Int J Mol Sci* 22(19):102-122, 2021
15. Perry A, Scheithauer BW, Stafford SL, Abell-Aleff PC, Meyer FB: "Rhabdoid" meningioma: An aggressive variant. *Am J Surg Pathol* 22:1482-1490, 1998
16. Prasad RN, Gardner UG, Yaney A, Prevedello DM, Koboldt DC, Thomas DL, Mardis ER, Palmer JD: Germline BAP1 Mutation in a family with multi-generational meningioma with rhabdoid features: A case series and literature review. *Front Oncol* 11:712-721, 2021
17. Ravanpay AC, Barkley A, White-Dzuro GA, Cimino PJ, Gonzalez-Cuyar LF, Lockwood C, Halasz LM, Hisama FM, Ferreira M: Giant pediatric rhabdoid meningioma associated with a germline BAP1 pathogenic variation: A rare clinical case. *World Neurosurg* 119:402-415, 2018
18. Santhosh T, Kesavadas C, Radhakrishnan VV, Thomas B, Kapilamoorthy TR, Gupta A: Rhabdoid and papillary meningioma with leptomeningeal dissemination. *J Neuroradiol* 35:236-239, 2008

19. Sham F, Perry A, von Deimling A, et al. Meningioma. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. Central nervous system tumours [Internet]. 5<sup>th</sup> ed, vol: 6. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer, 2021
20. Shankar GM, Abedalthagafi M, Vaubel RA, Merrill PH, Nayyar N, Gill CM, Brewster R, Bi WL, Agarwalla PK, Thorner AR, Reardon DA, Al-Mefty O, Wen PY, Alexander BM, van Hummelen P, Batchelor TT, Ligon KL, Ligon AH, Meyerson M, Dunn IF, Beroukhim R, Louis DN, Perry A, Carter SL, Giannini C, Curry Jr WT, Cahill DP, Barker FG, Brastianos PK, Santagata S: Germline and somatic BAP1 mutations in high-grade rhabdoid meningiomas. *Neuro Oncol* 19(4):535–545, 2017
21. Shankar GM, Santagata S: BAP1 mutations in high-grade meningioma: Implications for patient care. *Neuro Oncol* 19(11):1447-1456, 2017
22. Smith MJ, O’Sullivan J, Bhaskar SS, Hadfield KD, Poke G, Caird J, Sharif S, Eccles D, Fitzpatrick D, Rawluk D, du Plessis D, Newman WG, Evans DG: Loss-of-function mutations in SMARCE1 cause an inherited disorder of multiple spinal meningiomas. *Nat Genet* 45(3):295-298, 2013
23. Smith MJ, Wallace AJ, Bennett C, Hasselblatt M, Elert-Dobkowska E, Evans LT, Hickey WF, van Hoff J, Bauer D, Lee A, Hevner RF, Beetz C, du Plessis D, Kilday JP, Newman WG, Evans DG: Germline SMARCE1 mutations predispose to both spinal and cranial clear cell meningiomas. *J Pathol* 234(4):436-440, 2014
24. Vaubel RA, Chen SG, Raleigh DR, Link MJ, Chicoine MR, Barani I, Jenkins SM, Aleff PA, Rodriguez FJ, Burger PC, Dahiya S, Perry A, Caterina Giannini 2 Meningiomas with rhabdoid features lacking other histologic features of malignancy: A study of 44 cases and review of the literature. *J Neuropathol Exp Neurol* 75(1):44-52, 2016
25. Wakabayashi K, Suzuki N, Mori F, Kamada M, Hatanaka M: Rhabdoid cystic papillary meningioma with diffuse subarachnoid dissemination. *Acta Neuropathol* 110:196-198, 2005
26. Williams EA, Wakimoto H, Shankar GM, Barker 2nd FG, Brastianos PK, Santagata S, Sokol ES, Pavlick DC, Shah N, Reddy A, Venstrom JM, Alexander BM, Ross JS, Cahill DP, Ramkissoon SH, Juratli TA: Frequent inactivating mutations of the PBAF complex gene PBRM1 in meningioma with papillary features. *Acta Neuropathol* 140(1):89-93, 2020