



Reküren İntrakranial Meningiomlarda Tedavi Stratejisi

Treatment Strategy in Recurrent Intracranial Meningiomas

Fırat NARİN¹, İlkay IŞIKAY²

¹Ankara Şehir Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Ankara, Türkiye

²Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Yazışma adresi: İlkay IŞIKAY ✉ isikay@hacettepe.edu.tr

ÖZ

İntrakranial meningiomlar yıllık 100.000'de 5 insidans ile en sık karşılaşılan primer intrakranial tümörlerdir. Tüm beyin tümörlerinin %30'dan fazlasını meningiomlar oluşturur. Semptomatik veya hızlı büyüyen meningiomlar için ilk tedavi seçeneği mümkün olan en geniş ve güvenli eksizyondur. Bu tümörlerin %80'den fazlası derece I tümörler geri kalan kısmı ise daha agresif seyirli derece II ve III tümörlerdir. Daha iyi seyirli olan derece I tümörler de dahil olmak üzere tüm meningiomlar rekürens riski taşımaktadır. Primer tümörlerde olduğu gibi reküren meningiomlarda da hastanın fonksiyonel iyilik hali ilk öncelik olacak şekilde mümkün olan en geniş rezeksiyonu takiben adjuvan radyoterapidir. Cerrahi ve radyoterapi seçeneklerinin tükendiği vakalarda sistemik tedavi modaliteleri gündeme gelse de, mevcut standart sitotoksik ajanların, hormonal ve moleküler tedavilerin; klinik çalışma düzeyindeki tedavi seçeneklerinin progresyonsuz ve toplam sağ kalıma etkileri gösterilebilmiş değildir. Bu nedenle, cerrahi şans kalmayan ve radyoterapi alternatifleri tükenmiş hastaların yönetiminde kullanılabilecek sistemik tedaviler için ileri çalışmalar yapılması gereklidir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Reküren meningioma, Atipik meningioma, Anaplastik meningioma

ABSTRACT

Meningiomas are the most frequent primary intracranial tumors with an annual incidence of 5 patients per 100,000 population. They make up more than 30% of all primary brain tumors. Maximal safe resection should be the treatment method for symptomatic and rapidly enlarging tumors. More than 80% of these tumors are grade I, and the remaining are more aggressive grade II/III tumors. All intracranial meningiomas have the risk of recurrence, including the more benign counterpart grade I tumors. As with primary meningiomas, recurrent meningiomas are treated with maximal resection followed by radiation therapy; again the functional status of the patient should be the primary concern. When surgical and radiotherapy options are exhausted, systemic treatment modalities are applied. However, the available standard cytotoxic agents and hormonal and molecular therapies do not improve the overall and progression free survival rates. Thus, further studies are warranted for the development of systemic treatments for the patients for whom the surgical and radiation therapy options can no longer be used.

KEYWORDS: Recurrent meningioma, Atypical meningioma, Anaplastic meningioma

GİRİŞ

İntrakranial meningiomlar yıllık 100.000'de 5 insidans ile en sık karşılaşılan primer intrakranial tümörler olup, tüm beyin tümörlerinin %30'dan fazlasından sorumludurlar (38,56). Yeni tanı konulmuş meningiomların yönetiminde operasyonsuz izlem, cerrahi eksizyon ve radyoterapi uygulanagelmış

yöntemlerdir (7,25). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2016 kriterleri göz önüne alındığında meningiomların %80'den fazlasını görece iyi seyirli olan derece I lezyonlar oluştururken, daha agresif seyirli olan atipik (derece II) ve anaplastik (derece III) meningiomlar tüm tümörlerin sırasıyla %15 ve %3'lük kısmını oluşturur (28). Her ne kadar iyi seyirli tümörler olarak kabul edilse de DSÖ derece I meningiomların uzun dönem takiple-

rinde %47'ye varan oranlarda rekürens bildirilmiştir (28,41). Gross total rezeksiyon sonrası rekürens, atipik menenjiomlar için %9, anaplastik menenjiomlar için %50 civarında bildirilmektedir. Bu oran subtotal rezeksiyon sonrası atipik ve anaplastik menenjiomlar için sırasıyla %36 ve %83'e kadar çıkmaktadır (13).

Meningiom rekürensi için tanımlanmış pek çok risk faktörü (Tablo I) vardır, ör. beyin invazyonu ve artmış mitotik indeks (40). Derece I menenjiomların rekürensi açısından en önemli risk faktörü halen rezeksiyon miktarı olarak görülmektedir (17). Yüksek rekürens riski taşıyan derece I menenjiomların belirlenmesinde yine, hücrel proliferasyon belirteci olan MIB-1 indeksi ve Simpson derecelendirmesinin (Tablo II) bir kombinasyonu kullanılabilir (39,48).

Yaşça eşleştirilmiş sağlıklı popülasyonla karşılaştırıldığında düşük ya da yüksek dereceli olsun menenjiomlarda beklenen yaşam süresi daha kısadır. Örneğin 1998 verilerine bakıldığında 5 yıllık sağ kalım düşük dereceli menenjiomlarda %70, yüksek dereceli menenjiomlarda ise %50 olarak bildirilmiş olup bu oran normal popülasyonun sağ kalım süresinden düşüktür (34,44,45).

Literatürdeki farklı serilerde farklı biyolojik davranıştaki menenjiomlar için geniş bir aralıkta rekürens oranları bildirilmektedir; ancak burada akılda tutulması gereken, düşük ya da yüksek dereceli olsun, menenjiomlar nüks edebildiğidir. Özellikle kafa kadesi yerleşimi nedeniyle vasküler-nöral yapıları sarmış derece I tümörler; konveksitede yerleşen ancak venöz yapıla-

Tablo I: Tekrarlayan Rekürensler İçin Risk Faktörleri

Rezeksiyon kavitesi içinde multifokal ilk rekürens odakları
Daha önce subtotal rezeksiyon yapılmış olması (\pm radyoterapi)
Parafalsin/parasagittal yerleşim
Beyin invazyonu
Epidermal growth factor receptor eksilliği
Kemik tutulumu
Ameliyat öncesi MR görüntülerinde tümör etrafında ödem
DSÖ derece I'den progresyon olması
Yüksek mitotik indeks (> 7/10)
Yüksek proliferasyon indeksi (MIB-1/Ki-67)

Tablo II: Simpson Derecelendirmesi ve Rekürens Oranları

Rezeksiyon Derecesi	Açıklama	Rekürens oranı
I	Makroskopik olarak dura ve anormal kemiğin tam çıkarılması	%9
II	Makroskopik olarak total eksizyon, dura koagülasyonu	%19
III	Total tümör eksizyonu, dura koagülasyonu yapılmamış	%29
IV	Parsiyel eksizyon	%44
V	Basit dekompresyon	

ra invazyon nedeniyle gross total rezeksiyona izin vermeyen tümörler rekürens açısından yüksek riskli tümörlerdir. Bu açıdan menenjiomlar ameliyat sonrası dönemde de yakından takip edilmelidir. Rekürenslerin uygun şekilde yönetimi, hastaların fonksiyonel sağ kalımı açısından büyük önem taşımaktadır.

Reküren menenjiomlar, yönetimin her safhasında beyin cerrahisi için zorluk teşkil eder. Günümüzde cerrahi eksizyon ardından radyasyon terapisi reküren menenjiomlar için ilk tedavi seçeneğidir (29); kemoterapi ve moleküler tedavilerin ancak çok sınırlı rolleri vardır. Cerrahi tedavi, radyoterapiye ve ameliyat sonrası skarlar, doku yapışıklıkları ve anatominin değişmiş olması nedeniyle komplikasyon açısından riskler taşır. Majör sinüs invazyonu da yine akılda tutulması ve ikincil cerrahiye planlarken hesaba katılması gereken diğer bir konudur.

■ REKÜREN MENENJİOMLARDA CERRAHİ

Reküren menenjiomlar klinik, histolojik ve biyolojik olarak primer menenjiomlardan daha agresif davranır. Histolojik olarak iyi huylulu atipik ve anaplastik menenjiom kriterlerini karşılamayan; ancak klinik olarak agresif seyreden ve nüks eden menenjiomların bir kısmında MIB indeksi yüksek olarak bulunmuştur. Reküren menenjiomların bir özelliği de progresif olarak daha kısa aralıklarla nüks etme özelliği göstermeleridir. Teknik olarak reküren menenjiomların cerrahisi daha güç olup nörolojik ve nörolojik olmayan komplikasyonların riski de ilk ameliyatla kıyaslandığında daha yüksektir (29,30). Bunun nedenleri arasında bozulmuş anatomi, skar dokusu, beyin dokusu ve nörovasküler yapıların invazyonu, kemik ve hava sinüslerinin invazyonu, nöral yapıların fonksiyonel rezervlerinin azalmış olması ve uzun süreli steroid kullanımına bağlı olarak ve radyoterapinin etkisi ile azalmış doku iyileşme kapasitesi sayılabilir. Majör venöz sinüs invazyonuna bağlı kolleteral boşaltıcı venlerin gelişmiş olması, cerrahi girişimi planlarken mutlaka göz önüne alınması gerekir (29).

Menenjiomların yönetiminde temel soru, reküren tümörün eksize edilmesinin mi yoksa radyoterapiye yönlendirilmesinin mi daha uygun olduğudur. Genel prensip, hastanın sağlık durumu müsaade ediyorsa ve cerrahi riskler kabul edilebilir düzeydeyse rezeksiyon yapılmasının uygun olduğudur (18). Özellikle semptomatik rekürensler ve asemptomatik büyük rekürensler için cerrahi endikasyon mevcuttur (8,12,13). Bunun yanı sıra, rekürenslerin cerrahi tedavisi, tümör derecesindeki olası bir değişim için tanısız öneme sahiptir ki bunun prognostik sonuçları olacaktır.

Anaplastik meningiomların incelendiği bir seride, dokuz kereye kadar ameliyat olan hastalar bildirilmiştir. Bu hastalarda komplikasyon oranları tekrarlayan ameliyatlarda %35'ten %100'e kadar çıkabilmektedir (14). Tekrarlayan ameliyatlarda, uzayan iyileşme sürelerini beraberinde getirir; anaplastik meningiomlarda olduğu gibi, buna yüksek büyüme hızı da eşlik ediyorsa her ameliyat sonunda elde edilen kazanım azalmaktadır. Dolayısı ile reküren tümörlere cerrahi yaklaşım planlanırken, ameliyatın getireceği kazançları, komplikasyon olasılığı ve iyileşme süresi bağlamında değerlendirmek, ameliyat kararını ve ameliyattan beklentileri buna göre belirlemek gereklidir.

Atipik ve anaplastik reküren tümörler ile ilgili akılda tutulması gereken diğer bir nokta da, Simpson derecesi ve rezeksiyon miktarının, primer rezeksiyonlardan farklı olarak (falkstan kaynaklanan ve parasagittal yerleşimli tümörler hariç) tümör rekürensisi ile doğrudan korelasyonunun olmadığıdır (46). Her meningiom cerrahisinde en geniş, güvenli rezeksiyonun hedeflenmesi gerekse de, agresif reküren lezyonların radikal rezeksiyonu toplam sağ kalıma katkı sağlamaz (13,33). Bu açıdan bakıldığında yeniden rezeksiyonlarda, radyolojik olarak mükemmel sonuçlar değil, hastanın nörolojik durumu, beklentileri ve istekleri öncelenmeli; ameliyat cerrahin becerisine, tecrübesine ve tercihlerine; tümörün radyolojik özelliklerine (yerleşim, yayılım, boyut, büyüme örüntüsü) göre şekillendirilmelidir.

Genel olarak, reküren tümörlerde cerrahi reddeden hastaların toplam sağ kalımı, tedavi edilen (cerrahi ya da radyoterapi yoluyla) hastalara kıyasla daha kısadır; bu nedenle reküren/agresif tümörlerde tedavi yönünde proaktif tutum sergilemek önemlidir. Aksi takdirde konservatif izlem bazı olgular için çok ağır prognostik sonuçlar doğurabilir. Rekürens nedeniyle ameliyat edildiğinde tamamen çıkarılabilecek konveksite ya da diğer bölge tümörlerinde (ör. olfaktör oluk, sagittal sinüsün 1/3 ön kısmı, bazı tentoriyal tümörler) asıl zorluk hastanın işlevselliği ve mesleğine geri dönebilmesini sağlamaktır. Bunun yanında örneğin kafa kaidesi yerleşimli tümörlerde kasten kısmi rezeksiyon yapmak, tam rezeksiyonun nörolojik kayıp riskini çok yükselteceği durumlarda tercih edilmesi gerekli yöntemdir. Benzer şekilde basit bir biyopsi ya da sadece gözlem ile bir hastayı örneğin bir optik sinir kılıfı tümörü ile başbaşa bırakmak günümüzde bile en iyi seçenek olabilir (4).

Venöz sinüslere yakın yerleşim gösteren meningiomlar, sinüs duvarına invazyon gösterme ve köprü venleri etkileme potansiyelleri nedeniyle radikal cerrahi için risk oluşturan farklı bir gruptur. Tümör venöz sinüsü tamamen tıkamışsa, intravasküler kısım güvenle çıkarılabilir; ancak tümör sinüs invazyonu yapmış ancak akımı tamamen durdurmamışsa kısmi rezeksiyon ya da sinüsü açıp total rezeksiyon yapmak, ardından da sinüs duvarını onarmak şeklinde iki farklı görüş vardır (31-33). Ameliyat öncesi MR ve BT venografilerin dikkatli değerlendirmesi, venöz akımın tespiti için çoğu zaman yeterli olsa da kateter anjiografinin geç safhası hem sinüslerin patent olup olmadığını hem de kollateral venöz dolaşımı göstermek için hâlen altın standart yöntemdir (6,15,49,53).

Günümüzde venöz sinüs oklüzyonu için en yaygın kabul gören sınıflandırmalardan biri Sindou sınıflandırmasıdır (50). Sindou,

optimal uzun dönem hasta sonuçları için progresif olarak artan sinüs invazyonuna paralel olarak agresif bir tedavi şeması önermektedir. Sinüs duvarı uygun olgularda primer olarak onarılabilir. Daha düşük trombojenik özellik göstermesinden dolayı tamir için 6/0 ya da 7/0 prolent monofilaman sütür önerilmektedir. Primer onarım mümkün değilse, perikranyum ya da fasya latadan alınan otogreft tamir için kullanılabilir ya da saphen ven grefti ile by-pass uygulanabilir. Başarısızlık oranlarının yüksek olmasından dolayı Gore-Tex tüpler günümüzde cazibesini yitirmiştir (31,33).

Venöz sinüs invazyonuna neden olmuş reküren meningiomların cerrahisinde hasta güvenliğini artırmak için, perioperatif aspirin kullanımı, ameliyat öncesi embolizasyon, prekordial doppler probu yerleştirilmesi, muhtemel hava embolisine karşı santral venöz yol açılması ve uygun hasta pozisyonu mutlaka uyulması gerekli önlemler arasında yer alır (31). Oklüde olmuş bir majör sinüsün reküren tümör cerrahisi sırasında eksize edilmesi bir felaketle sonuçlanabilir, bununla ilgili %50 mortalite bildiren çalışmalar vardır (31,32).

Meningiomlar arasında başka bir grubu oluşturan kafa kaidesinde yerleşimli meningiomlar ile kafa kaidesi dışında yerleşen meningiomlar arasında doğal seyir, cerrahi zorluklar, progresyonsuz ve toplam sağ kalım açısından önemli farklılıklar mevcuttur. Bu farklar bahsedilen yerleşim yerlerindeki reküren meningiomlar için de geçerlidir. Örneğin kafa kaidesindeki meningiomların rezidü/rekürensisi diğer lokalizasyonlara kıyasla daha yüksek olma eğilimindedir (30). Ancak ilginçtir ki kafa kaidesindeki meningiomların rölatif büyüme hızları daha yavaştır (11). Bununla birlikte, özellikle kavernöz sinüsteki rezidü/rekürensisi tümörler konservatif olarak takip edilebilir.

Kafa kaidesinden kaynaklanan meningiomların görece yavaş büyüme hızlarını vurgulayan 78 hastalık bir çalışmada Magill ve ark., ilk operasyondan ikinci operasyona kadar geçen ortalama sürenin 4,4 yıl, ilk reoperasyondan ikinci reoperasyona kadar geçen ortalama sürenin 4,1 yıl olduğunu göstermiştir (30). Bu serideki tümör dağılımı %72 derece I, %22 derece II ve %6 derece III şeklindedir. En sık bildirilen komplikasyon olan hidrosefali (12 hasta), BOS kaçağı (11 hasta), yara enfeksiyonu (9 hasta), hematoma (4 hasta), venöz enfarkt (1 hasta) ve pnömosefali (1 hasta) takip etmiştir. Toplam sağ kalım süreleri 1, 2, 5 ve 10 yıl için sırasıyla %94, %92, %88 ve %76 olarak bulunmuştur (30).

Petroklival bölge yerleşimli meningiomları inceleyen başka bir çalışmada Li ve ark., rekürens/progresyon sonrası tedaviyi reddeden hasta grubunun tedavi alan gruba kıyasla toplam sağ kalım oranının daha düşük (%7'ye %67; p=0.001) ve sağ kalım süresinin (42,0 aya 86,9 ay; p=0.016) daha kısa olduğunu göstermiştir (27). Buna ek olarak aynı grup, 98 hastalık petroklival meningiom literatür taramasında rekürensile gelen hastaların tedavi edilmeyip (cerrahi ya da radyoterapi) sadece izlendiğinde tümör kontrol oranının çok daha kötü olduğunu göstermiştir (27). Bundan dolayı yazar, hastalara iyatrojenik bir hasar verilmeyi sürece gross-total ya da mümkün olan en geniş rezeksiyonun tercih edilen tedavi yöntemi olması gerektiğini savunmaktadır.

Kavernöz sinüs yerleşimli tümörlerin rekürensinde Moliterno'nun görüşü ise hastanın binoküler görüşü olduğu sürece

mümkün olan en uzun süre konservatif yaklaşımla bunun korunmaya çalışılması, işlevsel binöklük görme kaybedildiğinde ise yaşamın uzatılması için özellikle genç ve sağlıklı hastada kavernöz sinüs ekzanterasyonu yapılması şeklindedir (36).

Kafa kaidesi dışında yerleşen meningiolar biyolojik olarak daha agresif ve invazif olma eğilimindedir. Bu tümörler kaide yerleşimli olanlarla kıyaslandığında, rekürenslerinde daha sıklıkla derecesi yükselerek ile karşımıza çıkarlar (29). Son reoperasyonlarından sonra bakılan histolojik dereceleri incelediğinde kaide dışı meningiolar derece I, II ve III'ün dağılımının sırasıyla %22, %51 ve %27 olduğunu; buna ek olarak ikinci ameliyattan sonra hastaların %22'sinde tümör derecesinin artmış olduğu görülmektedir.

Sonuç olarak reküren meningioların cerrahi tedavisinde hasta seçimini dikkatli yapmak, rezeksiyonun ne kadar radikal olacağı ile tümör biyolojisi ve rekürens riski arasında bir denge kurmak esastır. Tümöre bağlı morbidite risklerinin iyi değerlendirilmesi, adjuvan tedavi seçeneklerinin akılcı kullanımını ve hastanın gereksinimlerine uygun tedaviler ile kabul edilebilir düzeyde toplam sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım elde etmek mümkündür.

■ REKÜREN MENİNGİOMLARDA RADYOTERAPİ

Yüksek dereceli meningioların tedavisinde standart yaklaşım cerrahi rezeksiyonu takiben adjuvan radyoterapi şeklindedir. Özellikle derece III tümörler için adjuvan radyoterapinin gerekliliği konusunda şüphe yokken derece II tümörlerin gross total rezeksiyonu sonrası adjuvan radyoterapi hâlen tartışmalı bir konudur; gross total rezeksiyon sonrası verilen adjuvan radyoterapinin hastalık lokal kontrolünü sağlamadığını savunan literatür yanında (20,22,23) adjuvan radyoterapinin progresyonsuz sağ kalımı uzattığına dair yayınlar da mevcuttur (3,19,47).

Reküren meningiolarla bakıldığında ise, ne yazık ki bu grup tümörlerin aynı dereceye sahip olsalar da primer meningioların daha agresif seyrettikleri ve bu hasta grubunda kalıcı bir hastalık kontrolünün daha zor olduğunu görülmektedir (35,43,52,54). Her ne kadar meningiom rekürenslerinin %80'inden fazlası aynı histolojik derecede kalsa da dediferansiye olan diğer grupta doku mimarisinin çöktüğü, epitelyal membran antijeni ekspresyonunun azaldığı, vimentin ekspresyonunun arttığı ve anormal intermediate filaman protein ekspresyonunun arttığı görülür (21).

Reküren hastalıkta, reoperasyon seçeneği güvenli olan her durumda denenmelidir. Eğer hastaya daha evvel radyoterapi verilmemişse, reoperasyonda gross-total rezeksiyon yapılmış olsa bile ameliyat sonrası dönemde mutlaka radyoterapi uygulanmalıdır. Daha evvel radyoterapi almış hastalarda, eğer ilk tedavide hedeflenmiş hacmin dışında progresyon varsa, yine radyoterapi seçeneği denenebilir. İlk radyoterapi uygulamasının üzerinden yeterince zaman geçmişse ve kritik dokulardaki doz sınırlaması aşılmayacaksa re-irradiasyon da bir seçenek olabilir. Mevcut kanıtlar reküren hastalıkta, cerrahi tedavi sonrası adjuvan radyoterapinin, tek başına cerrahiye üstün olduğunu göstermektedir (35,52,54).

Taylor, reküren meningiolarında 10 yıllık lokal kontrol oranını cerrahi grupta %30, radyoterapi grubunda (reoperasyon yapılsın ya da yapılmıyın) ise %89 olarak bildirmiştir (52). Benzer şekilde Miralbell ve ark. reküren meningiolarını inceleyen çalışmasında cerrahi grupta %11, cerrahi sonrası radyoterapi grubunda %78 oranında 8 yıllık progresyonsuz sağ kalım bildirmiştir (35).

Sonuç olarak, derece II/III ve reküren meningiolarında güvenli en geniş rezeksiyon standart tedavi yaklaşımıdır. Derece II meningiolarında gross total rezeksiyon sonrası adjuvan radyoterapi açıklığa kavuşturulması gereken bir konu olmaya devam etmektedir. Reküren hastalıkta, en geniş rezeksiyon ve ameliyat sonrası radyoterapi kombinasyonu, daha evvel radyoterapi alma durumuna göre ve çevre beyin parenkimi korunabilecekse uygulanabilir.

■ REKÜREN MENİNGİOMLARDA KEMOTERAPİ

Reküren meningioların tedavisinde, tekrar cerrahi ve radyoterapi konusunda multidisipliner fikir birliği olmasına karşın, cerrahi ve radyoterapi seçeneklerinin tüketildiği durumlarda medikal tedavi gündeme gelmektedir. Ne yazık ki, reküren meningiolarında klasik kemoterapi rejimlerinin (*temozolomide*, *irinotecan*, *doxorubicin*, *ifosfamide*) etkin olduğu gösterilebilmiş değildir (9,51).

Bazı serilerde *hydroxurea* sadece stabilize edici etki göstermiş olsa da bu bulgular başka çalışmalarla tutarlılık göstermiş ve doğrulanabilmiş değildir (16). Kimi yazarlara göre bireysel kemoterapi şemaları, ilaca direnç sağlayan tümör gen ifadelerinin varlığına göre yönlendirilmelidir. Örneğin mRNA analizleri sonucunda kemoterapiye hassas olması muhtemel bulunan özel bir hasta popülasyonunda *mitoxantrone* ve *hydroxurea*'nın uzun dönem etkinliği gösterilebilmiştir (26).

Alkilleyici bir ajan olan *trabectedin*'in refrakter ve reküren derece II /III meningiolarında etkinliğini araştırmak amacıyla EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) 2015 yılında bir çalışma başlatmıştır. Bu çalışmada maksimal cerrahi tedavi ve radyoterapiye rağmen progresyon gösteren derece II/III tümörlerde intravenöz *trabectedin* standart tedavi ile karşılaştırılmıştır. Ne yazık ki *trabectedin* progresyonsuz sağ kalım ve toplam sağ kalımı uzatamamış buna ek olarak daha yüksek sistemik toksisiteye neden olmuştur (42).

Bu bulgular, günümüzde yeni tanı meningiolarında sistemik tedavinin rolünün çok sınırlı olduğunu göstermesi yanında, çalışmalarda kriterlerin standart ve sonuç ölçütlerinin homojen olmadığını ve doğal seyre dair kontrol verilerinin eksik olduğunu göstermektedir. Günümüzde standart sitotoksik ajanların reküren tümörlerde tümör regresyon ve uzamış sağ kalım sağladığına dair güçlü kanıtlar ne yazık ki eksiktir.

■ REKÜREN MENİNGİOMLARDA HORMONAL TEDAVİ

Meningioların hormon reseptörleri, özellikle de progesteron ve östrojen reseptörleri taşıdığı bilinmektedir. Muhtemelen östrojen reseptörü bulunduran tümörlerin oranının %10 civarında

olması nedeniyle, östrojen inhibitörleri hastaların ancak çok sınırlı bir kısmında klinik fayda gösterebilmiştir. Aksine, progesteron reseptörü eksprese eden meningiomların oranı (yaklaşık %65) diğer gruba göre önemli derecede yüksektir (55). Buna karşın ne yazık ki *mifepristone* çalışmalarında bazı hastalarda kayda değer olmayan yanıtlar elde edilmişse de bunun progresyonsuz ve toplam sağ kalıma etkisi olmamıştır (24).

Moleküler analizler, meningiomların yaklaşık %90'ında somatostatin reseptörü bulunduğunu ortaya koymaktadır (2). Klinikte, somatostatin reseptör varlığının değerlendirilmesi, *octreotid SPECT* taraması ile yapılabilmektedir. *Sandostatin LAR* ile yapılan bir pilot çalışmada (16 reküren meningiom vakası: 8 derece I, 3 derece II, 5 derece III tümör) umut vaat eden sonuçlar alınmıştır; şöyle ki 3 ay sonunda 5 hastada kısmi cevap görülürken, 5 hastada stabil hastalık gözlenmiştir. Altı hastada ise, tümör progrese olmuştur (10).

Reküren meningiomlarla somatostatin analogu *pasirotide LAR* etkinliğini araştıran faz II çalışmada ise tedavinin sağ kalımı uzattığına dair kanıt elde edilememiştir (37). Özetle, agresif ve reküren meningiomların yönetiminde rutin olarak kullanılabilecek hormonal tedaviler günümüzde mevcut değildir.

■ REKÜREN MENİNGİOMLARDA MOLEKÜLER TEDAVİ

Tümör modelleri, *platelet-derived growth factor* (PDGF) sinyal yolunun meningiom büyümesinde rolü olduğunu ortaya koymaktadır. Bununla beraber çoğu meningiom hücrelerinin yüzeyinde PDGF reseptörü bulunmaktadır (5). *Imatinib mesylate*, gastrointestinal stromal ve kronik miyelojenik

lösemideki anti-tümör etkilerinden yola çıkılarak 23 hastalık faz II çalışmadaki 13 derece I, 5 derece II ve 5 derece III tümörde denenmiş olsa da sonuçlar umut vaat edici olmamıştır.

Meningiomların yaklaşık %60'ı PDGF ile beraber, *epidermal growth factor receptor* (EGFR) de eksprese etmektedir (1). Çalışmalar meningiomlarda EGFR'lerin aktive olup promitotik Ras sinyal yolunu harekete geçirdiğini göstermektedir. EGFR inhibitörleri olan *erlotinib* ve *gefitinib* ile yapılan faz II çalışmalarda derece I, II ve III tümörler için altı aylık progresyonsuz sağ kalım sırasıyla %25, %29 ve %29 olarak bulunmuştur. Her ne kadar bu tedavi tolere edilebilir olsa da meningiomlar üzerinde etkin olduğunu söylemek mümkün değildir.

Yukarıda sayılanların yanında, tümör oluşumunda anahtar rol oynadığı düşünülen *vascular endothelial growth factor* (VEGF) de meningiomların tedavisi için retrospektif çalışmalarda değerlendirilmiştir. VEGF inhibitörü *bevacizumab* monoterapi ya da diğer ajanlarla kombine olarak (ör. everolimus) uygulandığında umut vaat edici sonuçlar gösterse bu çalışmaların retrospektif kurgusu akılda tutulmalı ve sonuçlar bu doğrultuda yorumlanmalıdır.

Tablo III'te yukarıda tarif edilen sistemik tedavilere ek olarak devam eden klinik çalışmalardan örnekler listelenmiştir.

■ SONUÇ

Reküren meningiomlarda günümüzde tedavi yaklaşımı, tekrar cerrahi ile mümkün olan en geniş rezeksiyonun ardından ameliyat sonrası radyoterapi uygulanmasıdır. İkinci cerrahi sonrası radyoterapi kararı verilirken, ilk ameliyat sonrasında uygulanmış radyoterapi dozu ve komşu nörovasküler yapıların

Tablo III: Devam Eden Klinik Çalışmalardan Bazıları

NCT numarası	Açıklama	Birincil sonuç ölçütü	Faz	Tahmini bitiş tarihi
NCT02648997	Reküren/progresif derece II/III meningiomlarda radyoterapiyi takiben <i>nivolumab</i> ile <i>nivolumab+ipilimumab</i> karşılaştırılması	PFS-6*	2	Haziran 2023
NCT03604978	Reküren/progresif derece II/III meningiomlarda multifraksiyone radyocerrahiye takiben <i>nivolumab</i> ile <i>nivolumab+ipilimumab</i> karşılaştırılması	ORR	2	Aralık 2022
NCT03279692	Reküren ve rezidü yüksek dereceli meningiomlarda <i>pembrolizumab</i>	PFS	2	Mayıs 2023
NCT03267836	Reküren radyasyon refrakter tümörlerde neoadjuvan <i>avelumab</i> ile hipofraksiyone proton tedavisi sonrası cerrahi spesimenlerde CD8+/CD4+ tümör infiltrat edici hücrelerin incelenmesi	CD8+/CD4+ hücrelerin değişimi	1	Mart 2023
NCT01166321	Simpson derece 4 ve 5 atipik meningiomlarda <i>carbon ion</i> ile foton radyoterapi kombinasyonunun etkinliği	PFS	2	Ağustos 2023
NCT02847559	Reküren veya progresif meningiomada <i>bevacizumab+tumor treatment field</i> ile tedavi etkinliği	PFS-6	2	Klinik kullanım izni aldı

ORR: Tedaviye objektif cevap oranı, **PFS:** Progresyonsuz sağ kalım, **PFS-6:** Altı aylık progresyonsuz sağ kalım, **Tumor treatment field:** Tumor tedavi edici elektrik alanı.

durumu göz önüne alınmalıdır. Günümüzde hâlen en etkili tedavi gibi gözükten reoperasyon, daha önceki ameliyatlara ve radyoterapiye bağlı skar dokusu, anatominin bozulmuş olması, azalmış doku iyileşme kapasitesi, majör venöz vasküler ve nöral yapıların invazyonu nedeniyle cerrah için güçlük oluşturmaktadır. Cerrahi ve radyoterapi seçeneklerinin tükendiği durumlarda başvurulabilecek sistemik tedavilerin etkinlikleri çok sınırlı olduğundan, yeni sistemik tedavi modalitelerinin geliştirilmesi amacıyla ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

■ KAYNAKLAR

- Andersson U, Guo D, Malmer B, Bergenheim AT, Brannstrom T, Hedman H, Henriksson R: Epidermal growth factor receptor family (EGFR, ErbB2-4) in gliomas and meningiomas. *Acta Neuropathol* 108:135-142, 2004
- Arena S, Barbieri F, Thellung S, Pirani P, Corsaro A, Villa V, Dadati P, Dorcaratto A, Lapertosa G, Ravetti JL, Spaziante R, Schettini G, Florio T: Expression of somatostatin receptor mRNA in human meningiomas and their implication in in vitro antiproliferative activity. *J Neurooncol* 66:155-166, 2004
- Bagshaw HP, Burt LM, Jensen RL, Suneja G, Palmer CA, Couldwell WT, Shrieve DC: Adjuvant radiotherapy for atypical meningiomas. *J Neurosurg* 126:1822-1828, 2017
- Black PM: Meningiomas. *Neurosurgery* 32:643-657, 1993
- Black PM, Carroll R, Glowacka D, Riley K, Dashner K: Platelet-derived growth factor expression and stimulation in human meningiomas. *J Neurosurg* 81:388-393, 1994
- Bonnal J, Brotchi J: Surgery of the superior sagittal sinus in parasagittal meningiomas. *J Neurosurg* 48:935-945, 1978
- Brastianos PK, Galanis E, Butowski N, Chan JW, Dunn IF, Goldbrunner R, Herold-Mende C, Ippen FM, Mawrin C, McDermott MW, Sloan A, Snyder J, Tabatabai G, Tatagiba M, Tonn JC, Wen PY, Aldape K, Nassiri F, Zadeh G, Jenkinson MD, Raleigh DR, International Consortium on M: Advances in multidisciplinary therapy for meningiomas. *Neuro Oncol* 21:i18-i31, 2019
- Cao X, Hao S, Wu Z, Wang L, Jia G, Zhang L, Zhang J: Treatment response and prognosis after recurrence of atypical meningiomas. *World Neurosurg* 84:1014-1019, 2015
- Chamberlain MC, Barnholtz-Sloan JS: Medical treatment of recurrent meningiomas. *Expert Rev Neurother* 11:1425-1432, 2011
- Chamberlain MC, Glantz MJ, Fadul CE: Recurrent meningioma: Salvage therapy with long-acting somatostatin analogue. *Neurology* 69:969-973, 2007
- Chamoun R, Krisht KM, Couldwell WT: Incidental meningiomas. *Neurosurg Focus* 31:E19, 2011
- Chen WC, Hara J, Magill ST, Wu A, Aghi MK, Theodosopoulos PV, Perry A, McDermott MW, Sneed PK, Raleigh DR, Braunstein SE: Salvage therapy outcomes for atypical meningioma. *J Neurooncol* 138:425-433, 2018
- Chohan MO, Ryan CT, Singh R, Lanning RM, Reiner AS, Rosenblum MK, Tabar V, Gutin PH: Predictors of treatment response and survival outcomes in meningioma recurrence with atypical or anaplastic histology. *Neurosurgery* 82:824-832, 2018
- di Bonaventura R, Young A, Zakaria R, Champeaux C, Foo A, Tonn JC, McMurran C, Yeo TT, Kirsch M, Afshari F, Florian S, Rossi M, Biczok A, Dedeciusová M, Benes V, Pollock J, Magill S, Allinson K, Hanemann O, McDermott M, Bhatt K, Bello L, Jenkinson M, Kirillos R, Guilfoyle M, Santarius T: MNGI-07. The anaplastic meningioma international consortium (AMICO) retrospective study of treatment and outcome of patients with anaplastic meningiomas. *Neuro-Oncology* 20:vi149-vi149, 2018
- DiMeco F, Li KW, Casali C, Ciceri E, Giombini S, Filippini G, Broggi G, Solero CL: Meningiomas invading the superior sagittal sinus: Surgical experience in 108 cases. *Neurosurgery* 62:1124-1135, 2008
- Fuentes S, Chinot O, Dufour H, Paz-Paredes A, Metellus P, Barrie-Attarian M, Grisoli F: Hydroxyurea treatment for unresectable meningioma. *Neurochirurgie* 50:461-467, 2004
- Gousias K, Schramm J, Simon M: The Simpson grading revisited: Aggressive surgery and its place in modern meningioma management. *J Neurosurg* 125:551-560, 2016
- Gozal YM, Alzhrani G, Abou-Al-Shaar H, Azab MA, Walsh MT, Couldwell WT: Outcomes of decompressive surgery for cavernous sinus meningiomas: Long-term follow-up in 50 patients. *J Neurosurg* 132:380-387, 2020
- Graffeo CS, Leeper HE, Perry A, Uhm JH, Lachance DJ, Brown PD, Ma DJ, Van Gompel JJ, Giannini C, Johnson DR, Raghunathan A: Revisiting adjuvant radiotherapy after gross total resection of world health organization grade II meningioma. *World Neurosurg* 103:655-663, 2017
- Hammouche S, Clark S, Wong AH, Eldridge P, Farah JO: Long-term survival analysis of atypical meningiomas: Survival rates, prognostic factors, operative and radiotherapy treatment. *Acta Neurochir (Wien)* 156:1475-1481, 2014
- Ikeda H, Yoshimoto T: Immunohistochemical study of anaplastic meningioma with special reference to the phenotypic change of intermediate filament protein. *Ann Diagn Pathol* 7:214-222, 2003
- Jaaskelainen J, Haltia M, Servo A: Atypical and anaplastic meningiomas: Radiology, surgery, radiotherapy, and outcome. *Surg Neurol* 25:233-242, 1986
- Jenkinson MD, Waqar M, Farah JO, Farrell M, Barbagallo GM, McManus R, Looby S, Hussey D, Fitzpatrick D, Certo F, Javadpour M: Early adjuvant radiotherapy in the treatment of atypical meningioma. *J Clin Neurosci* 28:87-92, 2016
- Ji Y, Rankin C, Grunberg S, Sherrod AE, Ahmadi J, Townsend JJ, Feun LG, Fredericks RK, Russell CA, Kabbavar FF, Stelzer KJ, Schott A, Verschraegen C: Double-blind phase III randomized trial of the antiprogesterin agent mifepristone in the treatment of unresectable meningioma: SWOG S9005. *J Clin Oncol* 33:4093-4098, 2015
- Karsy M, Guan J, Cohen A, Colman H, Jensen RL: Medical management of meningiomas: Current status, failed treatments, and promising horizons. *Neurosurg Clin N Am* 27:249-260, 2016
- Kunishio K, Kobayashi K, Kagawa M, Makabe T, Matsumoto A, Matsumoto Y: A case of malignant meningioma treated by individual adjuvant chemotherapy based on the mRNA expression of drug-resistance gene. *Gan To Kagaku Ryoho* 34:265-268, 2007
- Li D, Hao SY, Wang L, Tang J, Xiao XR, Jia GJ, Wu Z, Zhang LW, Zhang JT: Recurrent petroclival meningiomas: Clinical characteristics, management, and outcomes. *Neurosurg Rev* 38:71-86; discussion 86-87, 2015

28. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW: The 2016 World Health Organization Classification of tumors of the central nervous system: A summary. *Acta Neuropathol* 131:803-820, 2016
29. Magill ST, Dalle Ore CL, Diaz MA, Jalili DD, Raleigh DR, Aghi MK, Theodosopoulos PV, McDermott MW: Surgical outcomes after reoperation for recurrent non-skull base meningiomas. *J Neurosurg* 131(4):1179-1187, 2019
30. Magill ST, Lee DS, Yen AJ, Lucas CG, Raleigh DR, Aghi MK, Theodosopoulos PV, McDermott MW: Surgical outcomes after reoperation for recurrent skull base meningiomas. *J Neurosurg* 130:876-883, 2018
31. Mantovani A, Di Maio S, Ferreira MJ, Sekhar LN: Management of meningiomas invading the major dural venous sinuses: Operative technique, results, and potential benefit for higher grade tumors. *World Neurosurg* 82:455-467, 2014
32. Mathiesen T, Pettersson-Segerlind J, Kihlstrom L, Ulfarsson E: Meningiomas engaging major venous sinuses. *World Neurosurg* 81:116-124, 2014
33. Mazur MD, Cutler A, Couldwell WT, Taussky P: Management of meningiomas involving the transverse or sigmoid sinus. *Neurosurg Focus* 35:E9, 2013
34. McCarthy BJ, Davis FG, Freels S, Surawicz TS, Damek DM, Grutsch J, Menck HR, Laws ER Jr: Factors associated with survival in patients with meningioma. *J Neurosurg* 88:831-839, 1998
35. Miralbell R, Linggood RM, de la Monte S, Convery K, Munzenrider JE, Mirimanoff RO: The role of radiotherapy in the treatment of subtotally resected benign meningiomas. *J Neurooncol* 13:157-164, 1992
36. Moliterno J, Cope WP, Vartanian ED, Reiner AS, Kellen R, Ogilvie SQ, Huse JT, Gutin PH: Survival in patients treated for anaplastic meningioma. *J Neurosurg* 123:23-30, 2015
37. Norden AD, Ligon KL, Hammond SN, Muzikansky A, Reardon DA, Kaley TJ, Batchelor TT, Plotkin SR, Raizer JJ, Wong ET, Drappatz J, Lesser GJ, Haidar S, Beroukhim R, Lee EQ, Doherty L, Lafrankie D, Gaffey SC, Gerard M, Smith KH, McCluskey C, Phuphanich S, Wen PY: Phase II study of monthly pasireotide LAR (SOM230C) for recurrent or progressive meningioma. *Neurology* 84:280-286, 2015
38. 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:v1-v100, 2019
39. Oya S, Kawai K, Nakatomi H, Saito N: Significance of Simpson grading system in modern meningioma surgery: Integration of the grade with MIB-1 labeling index as a key to predict the recurrence of WHO Grade I meningiomas. *J Neurosurg* 117:121-128, 2012
40. Perry A, Stafford SL, Scheithauer BW, Suman VJ, Lohse CM: Meningioma grading: An analysis of histologic parameters. *Am J Surg Pathol* 21:1455-1465, 1997
41. Pettersson-Segerlind J, Orrego A, Lonn S, Mathiesen T: Long-term 25-year follow-up of surgically treated parasagittal meningiomas. *World Neurosurg* 76:564-571, 2011
42. Preusser M, Silvani A, Rhun EL, Soffietti R, Lombardi G, Sepúlveda JM, Brandal P, Beaney RP, Bonneville-Levard A, Lorgis V, Vauleon E, Bromberg J, Erridge S, Cameron A, Marosi C, Goffinopoulos V, Gorlia T, Weller M, Wick W: Trabectedin for recurrent WHO grade II or III meningioma: A randomized phase II study of the EORTC Brain Tumor Group (EORTC-1320-BTG). *Neuro Oncol*, 2021 (Online ahead of print)
43. Rogers L, Zhang P, Vogelbaum MA, Perry A, Ashby LS, Modi JM, Allemen AM, Galvin J, Brachman D, Jenrette JM, De Groot J, Bovi JA, Werner-Wasik M, Knisely JPS, Mehta MP: Intermediate-risk meningioma: Initial outcomes from NRG Oncology RTOG 0539. *J Neurosurg* 129:35-47, 2018
44. Sankila R, Kallio M, Jaaskelainen J, Hakulinen T: Long-term survival of 1986 patients with intracranial meningioma diagnosed from 1953 to 1984 in Finland. Comparison of the observed and expected survival rates in a population-based series. *Cancer* 70:1568-1576, 1992
45. Saraf S, McCarthy BJ, Villano JL: Update on meningiomas. *Oncologist* 16:1604-1613, 2011
46. Schipmann S, Schwake M, Sporns PB, Voss KM, Sicking J, Spille DC, Hess K, Paulus W, Stummer W, Brokinkel B: Is the Simpson grading system applicable to estimate the risk of tumor progression after microsurgery for recurrent intracranial meningioma? *World Neurosurg* 119:e589-e597, 2018
47. Shakir SI, Souhami L, Petrecca K, Mansure JJ, Singh K, Panet-Raymond V, Shenouda G, Al-Odaini AA, Abdulkarim B, Guiot MC: Prognostic factors for progression in atypical meningioma. *J Neurosurg* 129:1240-1248, 2018
48. Simpson D: The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 20:22-39, 1957
49. Sindou M: Meningiomas invading the sagittal or transverse sinuses, resection with venous reconstruction. *J Clin Neurosci* 8 Suppl 1:8-11, 2001
50. Sindou M, Hallacq P: Venous reconstruction in surgery of meningiomas invading the sagittal and transverse sinuses. *Skull Base Surg* 8:57-64, 1998
51. Sioka C, Kyritsis AP: Chemotherapy, hormonal therapy, and immunotherapy for recurrent meningiomas. *J Neurooncol* 92:1-6, 2009
52. Taylor BW Jr, Marcus RB Jr, Friedman WA, Ballinger WE Jr, Million RR: The meningioma controversy: Postoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 15:299-304, 1988
53. Tomasello F, Conti A, Cardali S, Angileri FF: Venous preservation-guided resection: A changing paradigm in parasagittal meningioma surgery. *J Neurosurg* 119:74-81, 2013
54. Wara WM, Sheline GE, Newman H, Townsend JJ, Boldrey EB: Radiation therapy of meningiomas. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 123:453-458, 1975
55. Wen PY, Quant E, Drappatz J, Beroukhim R, Norden AD: Medical therapies for meningiomas. *J Neurooncol* 99:365-378, 2010
56. Zouaoui S, Darlix A, Rigau V, Mathieu-Daude H, Bauchet F, Bessaoud F, Fabbro-Peray P, Tretarre B, Figarella-Branger D, Taillandier L, Loiseau H, Bauchet L, French Brain Tumor DataBase (FBTDB) Participants and Investigators; with the participation of the Société française de neurochirurgie (SFNC); Club de neuro-oncologie de la SFNC; Société française de neuropathologie (SFNP); Association des neuro-oncologues d'expression française (ANOCEF): Descriptive epidemiology of 13,038 newly diagnosed and histologically confirmed meningiomas in France: 2006-2010. *Neurochirurgie* 64:15-21, 2018