

MENİNJİYOMLARDA SİSTEMİK TEDAVİ

Şahin LAÇIN

Giriş

Meninjiyomalar santral sinir sisteminin en sık görülen primer tümör çeşididir, bütün primer beyin tümörlerinin yaklaşık % 26'ısını oluşturmakta olup görülme sıklıkları yaş ile beraber artmaktadır. Kadın cinsiyette daha sık görülen meninjiyomalar, hastalığa yatkınlık oluşturan genetik kusurların varlığı durumunda çok erken yaşlarda da görülebilmektedir (örn. Nörofibromatozis tip 2).(1) Araknoid hücrelerden gelişen meninjiyomlar büyüdükçe çevre yapılara bası yaparak epileptik nöbet, nörolojik defisit ve kafa içi basınç artışı gibi çeşitli belirti ve bulgulara neden olabiliyorlar.(2) Meninjiyomların gelişim sıklığını artırıcı çeşitli risk faktörleri bulunmaktadır, bunlar iyonize radyasyon maruziyeti, genetik hastalık bulunması (NF 2, Shwannomatozis vb), hormon maruziyeti ve şişmanlık gibi faktörler bulunmaktadır. Bunlar arasındaki radyasyon maruziyeti çeşitli şekillerde gelişir, bunlar radyoterapinin tedavi amacıyla kullanıma bağlı (lösemi vb), tanısal maruziyet (çocukluk çağı dış çekimleri için veya beyin görüntülemeleri) ve savaşlarda kullanılan kimyasal silahlara bağlı maruziyet (atom bombası) şeklindedir. Meninjiyomalar Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırma sisteminde (DSÖ) histolojik derecelendirmelerine göre üçe ayrılmaktadır grad 1, grad 2 ve grad 3 şeklinde. Meninjiyom tanısı alan hastaların çoğunluğunu grad 1 hastalar teşkil etmektedir, geri kalan hastaları (%10'u kadarı) grad 2 veya grad 3 oluşturuyor. Meninjiyomlar arasında grad 3 tümörü olan hastalar yüksek rekürrens ve ölüm riski ile karşı karşıya kalmaktadır.(3) Beklenen sağkalım süresi açısından grad 1 tümörü olan hastaların diğer hasta gruplarına göre belirgin uzundur. Malign karakterdeki meninjiyomlar ilk defa 1938 yılında Cushing ve Eisenhardt tarafından tanımlandı. (4) Meninjiyomlarda standart tedavi tümörün bütün olarak çıkarıldığı cerrahi rezeksiyondur, ancak grad 2 ve 3 tümörler için cerrahi sonrası radyoterapi rekürrens riskini düşürmek için uygulanan bir tedavi seçeneğidir. Meninjiyomlarda cerrahi ve radyoterapi gibi tedavi seçeneklerinin uygun olmadığı veya uygulanan cerrahi ve radyoterapi tedavileri sonrası tekrarlayan dirençli hastalık durumunda kullanılan çeşitli sistemik tedavi seçenekleri vardır. Ancak bu tedavilerle ilgili bilgi

Anahtar Kelimeler: meninjiyom, somatostatin, östrojen, tirozin kinaz, apoptozis

KAYNAKÇA

1. Marosi C, Hassler M, Roessler K, Reni M, Sant M, Mazza E, Vecht C. Meninjiyoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;67(2):153-71. doi: 10.1016/j.critrevonc.2008.01.010. PubMed PMID: 18342535.
2. Whittle IR, Smith C, Navoo P, Collie D. Meninjiyomas. *Lancet*. 2004;363(9420):1535-43. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16153-9. PubMed PMID: 15135603.
3. 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*. 2016;131(6):803-20. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1. PubMed PMID: 27157931.
4. Cushing H, Eisenhardt L. Serial enumeration of meninjiyomas. Meninjiyomas their classification, regional behaviour, life history, and surgical end results Thomas, Springfield. 1938:534-70.
5. Grunberg SM. The role of progesterone receptors in meninjiyoma. *Cancer Treat Res*. 1991;58:127-37. PubMed PMID: 1683782.
6. Cetin A, Lacin S, Sogutcu N. Progesterone Receptor Status May be the Most Important Prognostic Factor for Meninjiyomas. *International Journal of Hematology and Oncology*. 2019;29(1):038-45.
7. Olson JJ, Beck DW, Schlechte J, Loh PM. Hormonal manipulation of meninjiyomas in vitro. *J Neurosurg*. 1986;65(1):99-107. doi: 10.3171/jns.1986.65.1.0099. PubMed PMID: 3712034.
8. Koide SS. Mifepristone. Auxiliary therapeutic use in cancer and related disorders. *J Reprod Med*. 1998;43(7):551-60. PubMed PMID: 9693404.
9. Grunberg SM, Weiss MH, Spitz IM, Ahmadi J, Sadun A, Russell CA, Lucci L, Stevenson LL. Treatment of unresectable meninjiyomas with the antiprogestone agent mifepristone. *J Neurosurg*. 1991;74(6):861-6. doi: 10.3171/jns.1991.74.6.0861. PubMed PMID: 2033444.
10. Obstetricians ACo, Gynecologists. Practice bulletin no. 143: medical management of first-trimester abortion. *Obstetrics and gynecology*. 2014;123(3):676.
11. Ji Y, Rankin C, Grunberg S, Sherrod AE, Ahmadi J, Townsend JJ, Feun LG, Fredericks RK, Russell CA, Kabbinavar FF, Stelzer KJ, Schott A, Verschraegen C. Double-Blind Phase III Randomized Trial of the Antiprogesterone Agent Mifepristone in the Treatment of Unresectable Meninjiyoma: SWOG S9005. *J Clin Oncol*. 2015;33(34):4093-8. doi: 10.1200/JCO.2015.61.6490. PubMed PMID: 26527781; PMCID: PMC4669593.
12. Kepes J, Kernohan JW. Meninjiyomas: problems of histological differential diagnosis. *Cancer*. 1959;12(2):364-70. doi: 10.1002/1097-0142(195903/04)12:2<364::aid-cncr2820120220>3.0.co;2-k. PubMed PMID: 13638956.
13. Goodwin JW, Crowley J, Eyre HJ, Stafford B, Jaeckle KA, Townsend JJ. A phase II evaluation of tamoxifen in unresectable or refractory meninjiyomas: a Southwest Oncology Group study. *J Neurooncol*. 1993;15(1):75-7. PubMed PMID: 8455065.
14. Sanson M, Cornu P. Biology of meninjiyomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 2000;142(5):493-505. PubMed PMID: 10898356.

15. McCutcheon IE, Flyvbjerg A, Hill H, Li J, Bennett WF, Scarlett JA, Friend KE. Antitumor activity of the growth hormone receptor antagonist pegvisomant against human meninjiyomas in nude mice. *J Neurosurg.* 2001;94(3):487-92. doi: 10.3171/jns.2001.94.3.0487. PubMed PMID: 11235955.
16. Drake WM, Grossman AB, Hutson RK. Effect of treatment with pegvisomant on meninjiyoma growth in vivo. *Eur J Endocrinol.* 2005;152(1):161-2. PubMed PMID: 15762200.
17. 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 meninjiyomas and their implication in in vitro antiproliferative activity. *J Neurooncol.* 2004;66(1-2):155-66. PubMed PMID: 15015781.
18. Henze M, Dimitrakopoulou-Strauss A, Milker-Zabel S, Schuhmacher J, Strauss LG, Doll J, Macke HR, Eisenhut M, Debus J, Haberkorn U. Characterization of 68Ga-DO-TA-D-Phe1-Tyr3-octreotide kinetics in patients with meninjiyomas. *J Nucl Med.* 2005;46(5):763-9. PubMed PMID: 15872348.
19. Garcia-Luna PP, Relimpio F, Pumar A, Pereira JL, Leal-Cerro A, Trujillo F, Cortes A, Astorga R. Clinical use of octreotide in unresectable meninjiyomas. A report of three cases. *J Neurosurg Sci.* 1993;37(4):237-41. PubMed PMID: 7931648.
20. Chamberlain MC, Glantz MJ, Fadul CE. Recurrent meninjiyoma: salvage therapy with long-acting somatostatin analogue. *Neurology.* 2007;69(10):969-73. doi: 10.1212/01.wnl.0000271382.62776.b7. PubMed PMID: 17785665.
21. 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 meninjiyoma. *Neurology.* 2015;84(3):280-6. doi: 10.1212/WNL.0000000000001153. PubMed PMID: 25527270; PMCID: PMC4335993.
22. Graillon T, Sanson M, Peyre M, Peyriere H, Autran D, Kalamarides M, Roche P-H, Fuentes S, Tabouret E, Barrie M. A phase II of everolimus and octreotide for patients with refractory and documented progressive meninjiyoma (CEVOREM). *American Society of Clinical Oncology*; 2017.
23. Johnson M, Toms S. Mitogenic signal transduction pathways in meninjiyomas: novel targets for meninjiyoma chemotherapy? *J Neuropathol Exp Neurol.* 2005;64(12):1029-36. doi: 10.1097/01.jnen.0000189834.63951.81. PubMed PMID: 16319713.
24. Jagannathan J, Oskouian RJ, Yeoh HK, Saule D, Dumont AS. Molecular biology of unresectable meninjiyomas: implications for new treatments and review of the literature. *Skull Base.* 2008;18(3):173-87. doi: 10.1055/s-2007-1003925. PubMed PMID: 18978964; PMCID: PMC2459329.
25. Simon M, Bostrom JP, Hartmann C. Molecular genetics of meninjiyomas: from basic research to potential clinical applications. *Neurosurgery.* 2007;60(5):787-98; discussion -98. doi: 10.1227/01.NEU.0000255421.78431.AE. PubMed PMID: 17460514.
26. Wen PY, Yung WK, Lamborn KR, Norden AD, Cloughesy TF, Abrey LE, Fine HA, Chang SM, Robins HI, Fink K, Deangelis LM, Mehta M, Di Tomaso E, Drappatz J, Kesari S, Ligon KL, Aldape K, Jain RK, Stiles CD, Egorin MJ, Prados MD. Phase II study of imatinib mesylate for recurrent meninjiyomas (North American Brain Tumor Consortium study 01-08). *Neuro Oncol.* 2009;11(6):853-60. doi: 10.1215/15228517-2009-010. PubMed PMID: 19293394; PMCID: PMC2802405.

27. Reardon DA, Norden AD, Desjardins A, Vredenburgh JJ, Herndon JE, 2nd, Coan A, Sampson JH, Gururangan S, Peters KB, McLendon RE, Norfleet JA, Lipp ES, Drappatz J, Wen PY, Friedman HS. Phase II study of Gleevec(R) plus hydroxyurea (HU) in adults with progressive or recurrent meninjiyoma. *J Neurooncol.* 2012;106(2):409-15. doi: 10.1007/s11060-011-0687-1. PubMed PMID: 21938530; PMCID: PMC3616615.
28. 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 meninjiyomas. *Acta Neuropathol.* 2004;108(2):135-42. doi: 10.1007/s00401-004-0875-6. PubMed PMID: 15148612.
29. Cook KM, Figg WD. Angiogenesis inhibitors: current strategies and future prospects. *CA Cancer J Clin.* 2010;60(4):222-43. doi: 10.3322/caac.20075. PubMed PMID: 20554717; PMCID: PMC2919227.
30. Lou E, Sumrall AL, Turner S, Peters KB, Desjardins A, Vredenburgh JJ, McLendon RE, Herndon JE, 2nd, McSherry F, Norfleet J, Friedman HS, Reardon DA. Bevacizumab therapy for adults with recurrent/progressive meninjiyoma: a retrospective series. *J Neurooncol.* 2012;109(1):63-70. doi: 10.1007/s11060-012-0861-0. PubMed PMID: 22535433; PMCID: PMC3404217.
31. Nayak L, Iwamoto FM, Rudnick JD, Norden AD, Lee EQ, Drappatz J, Omuro A, Kaley TJ. Atypical and anaplastic meninjiyomas treated with bevacizumab. *J Neurooncol.* 2012;109(1):187-93. doi: 10.1007/s11060-012-0886-4. PubMed PMID: 22544653.
32. Du Z, Abedalthagafi M, Aizer AA, McHenry AR, Sun HH, Bray MA, Viramontes O, Machaidze R, Brastianos PK, Reardon DA, Dunn IF, Freeman GJ, Ligon KL, Carpenter AE, Alexander BM, Agar NY, Rodig SJ, Bradshaw EM, Santagata S. Increased expression of the immune modulatory molecule PD-L1 (CD274) in anaplastic meninjiyoma. *Oncotarget.* 2015;6(7):4704-16. doi: 10.18632/oncotarget.3082. PubMed PMID: 25609200; PMCID: PMC4467109.
33. Dunn IF, Du Z, Touat M, Sisti MB, Wen PY, Umeton R, Dubuc AM, Ducar M, Canoll PD, Severson E. Mismatch repair deficiency in high-grade meninjiyoma: a rare but recurrent event associated with dramatic immune activation and clinical response to PD-1 blockade. *JCO precision oncology.* 2018;2018.
34. Chamberlain MC, Barnholtz-Sloan JS. Medical treatment of recurrent meninjiyomas. *Expert Rev Neurother.* 2011;11(10):1425-32. doi: 10.1586/ern.11.38. PubMed PMID: 21955199.
35. Swinnen L, Rankin C, Rushing E, Laura H, Damek D, Barger G. Phase II study of hydroxyurea for unresectable meninjiyoma (Southwest Oncology Group S9811). *Journal of Clinical Oncology.* 2009;27(15_suppl):2063-.
36. Chamberlain MC, Tsao-Wei DD, Groshen S. Temozolomide for treatment-resistant recurrent meninjiyoma. *Neurology.* 2004;62(7):1210-2. doi: 10.1212/01.wnl.0000118300.82017.f4. PubMed PMID: 15079029.
37. Chamberlain MC. Adjuvant combined modality therapy for malignant meninjiyomas. *J Neurosurg.* 1996;84(5):733-6. doi: 10.3171/jns.1996.84.5.0733. PubMed PMID: 8622144.