

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

MENİNGİOMLARDA İMMÜN KONTROL NOKTASI
MOLEKÜLLERİNİN KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELER
VE MİKROSATELLİT İNSTABİLİTE İLE İLİŞKİSİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Müşerref Müge USTAOĞLU

TRABZON 2023

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

MENİNGİOMLARDA İMMÜN KONTROL NOKTASI
MOLEKÜLLERİNİN KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELER
VE MİKROSATELLİT İNSTABİLİTE İLE İLİŞKİSİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Müşerref Müge USTAOĞLU

Tez Danışmanı: Doç. Dr. İsmail SAYGIN

TRABZON 2023

ÖNSÖZ

Asistanlık süreci ve tez hazırlama aşamalarında bana yol gösteren, yardımlarını esirgemeyen saygıdeğer danışman hocam Doç. Dr. İsmail SAYGIN' a,

Eğitim sürecinde bilgi, beceri ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, üzerimizde çokça emekleri bulunan değerli hocalarım Prof. Dr. Ümit ÇOBANOĞLU, Prof. Dr. Şafak ERSÖZ, Prof. Dr. Sevdegül AYDIN Mungan, Dr. Öğr. Üyesi Zeynep SAĞNAK YILMAZ' a,

Değerli asistan arkadaşlarım Ümmühan TURALI, Rümeysa Beyzanur GÜLÇEBİ, Elif Aybala ŞİBAL, Yakup Kadri YARALI, Melisa Berna YAMAK ve Kübra SARAL' a,

Eğitim sürem boyunca çalışma ortamımızdaki uyumlu katkılarından dolayı teknisyenlerimize ve sekreterlerimize,

Beni büyütüp bugünlere getirirken hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, desteğini esirgemeyen canım annem Ebru Şebnem BALABAN' a, güçlü bir birey olmam için bana herşeyi öğreten, dik durmamı sağlayan, emeklerini asla ödeyemeyeceğim canım babam Vahit BALABAN' a, her daim en zor anlarımda yanımda olan, bana paylaşmayı öğreten canım kardeşim Melike BALABAN' a,

Karşılaştığımızdan beri her daim arkamda olan, üniversiteden uzmanlığa zorlu eğitim sürecimi benimle birlikte göğüsleyen, beni her koşulda gülümseten, varlığıyla içimi ısıtan biricik eşim Turgay Tümer USTAOĞLU' na,

Bana dünyanın en güzel duygusu anneliği tattıran, sahip olduğum en güzel şey, canım oğlum Deniz Barlas USTAOĞLU' na,

En içten sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Müşerref Müge USTAOĞLU

ÖZET

Meningiomlarda İmmün Kontrol Noktası Moleküllerinin Klinikopatolojik Parametreler ve Mikrosatellit İnstabilite İle İlişkisi

Meningiomas beyin ve medulla spinalisteki meningotelyal hücrelerden köken alan, genelde yavaş büyüme gösteren, benign neoplazmlardır. Tüm beyin tümörlerinin %39,7'sini oluşturan, santral sinir sisteminde en sık görülen primer beyin tümörüdür. Mevcut terapötik yaklaşımlarla, derece 1, 2 ve 3 tümörlerin 10 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %84, %53 ve %0'dır. Semptomatik meningiomlarda cerrahi rezeksiyon birincil tedavi yaklaşımıdır. Ancak cerrahi veya radyasyon tedavisine yanıt vermeyen progresif seyirli vakalarda önerilebilecek etkili sistemik tedaviler bulunmamaktadır. Kanser immünoterapisi, kanserle mücadele eden immün sistemi güçlendirmeyi amaçlamaktadır. Özgüllüğü, uzun süreli etkileri ve iyileşmeye olan katkıları sayesinde, kanser tedavisindeki yerini sağlamlaştırmaya devam etmektedir. Meningiomasların da immün kontrol noktası moleküllerini eksprese etmesi sayesinde hedefe yönelik tedavi açısından potansiyel aday olarak görülmektedir. Bu nedenle meningiomlarda immün kontrol noktasında yer alan PD-1 ve PD-L1 moleküllerinin tümör hücrelerinde ve immün hücrelerdeki ekspresyonlarının, klinikopatolojik veriler ve mikrosatellit instabilite ile ilişkisini incelemeyi amaçlamaktayız.

Çalışmamıza 2007-2021 yılları arasında bölümümüzde tanı alan 200 adet meningiom (derece 1 ve derece 2) olgusu dahil edilmiştir. Seçilen uygun bloklardan doku microarray yöntemiyle yeni bloklar elde edilmiştir. Hazırlanan yeni kesitler PD-1, PD-L1, MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 immünhistokimya antikorları ile boyanmıştır. Elde edilen veriler istatistiksel analizler yardımıyla değerlendirilmiştir.

Tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonu görülme oranı %29'dur. Histopatolojik derece artışı, spontan nekroz varlığı, beyin invazyonu, boyut artışı ve 10 BBA'da değerlendirilen artmış mitoz sayısı ile membranöz PD-L1 ekspresyon oranında anlamlı artış saptanmıştır. Tümör içi lenfositlerde PD-L1 boyanma oranı %19,5'tur. Tümör derecesinin artması ve spontan nekroz varlığı PD-L1 pozitif immün hücre görülme oranını arttırmaktadır. PD-L1 pozitif immün hücre saptanan vakalarda sağkalım oranı düşmektedir. Tümör içi lenfositlerde PD-1 boyanma oranı

ise %12'dir. Beyin invazyonu bulunan vakalarda PD-1 pozitif immün hücre oranı ve sayısı istatistiksel olarak anlamlı oranda artmaktadır. Mikrosatellit instabilite ile PD-L1 ve PD-1 pozitifliği arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır.

PD-L1 ve PD-1 ekspresyonu meningiomlarda tümör agresifliği ile yakından ilişkilidir ve kötü prognostik faktör olarak yorumlanmıştır. İmmünkontrol noktası moleküllerinin meningiomlardaki durumunun rutinde araştırılması, klinik deneyimlerin artmasıyla immünoterapinin umut verici bir tedavi yöntemi olabileceği öngörülebilir.

Anahtar Kelimeler: Meningiom, PD-1/PD-L1, Mikrosatellit İnstabilite



SUMMARY

The Relationship of Immune Control Checkpoint Molecules in Meningioma with Clinicopathological Parameters and Microsatellit Instability

Meningiomas are benign neoplasms originating from meningotheelial cells in the brain and spinal cord, which usually show slow growth. It is the most common primary brain tumor in the central nervous system and accounts for 39.7% of all brain tumors. With current therapeutic approaches, the overall 10-year survival rates of grade 1, 2 and 3 tumors are 84%, 53% and 0%, respectively. Surgical resection is the primary treatment approach in symptomatic meningiomas. However, there are no effective systemic treatments that can be recommended in cases with a progressive course that do not respond to surgical or radiation therapy. Cancer immunotherapy aims to strengthen the immune system that fights cancer. Thanks to its specificity, long-lasting effects and contributions to recovery, it continues to consolidate its place in cancer treatment. Since meningiomas also express immune checkpoint molecules, they are seen as potential candidates for targeted therapy. Therefore, we aimed to investigate the relationship between the expression of PD-1 and PD-L1 molecules in the immune checkpoint in tumor and immune cells, clinicopathological data and microsatellite instability in meningiomas.

Our study included 200 cases of meningioma (grade 1 and grade 2) diagnosed in our department between 2007- 2021. New blocks were obtained by tissue microarray method from selected suitable blocks. New sections were stained with PD-1, PD-L1, MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2 immunohistochemistry antibodies. The data were evaluated with the help of statistical analyses.

The incidence rate of PD-L1 expression in tumor cells is 29%. A significant increase in the rate of membranous PD-L1 expression was found as a result of an increase in histopathological grade, the presence of spontaneous necrosis, brain invasion, an increase in the size and number of mitoses. The rate of PD-L1 staining in tumor infiltrating lymphocytes is 19.5%. An increase in the degree of tumor and the presence of spontaneous necrosis increases the incidence of PD-L1 positive immune cells. The survival rate decreases in cases with PD-L1 positive immune cells. The rate of PD-1 staining in tumor infiltrating lymphocytes is 12%. In cases

with brain invasion, both the incidence rate of PD-1 positive immune cells and the increase in the number of cells are statistically significant. In cases with a high risk of microsatellite instability, there was no significant difference when comparing the PD-L1 and PD-1 relationship.

PD-L1 and PD-1 expression are associated with tumor aggressiveness in meningiomas and have been interpreted as a poor prognostic factor. It is thought that immunotherapy may be a promising treatment method thanks to the routine investigation of the status of immuncheckpoint molecules in meningiomas and the increase in clinical experience.

Keyword: Meningioma, PD-1/PD-L1, Microsatellit Instability

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
ÖZET.....	iii
SUMMARY	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	xi
TABLolar DİZİNİ.....	xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xv
RESİMLER DİZİNİ.....	xvi
1. GİRİŞ ve AMAÇLAR	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Meninks Anatomisi, Histolojisi ve Embriyolojisi.....	3
2.1.1. Meninks Anatomisi.....	3
2.1.2. Meninks Histolojisi.....	4
2.1.3. Meninks Embriyolojisi	5
2.2. Meningiomların Tanımı ve Tarihçesi	5
2.3. Meningiomların Epidemiyolojisi, Etyolojisi ve Genetiği	6
2.3.1. Meningiomların Epidemiyolojisi.....	6
2.3.2. Meningiomların Etyolojisi.....	6
2.3.3. Meningiomların Genetiği.....	8
2.4. Meningiomların Lokalizasyonu, Kliniği ve Radyolojisi.....	9
2.4.1. Meningiomların Lokalizasyonu	9
2.4.2. Meningiomların Kliniği	9
2.4.3. Meningiomların Radyolojisi	10
2.5. Meningiomların Makroskopisi, Histopatolojisi ve Derecelendirmesi	11
2.5.1. Meningiomların Makroskopisi	11
2.5.2. Meningiomların Histopatolojisi ve Derecelendirilmesi.....	12
2.6. Histolojik Alt Tipler	16
2.6.1. Meningotelyal Meningiom	16
2.6.2. Fibröz (Fibroblastik) Meningiom	16
2.6.3. Transizyonel Meningiom.....	17

2.6.4. Psammomatöz Meningiom	17
2.6.5. Anjiomatöz Meningiom	17
2.6.6. Mikrokistik Meningiom	17
2.6.7. Sekretuar meningiom	18
2.6.8. Lenfoplazmositten Zengin Meningiom	18
2.6.9. Metaplastik Meningiom	19
2.6.10. Berrak Hücreli Meningiom	19
2.6.11. Kordoid Meningiom	19
2.6.12. Papiller Meningiom	20
2.6.13. Rabdoid Meningiom	20
2.6.14. Atipik Meningioma	21
2.6.15. Anaplastik Meningiom	22
2.6.16. Diğer Morfolojik Varyantlar	22
2.7. Meningiom Tanısında Yardımcı Teknikler	23
2.8. Meningiomlarda Histopatolojik Ayırıcı Tanılar	24
2.9. Meningiomlarda Prognoz ve Prediktif Faktörler	25
2.9.1. Klinik Faktörler	25
2.9.2. Histopatoloji ve Derecelendirme	25
2.9.3. Meningiomlarda Genetik Profil	26
2.10. Meningiomlarda Tedavi	29
2.10.1. Gözlem ve Semptomatik Tedavi	30
2.10.2. Cerrahi Tedavi	30
2.10.3. Radyoterapi	32
2.10.4. Sistemik Kemoterapi	32
2.11. İmmünkontrol Noktası İnhibitörleri	33
2.12. Mikrosatellit İnstabilite	35
3. GEREÇ ve YÖNTEM	36
3.1. Olgu Seçimi	36
3.2. İmmünohistokimyasal İnceleme ve Değerlendirme	36
3.3. İstatistiksel Analiz	37
4. BULGULAR	39
4.1. Genel Bulgular	39
4.2. Mikrosatellit İnstabilite Durumu	41

4.3. İmmünohistokimyasal Bulgular	42
4.3.1. İmmünohistokimyasal Yöntemle PD-L1'in Değerlendirilmesi.....	42
4.3.2. Sitoplazmik/Membranöz PD-L1 Ekspresyonunun Histopatolojik Parametreler ile İlişkisi	45
4.3.3. Sitoplazmik/Membranöz PD-L1 Ekspresyonunun Demografik Özellikler ve Diğer Histopatolojik Parametreler ile İlişkisi	45
4.3.4. Sitoplazmik/Membranöz PD-L1 Ekspresyonunun MMR Proteinleri ve Mikrosatellit İnstabilite ile İlişkisi	47
4.3.5. Sitoplazmik/Membranöz PD-L1 Ekspresyonunun Değişen Oranlardaki Yüzdelerinin Histopatolojik Parametreler ile İlişkisi	47
4.3.6. Sitoplazmik/Membranöz PD-L1 Ekspresyonunun Değişen Oranlardaki Yüzdelerinin Demografik Özellikler ve Diğer Histopatolojik Parametreler ile İlişkisi	48
4.3.7. Sitoplazmik/Membranöz PD-L1 Ekspresyonunun Değişen Oranlardaki Yüzdelerinin MMR Proteinleri ve Mikrosatellit İnstabilite Riski ile İlişkisi	49
4.3.8. Membranöz PD-L1 Ekspresyonunun Histopatolojik Parametreler ile İlişkisi.....	50
4.3.9. Membranöz PD-L1 Ekspresyonunun Demografik Özellikler ve Diğer Histopatolojik Parametreler ile İlişkisi	52
4.3.10. Membranöz PD-L1 Ekspresyonunun MMR Proteinleri ve Mikrosatellit İnstabilite Riski ile İlişkisi	53
4.3.11. PD-L1 Pozitif İmmün Hücre Varlığının Histopatolojik Parametreler ile İlişkisi	53
4.3.12. PD-L1 Pozitif İmmün Hücre Varlığının Demografik özellikler ve Diğer Histopatolojik Parametreler ile İlişkisi	55
4.3.13. PD-L1 Pozitif İmmün Hücre Varlığının MMR proteinleri ve Mikrosatellit İnstabilite ile İlişkisi	56
4.3.14. İmmünohistokimyasal Yöntemle PD-1'in Değerlendirilmesi ve PD-1 Pozitif İmmün Hücre Varlığının Histopatolojik Parametreler ile İlişkisi.....	56
4.3.15. PD-1 Pozitif İmmün Hücre Varlığının Demografik Veriler ve	

Diğer Histopatolojik Parametreler ile İlişkisi	58
4.3.16. PD-1 Pozitif İmmün Hücre Varlığının MMR Proteinleri ve Mikrosatellit İstabilite Riski ile İlişkisi	59
4.3.16. PD-1 Pozitif İmmün Hücre Sayısının Histopatolojik Parametreler ile İlişkisi.....	59
4.3.17. PD-1 Pozitif İmmün Hücre Sayısının Demografik Özellikler ve Diğer Histopatolojik Parametreler ile İlişkisi	60
4.3.18. PD-1 Pozitif İmmün Hücre Sayısının Yaş, Çap, Mitoz Sayısı ile İlişkisi.....	61
4.3.19. PD-1 Pozitif İmmün Hücre Sayısının MMR Proteinleri ve Mikrosatellit İstabilite ile İlişkisi	61
4.3.20. Sağkalım ve Takip Süresi	62
4.3.21. Neoplastik Hücrelerde PD-L1 Ekspresyonunun Sağkalım ve Takip Süresi ile İlişkisi	62
4.3.22. Neoplastik Hücrelerde PD-L1'in Değişen Oranlardaki Ekspresyon Yüzdelерinin Sağkalım ve Takip Süresi ile İlişkisi.....	63
4.3.23. PD-L1 Pozitif İmmün Hücre Varlığının Sağkalım ve Takip Süresi ile İlişkisi.....	64
4.3.24. Neoplastik Hücrelerde Membranöz PD-L1 Ekspresyonunun Sağkalım ve Takip Süresi ile İlişkisi	64
4.3.25. PD-1 Pozitif İmmün Hücre Varlığının Sağkalım ve Takip Süresi ile İlişkisi.....	65
4.3.26. PD-1 Pozitif İmmün Hücre Sayısının Sağkalım ve Takip Süresi ile İlişkisi.....	65
4.3.27. Sağkalıma Etki Eden Risk Faktörleri.....	66
5. TARTIŞMA	
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	
7. KAYNAKLAR	

KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AE1/AE3	: Pan-sitokeratin kokteyli
AKT1	: AKT serin/treonin kinaz
AR	: Androjen reseptörü
ARK	: Arkadaşları
BBA	: Büyük büyütme alanı
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CAM5.2	: Sitokeratin 7 ve 8'i içeren düşük molekül ağırlıklı sitokeratin
CBTRUS	: The Central Brain Tumor Registry of the United States
CDKN2A	: Siklin bağımlı kinaz inhibitör 2A
CDKN2B	: Siklin bağımlı kinaz inhibitör 2B
CEA	: Karsinoembriyonik antijen
CTLA-4	: Sitotoksik T-lenfosit ile ilişkili protein 4
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DSÖ	: Dünya sağlık örgütü
EANO	: Avrupa Nöro-Onkoloji Derneği
EMA	: Epitelyal membran antijeni
GFAP	: Glial Fibriler Asidik Protein
H&E	: Hematoksilen Eozin
IFN-alfa	: İnterferon-alfa
KLF4	: Krüppel benzeri faktör 4
MHC	: Majör doku uygunluk kompleksi
MMR	: Yanlış eşleşme tamir (Mismatch repair)
MR	: Manyetik Rezonans
mRNA	: Mesajcı Ribonükleik asit
MSI	: Mikrosatellit instabilite (Microsatellite instability)
MSI-H	: Yüksek frekanslı MSI (Microsatellite instability-High)
MSI-L	: Düşük frekanslı MSI (Microsatellite instability-Low)
mTOR	: Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi
NF2	: Nörofibromatozis 2

NK	: Doğal öldürücü hücreler
PAS	: Periyodik Asit Schiff
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PD-1	: Programlı ölüm-1
PDL-1	: Programlı ölüm ligandı-1
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
PHH3	: Anti-fosfohiston-H3
PIK3CA	: Fosfoinositid-3-kinaz, katalitik, alfa polipeptid
POLR2A	: RNA polimeraz II subünit A
PR	: Progesteron reseptörü
RNA	: Ribonükleik asit
SMARCB1	: SWI/SNF ilişkili, matriks ilişkili, aktin bağımlı, kromatin B1 düzenleyici
SMO	: Smoothened, Frizzled Class Receptor
SSS	: Santral sinir sistemi
SSTR2A	: Somatostatin reseptör tip 2A
TERT	: Telomerase reverse transcriptase
TRAF7	: Tümör nekroz faktör reseptör ilişkili faktör 7
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VEGFR	: Vasküler endotelyal büyüme faktör reseptörü

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Simpson derecelendirme sistemine göre tümör rezeksiyon kapsamının değerlendirilmesi	1
Tablo 2. Olguların yaş ve cinsiyet dağılımı	39
Tablo 3. Olguların tümör lokalizasyonuna göre dağılımı	39
Tablo 4. Olguların tümör lokalizasyonuna göre dağılımı	40
Tablo 5. Olguların morfolojik alt tiplerine göre dağılımı	40
Tablo 6. Histopatolojik özellikler	41
Tablo 7. Vakaların PD-L1 sitoplazmik/membranöz boyanma oranları	43
Tablo 8. PD-L1 ekspresyonunun histopatolojik parametreler ile ilişkisi	45
Tablo 9. PD-L1 ekspresyonunun demografik özellikler ve diğer morfolojik parametreler ile ilişkisi	46
Tablo 10. PD-L1 ekspresyonunun MMR proteinleri ve mikrosatellit instabilite riski ile ilişkisi	47
Tablo 11. PD-L1'in ekspresyonunun değişen oranlarının histopatolojik parametreler ile ilişkisi	48
Tablo 12. PD-L1 ekspresyonunun değişen oranlarının demografik özellikler ve diğer histopatolojik parametreler ile ilişkisi	49
Tablo 13. PD-L1'in ekspresyonunun değişen oranlarının MMR proteinleri ve mikrosatellit instabilite riski ile ilişkisi	50
Tablo 14. PD-L1 Membranöz boyanma varlığının histopatolojik parametreler ve tümör derecesi ile ilişkisi	51
Tablo 15. PD-L1 membranöz boyanma varlığının demografik özellikler ve diğer morfolojik parametreler ile ilişkisi	52
Tablo 16. PD-L1 membranöz boyanma varlığının MMR proteinleri ve mikrosatellit instabilite riski ile ilişkisi	53
Tablo 17. PD-L1 pozitif immün hücre varlığının histopatolojik parametreler ile ilişkisi.....	54
Tablo 18. PD-L1 pozitif immün hücre varlığının demografik özellikler ve diğer histopatolojik parametreler ile ilişkisi	55
Tablo 19. PD-L1 pozitif immün hücre varlığının MMR proteinleri ve mikrosatellit instabilite riski ile ilişkisi	56

Tablo 20. PD-1 pozitif immün hücre varlığının histopatolojik parametreler ile ilişkisi.....	57
Tablo 21. PD-1 pozitif immün hücre varlığının demografik özellikler ve diğer morfolojik parametreler ile ilişkisi	58
Tablo 22. PD-1 pozitif immün hücre varlığının MMR Proteinleri ve mikrosatellit instabilite riski ile ilişkisi	59
Tablo 23. PD-1 pozitif İmmün Hücre Sayısının histopatolojik parametreler ile ilişkisi.....	60
Tablo 24. PD-1 pozitif immün hücre sayısının demografik özellikler ve diğer histopatolojik parametreler ile ilişkisi	60
Tablo 25. PD-1 pozitif immün hücre sayısının yaş, çap ve mitoz sayısı ile ilişkisi.....	61
Tablo 26. PD-1 pozitif İmmün hücre sayısının MMR proteinleri ve mikrosatellit instabilite riski ile ilişkisi	62
Tablo 27. PD-L1 ekspresyonunun sağkalım ve takip süresi ile ilişkisi	63
Tablo 28. PD-L1 ekspresyonunun değişen oranlarının sağkalım ve takip süresi ile ilişkisi.....	63
Tablo 29. PD-L1 pozitif immün hücre varlığının sağkalım ve takip süresi ile ilişkisi.....	64
Tablo 30. Neoplastik hücrelerde membranöz PD-L1 ekspresyonunun sağkalım ve takip süresi ile ilişkisi	64
Tablo 31. PD-1 pozitif immün hücre varlığının sağkalım ve takip süresi ile ilişkisi.....	65
Tablo 32. PD-1 pozitif immün hücre sayısının sağkalım ile ilişkisi	65
Tablo 33. Sağkalıma etki eden risk faktörleri için Cox Regresyon analizi	66

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	DSÖ' ne göre meningiomlarda tanı kriterleri	12
Şekil 2.	Avrupa Nöro-onkoloji topluluğu meningiom takip ve tedavi algoritması.....	29
Şekil 3.	Vakaların mikrosatellit instabilite durumu	42



RESİMLER DİZİNİ

Resim 1.	Derece 2 meningiom vakasında beyin invazyonu alanları	13
Resim 2.	Derece 2 meningiom vakasında mitoz figürleri	14
Resim 3.	Derece 2 meningiom vakasında solid alanlar ile karakterize patern kaybı.....	14
Resim 4.	Derece 2 meningiom vakasında makronükleol içeren iri, düzensiz konturlu çekirdeklere sahip hücreler	15
Resim 5.	Derece 2 meningiom vakasında nekroz alanı.....	15
Resim 6.	Tümöral hücrelerde %50'den fazla oranda sitoplazmik/membranöz PD-L1 ekspresyonu.....	43
Resim 7.	Tümöral hücrelerde $\geq$ %5- <%50 oranında sitoplazmik/membranöz PD-L1 ekspresyonu.....	44
Resim 8.	Tümöral hücrelerde $\geq$ %1- <%5 oranında sitoplazmik/membranöz PD-L1 ekspresyonu.....	44
Resim 9.	Tümöral hücrelerde membranöz PD-L1 ekspresyonu	51
Resim 10.	İmmün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu	54
Resim 11.	İmmün hücrelerde PD-1 ekspresyonu	57

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Meningiomlar beyin ve medulla spinalisteki meningotelyal hücrelerden köken alan, genellikle yavaş büyüme gösteren, benign nitelikte neoplazmlardır (2). Amerika Birleşik Devletleri Beyin Tümörü Kayıt Merkezi (CTRBUS) verilerine göre tüm beyin tümörlerinin %39,7'sini oluşturan, kadınlarda erkeklere göre daha sık rastlanan, daha çok orta-ileri yaşta saptanan, santral sinir sisteminde en sık görülen primer beyin tümörüdür (3).

Meningiomlarda çoğu zaman etyoloji bilinmezken iyonize radyasyon ve NF2 gen mutasyonu ilişkili kalıtsal hastalıklar başta olmak üzere hormon replasmanı, kafa travması, viral ajanlar gibi multipl risk faktörleri etyolojiden sorumlu tutulmaktadır (4).

Meningiomların yaklaşık üçte ikisi yavaş büyüyen, iyi huylu derece 1 meningiomlar iken; %20-30'u ise daha agresif davranışa sahip derece 2 ve 3 tümörlerdir. Mevcut terapötik yaklaşımlarla, derece 1, 2 ve 3 tümörlerin 10 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %84, %53 ve %0'dır. Semptomatik meningiomlarda cerrahi rezeksiyon birincil tedavi yaklaşımıdır. Bazı durumlarda tümörün yerleşimi yeri, venöz sinüslerle olan yakın ilişkisi veya nörovasküler doku tutulumları nedeniyle, derece 1 tümör dahi olsa, her vakada total rezeksiyon şansı bulunamayabilir. Bunun sonucunda sıklıkla ataksi, görme bozukluğu, kraniyal sinir felçleri, egzoftalmi gibi birçok nörolojik defisit ile karşımıza gelebilirler. Radyasyon tedavisi ise, cerrahi rezeksiyonun yapılamadığı veya total rezeksiyon sonrası nüks etmesi muhtemel vakalar için ikinci sırada yer almaktadır. Ancak cerrahi veya radyasyon tedavisine yanıt vermeyen progresif seyirli vakalarda önerilebilecek etkili sistemik tedaviler bulunmamakta, meningiomlarda etkili ve kişiye özel tedavi stratejilerinin önemi artmaktadır (5).

Kanser ve immün sistem arasında dinamik bir etkileşim mevcuttur. Kanser gelişimi sırasında tümör mikroçevresi de buna göre şekillenir. Stromal hücreler, fibroblastlar, immün hücreler, perisitler, bazen adipositler tanımlanan tümöral mikroçevreyi oluştururlar. İmmün hücreler tümör mikroçevresinden aldıkları sinyaller nedeniyle işlevsiz hale gelmeleri sonucu tümör hücrelerini tanıyıp yok etme

yeteneğini kaybetmiş olur. Böylece tümöral hücreler kontrolsüzce çoğalmaya devam eder ve hastalığın progresyonuna sebep olur.

Kanser immünoterapisi, kanserle mücadele eden immün sistemi güçlendirmeyi amaçlayıp immün sistemin tümöral ve normal hücreler arasındaki biyokimyasal farklılıklarını tespit etme yeteneğine dayanır. İmmünoterapi; özgüllüğü, uzun süreli etkileri ve iyileşmeye olan katkıları sayesinde, kanser tedavisindeki yerini sağlamlaştırmaya devam etmektedir. Tümörler, ona karşı savaş açan immün sistemi inhibe etmek için bağışıklık kontrol noktaları olarak da bilinen inhibitör reseptörleri kullanır (6). Son zamanlarda yapılan çalışmalar meningiomların da immün kontrol noktası moleküllerini eksprese ettiğini göstermektedir.

Mikrosatellit instabilite (MSI) DNA onarım mekanizmalarının bozulmasından kaynaklanan bir tür genomik istikrarsızlıktır. Kanserlerdeki MSI fenotipinin incelenmesi, hastalığın klinik seyri, tedaviye yanıt ve sağkalım oranını öngören gelişmekte olan önemli bir alandır (7). Yapılan bir çalışmada MSI açısından yüksek riskli tümörlerin daha fazla immün kontrol noktası molekülünü eksprese ettiği ve immünoterapiden daha fazla fayda sağladığı belirtilmiştir (8). Literatürde meningiomların alt gruplarında da MSI varlığını saptayan çalışmalar mevcuttur. Son zamanlarda MSI tümörlerin immünoterapiye daha iyi yanıt vereceğine dair birçok çalışma mevcut olup meningiomlar için bu konuda çalışmalar yetersizdir ve kısıtlı tedavi seçenekleri nedeniyle yeni verilere ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda 2007-2021 yılları arasında bölümümüzde tanı almış ve seçilmiş 200 adet (derece 1 ve derece 2 meningiom) olguda immün kontrol noktalarında bulunan PD-1 ve PD-L1 moleküllerinin meningiomlardaki ekspresyonlarını, bu antikörlerin meningiomlardaki varlığını, klinikopatolojik veriler ve mikrosatellit instabilite ile ilişkisini araştırmayı amaçlamaktayız.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meninks Anatomisi, Histolojisi ve Embriyolojisi

2.1.1. Meninks Anatomisi

Santral sinir sistemi dışta kranial kemikler ve kolumna vertebralis, içte meninks tabakası tarafından çevrenir. Meninks; dıştan içe dura mater, araknoid mater ve pia mater tabakalarından oluşmaktadır. Dura mater pakimeninks olarak adlandırılır ve en dıştaki kalın tabakadır. İçteki araknoid ve pia mater tabakaları ise leptomeninks oluşturur (9).

Dura mater kranial ve spinal olmak üzere iki bölümden oluşur. Dış kısım periosteumdur, iç kısım ise araknoidin takviye edici bir zarıdır. Kranial dura doğrudan kalvarianın iç yüzeyine yapışık olmasına rağmen, spinal dura epidural yağ dokusu ile vertebradan ayrılır (10). Kranial dura eksternal ve internal lamina olmak üzere iki tabakadan meydana gelir. Spinal bölümde lamina interna kaudale kadar uzanırken, lamina eksterna vertebral periostiumu oluşturur. Kranial bölümde internal ve eksternal tabakalar birbirlerinden ayrılır ve beyin venöz sinüslerini oluşturur. Lamina interna falks serebri, falks serebelli, tentorium serebelli ve diyafragma sella olarak adlandırılan katlantılar yaparak kraniyal kavitede beynin stabilizasyonuna yardımcı olur. Dura mater spinal kanalda sakral 2. vertebradan itibaren ligamentum coccygeum adını alır ve koksikse kadar uzanır. Dura mater ile periost arasına epidural aralık denir ve yağ dokusu, gevşek bağ dokusu ve plexus venozus vertebralis içerir (11).

Araknoid tabaka dura mater ile pia mater arasında bulunan, ince, damardan yoksun membrandır. Dura mater ile birlikte 2. sakral vertebra seviyesinde sonlanırlar ve bu iki tabaka arasında “subdural aralık (spatium subdurale)” denilen seröz sıvı ile dolu dar bir boşluk bulunmaktadır. Araknoid tabaka ile pia mater arasında ise beyin-omurilik sıvısının dolaştığı “subaraknoid aralık (spatium subarachnoidea)” adı verilen bir boşluk vardır. Arachnoidea mater, sinus sagittalis superior’a yakın alanlarda dura mater lamina interna’sını delerek “granulationes arachnoidea” adlı uzantılar oluşturur. Bu uzantılar, çok sayıda “villus (arachnoid villi)” sahiptir ve

beyin omurilik sıvısının subaraknoid aralıktan venöz sisteme geçişini tek yönlü olarak sağlar (12).

Pia mater beynin tüm yüzey ve kıvrımlarını örten en iç tabakadaki zar yapısıdır. Lamina interna ve lamina eksterna olmak üzere iki tabakadan oluşur. Lamina interna beyin- omurilik sıvısından beslenen avasküler bir tabaka olup beyin ve medulla spinalisi sulkusların en derinine inecek şekilde sıkıca sarar. Lamina eksterna ise trabeküla araknoidea'ların yapısına katılan ve lig. denticulatum'ları oluşturan tabakadır. Lig. denticulatumlar dura mater iç yüzüne ve araknoid tabakaya tutunarak medulla spinalisin spinal kanaldaki stabilizasyonunu sağlar (12).

2.1.2. Meninks Histolojisi

Meninksler dıştan içe dura mater, araknoidea mater ve pia mater olmak üzere 3 tabakadan oluşur. Dura mater periosteal ve meningeal olmak üzere iki tabaka içerir. Dıştaki periosteal tabaka osteoprogenitör hücreler, fibroblastlar ve kollajen lif demetlerinden meydana gelir. İçteki meningeal tabaka ise ince tabaka halinde kollajen lif demetleri ve küçük kan damarları içermektedir.

Araknoid tabaka iki tabakadan oluşan fibroblastlar, kollajen ve elastik lif demetleri içeren avasküler orta katmandır. Dura matere temas eden dış katman yüzeyi tek katlı yassı epitelle örtülü kan damarı içermeyen bağ dokusundan oluşur. Bazı alanlarda dura materi delip geçerek bu tabakadaki venöz sistemlerde kıvrımlar oluşturarak sonlanır. Arachnoid villus denilen bu yapıların görevi beyin omurilik sıvısını venöz sinüslerdeki kana geri çekmektir. Pia matere temas eden iç katman ise trabeküler sistem oluşturan, kollajen lifler ile birlikte araknoid hücreleri içeren gevşek, zarsı bir tabakadır. Araknoid trabeküller arasında beyin omurilik sıvısı dolaşmaktadır.

Pia mater kan damarlarından zengin, mast hücreleri, makrofaj ve lenfositleri de içeren gevşek bir bağ dokusudur. Beyin ve medulla spinalisi örterek burada bulunan kan damarları etrafındaki bağ doku ile devamlılık gösterir (13).

2.1.3. Meninks Embriyolojisi

Meninksler telensefalon, beyin sapı etrafındaki sefalik mezoderm ve spinal korddaki somatik mezodermden kaynaklanmaktadır. Embriyolojik olarak beyin ve spinal korddaki meninks oluşumu farklı alanlardan kaynaklanmaktadır. Ensefalik meninksler mezenşimden ve nöral krestten kaynaklanırken, spinal meninksler paraksiyal mezenşimden köken alır. Beyin meninks oluşumu postovulatuvar 24-33. günler arasında, spinal meninks ise 26-37. günler arasında gerçekleşir. Postovulatuvar 32. günde beyinde subaraknoid aralık oluşurken spinal kordda bu aralık 49. günde meydana gelir (10).

2.2. Meningiomların Tanımı ve Tarihçesi

Meningiomlar meninkslerin araknoid “kep” hücrelerinden köken alan, yavaş büyüyen tümörlerdir. Santral sinir sisteminin en sık görülen glial olmayan tümörleri olup, tüm intrakraniyel tümörlerin %16-20’sini oluşturmaktadır (14). Genelde benign nitelikte olmasına rağmen yaptığı kitle etkisi nedeniyle fokal nörolojik defisitler, nöbetler ve düşük yaşam kalitesi gibi morbidite ile ilişkilidir (1).

Meningiomlara dair en eski yazılı kayıt Basel Üniversitesi’nden Felix Plater’in otopsi yaptığı 1600’lü yıllara aittir. Dura mater mantarı, sarkom, karsinom, mezotelyoma, endotelyoma, meningoekzotelyoma ve araknoidal/meningeal fibroblastom gibi terimler kullanılsa da ‘Meningiom’terimi ilk olarak 1922’de Amerikalı bilim adamı Harvey Cushing (1869–1939) tarafından, beyin ve omurilik boyunca meydana gelen, ancak çeşitli ortak noktaları olan bir grup tümörü tanımlamak için kullanılmıştır. Charles Oberling morfolojik olarak alt tiplere ayırmış ve yıllar içinde başka araştırmacılar da farklı alt tip tanımlayarak çeşitli sınıflandırmalar oluşturmuştur (10).

2.3. Meningiomların Epidemiyolojisi, Etyolojisi ve Genetiği

2.3.1. Meningiomların Epidemiyolojisi

Meningiomlar tüm primer santral sinir sistemi tümörlerinin yaklaşık %36,6'sını, malign olmayan santral sinir sistemi tümörlerinin ise yaklaşık %53,2'sini oluşturur. Amerika Birleşik Devletleri Beyin Tümörü Kayıt Merkezi (CTRBUS) verilerine göre; 2010-2014 yılları arasında meningiom insidansı 100.000 kişide 8,53; 2015-2019 yılları arasında ise 100.000 kişide 9,51 olarak saptanmıştır (3). Yıllar içindeki artışın nedeni net olarak belirlenemese de daha iyi görüntüleme olanaklarıyla beraber insidental saptanan tanı artışları ve artan tanı teyidi doğruluğunun payı olduğu düşünülmektedir (1). %80.6'sı serebral meninkslerde, %4.2'si spinal meninkslerde yerleşim gösterirken yaklaşık %14.5'inde spesifik bir bölge yerleşimi görülmemiştir. CTRBUS verilerine göre meningiomların %81.1'i derece 1 (tipik), %16.9'u derece 2 (atipik) ve %1.7'si derece 3'tür (anaplastik) (15).

Meningiomlarda medyan yaş 65 olup insidansı yaşla beraber artmaktadır. Erişkin popülasyonda, kadın-erkek oranı 3:1; spinal lezyonlarda ise 9:1'e yükselen kadın baskınlığı mevcuttur (16). 0-19 yaş aralığında kadın ve erkeklerde meningiom insidansı benzerdir. Çocuklarda daha nadir görülmesine karşın nüks riski yüksek, agresif gidişli alt tipler daha sık görülmektedir. Siyah ırkta beyaz ırka oranla meningiom insidansı anlamlı olarak yüksek izlenmiştir. Otopside serilerinde vakaların %2-3'ünde insidental saptanmıştır (17).

2.3.2. Meningiomların Etyolojisi

Günümüzde bilinen en önemli çevresel risk faktörü iyonize radyasyondur. İyonize radyasyon maruziyeti olan hastalarda meningiom saptanma oranı iyonize radyasyon maruziyeti olmayan hastalara göre yaklaşık 6 -10 kat daha fazladır. Hiroşima ve Nagazaki atom bombasından kurtulanlarda meningiom insidansı artmıştır ve merkezden uzaktaki hastalarda meningiom gelişme riski azalmıştır. Tinea capitis hastalarına uygulanan düşük doz X ışını uygulaması ve malignitelere uygulanan terapötik radyasyon uygulamaları sonrası meningiom geliştiği

gösterilmiştir. İyonize radyasyon maruziyeti sonrası gelişen meningiomlar sıklıkla yüksek dereceli olup genç yaş grubunda görülür ve multifokaldır (17).

Meningiom gelişimine yatkınlık oluşturduğu bilinen kalıtsal genetik sendromlar az ve nadirdir. Meningiomlar, 22q12’de yer alan Nörofibromatozis Tip 2 (NF2) genindeki germline mutasyonlarının neden olduğu nadir bir otozomal dominant bozukluk olan NF2’li hastalarda gözlenir. NF2 zemininde meningiomlar daha erken yaşta gelişir, multipldir ve daha agresif gidişli seyreder (18).

Meningiomlar progesteron (PR) pozitifliği gösterebilen tümörlerdir. Hem erkek hem kadınlarda PR pozitifliği görülebilmektedir. Progesteronun meningiomların etyolojisindeki yeri ile ilgili pek çok çalışma yapılmasına rağmen hala net olarak aydınlatılabilmiş değildir. Yapılan çalışmalarda meningiomların histopatolojik bulguları, biyolojik davranışları ve PR ekspresyonu, kadın hastaların endojen (gebelik, menapoz, menarş yaşı) ve ekzojen hormon maruziyetine in-vitro fertilizasyon ve oral kontraseptif kullanımı) bağlı durumları ile ilişkili olmadığı saptanmıştır. Ancak bazı vakalarda gebelik ilişkili hormon düzeyi değişimlerinde tümör çapında artış tespit edilmiştir (18, 19).

Cep telefonu kullanımı son yıllarda yaygınlaşmış olup, cep telefonlarının oluşturduğu radyofrekans- elektromanyetik alanın beyin tümörleri gelişimi üzerine olan etkileri son yıllarda pek çok araştırmaya konu olmuştur. Dünya çapında yapılan birçok çalışmada cep telefonu kullanımı ve meningiom riski arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmaların çoğunda hasta takip süresi nispeten kısadır ve cep telefonuna maruz kalma süresi çalışmalar arasında farklılık göstermektedir, bu nedenle cep telefonu maruziyetine ilişkin uzun vadeli daha çok çalışma ile sağlıklı sonuçlar elde edilebilir (18).

Yapılan çalışmalarda obezitenin meningiom gelişim riskini minimal düzeyde artırdığı, fiziksel aktivitenin ise hafif düzeyde azalttığı saptanmıştır. Sigara kullanımı ve kafa travması öyküsü ile meningiom gelişim riski arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (20, 21).

2.3.3. Meningiomların Genetiği

NF2 geninin yer aldığı kromozom 22q kaybı en yaygın kromozom anomalisidir ve meningiomların %80'e varan kısmında bulunur. Bu anormalliğin sıklığı tümör derecesi ile artış göstermekte, benign, atipik ve anaplastik meningiomlarda sırasıyla %50, %75 ve %85 oranında görülmektedir (17).

Atipik ve anaplastik meningiomlar sıklıkla 1p, 6q, 10, 14q, 18q kromozom kayıpları ve 1q, 9q, 12q, 15q, 17q, 20q kromozom eklenmesi (gain) mevcuttur. Agresif davranış arttıkça genomik bozukluklar da artmaktadır. 1p ve 14q kaybının kombinasyonu, DSÖ derecesi için bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmekte olup erken nüks ve tümör progresyonu ile ilişkilidir. Kromozom 9p kaybı sıklıkla anaplastik meningiomlarda bulunur, nadiren iyi huylu veya atipik meningiomlarda görülür, bu da kısa sağkalımı ve kötü prognozu öngörmektedir (17, 22).

NF2 genindeki mutasyonlar, nörofibromatozis tip 2 (NF2) ile ilişkili meningiomların çoğunda ve sporadik meningiomlarda %60 oranında görülmektedir. Bu mutasyonlar; insersiyon, delesyon veya nonsense mutasyonlar şeklinde olup belirgin olarak merlin (schwannomin) proteinini etkilemektedir (22). NF-2 ilişkili meningiomlar, sporadik meningiomlara göre daha agresif seyirli, multipldir ve yaşamın erken dönemlerinde ortaya çıkmaktadır. NF2 mutasyonları transisyonel, fibroblastik ve meningotelyal alt tiplerde sıklıkla görülmekle beraber, sekretuar, mikrokistik, rabdoid ve metaplastik alt tiplerde nadirdir. Atipik ve anaplastik meningiomlarda, vakaların yaklaşık %70'inde NF2 mutasyonları meydana gelir.

Sporadik meningiomların yaklaşık %40'ı NF2 mutasyonlarından yoksundur ve diğer genetik anormallikler tarafından yönlendirilmektedir. Bunlar başlıca TRAF7, KLF4, AKT1, POLR2A, TERT, SMO, PIK3CA, CDKN2A, CDKN2B olmak üzere bir dizi mutasyonlardır. Bu mutasyonlar sıklıkla derece I tümörlerde tanımlanır ve büyük ölçüde kromozomal amplifikasyonlar veya delesyonlar olmaksızın genomik olarak stabildir (17).

2.4. Meningiomların Lokalizasyonu, Kliniği ve Radyolojisi

2.4.1. Meningiomların Lokalizasyonu

Meningiomların büyük bir kısmı intrakraniyal, intraspinal ve orbital yerleşimlidirler. İntrakraniyal bölgede sıklıkla serebral konveksiteler, parasagittal alanlar, olfaktör oluk, sfenoid kanatlar, para/suprasellar bölgeler, optik sinir kılıfı, tentoryum ve posterior fossada yerleşim gösterirler. Spinal meningiomların çoğu torasik bölgede intradural ekstrapedüller yerleşimlidir. Atipik ve anaplastik meningiomlar ise sıklıkla falks ve lateral konveksiteleri tercih ederler (22).

Meningiomlar akustik schwannomdan sonra serebellopontin açıda görülen ikinci en sık kitle lezyonudur. Daha az sıklıkta optik sinir kılıfı (%0,4-1,3), koroid pleksus (%0,5-3) özellikle de lateral ventrikül trigonu ve sella tursikada yerleşir. Çok nadiren yaklaşık %1 vakada dura dışından gelişebilir

İntraventriküler, posterior fossa ve spinal epidural yerleşimler çocuk yaşlarda daha siktir.

Nadir olarak ektopik, intraosseöz ve ekstrakranial dokularda orbita, orta kulak, nazal ve paranasal sinüsler, parotis glandı, boyun, saçlı deri, mediasten ve akciğerde meningiomlar bildirilmiştir (14).

2.4.2. Meningiomların Kliniği

Meningiomlar tümörün lokalizasyonu, büyüklüğü ve büyüme hızına bağlı olarak çeşitli semptomlarla karşımıza gelir. Çevre dokuya bası ve kafa içi basınç artışına bağlı gelişen nonspesifik semptomlar, bulantı-kusma, kraniyal sinir defisiti ve papil ödeme sebep olabilir. Baş ağrısı, nöbet, kişilik değişiklikleri, duyuşsal kayıplar ve üriner inkontinans görülebilir. Hızlı büyüyen yüksek dereceli meningiomlarda konfüzyon, letarji gibi bilinç durum değişiklikleri, şift ve herniasyon izlenebilir.

Parasagittal ve falks yerleşimli meningiomlar skalpte anormal venöz genişlemelere, kitleyi besleyen süperfisiyal temporal arterde debi artımına ve kemikte hiperostosis yol açabilirler. Sıklıkla kontralateral alt extremiteden başlayan

Jaksonian epilepsiler ile progresif olarak ilerleyen hemiparezi görülür. Suprasellar meningiomlar sadece minör hormonal anormallikler ile ortaya çıkabilir. Lateral sfenoid kanat meningiomları genellikle ağrısız, unilateral ekzoftalmi ile kendini gösterir, bunu tek taraflı görme kaybı izler. Petroklival meningiomlar ataksi ve trigeminal sinir hasarı ile, temporal lob meningiomları sıklıkla nöbetlerle, serebellopontin köşe yerleşimli meningiomlar ise duyma kaybı ile karşımıza çıkar. Torasik omurgada sık karşılaşılan spinal meningiomlar ise radiküler ağrı ve yavaş ilerleyen spastik parezi ile kendini gösterir (17)

2.4.3. Meningiomların Radyolojisi

Kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntülemeleri (MRG) teşhis ve tedavilerin planlamasında çok büyük öneme sahiptirler. Radyolojik olarak en iyi kontrast madde uygulaması ile görülürler. BT ve T1 ağırlıklı MRG genelde gri cevher ile izointensit, çevre dokulardan ayrımı zor olabilmektedir. Kontrast madde yardımıyla lezyonlar parlak olarak belirginleşir (22).

MRG teşhis ve cerrahi plan aşamasında en değerli tanı yöntemidir. MRG’de serebral korteks ile karşılaştırıldığında meningiomlar T1 ağırlıklı sekansta hipo-izointens, T2 ağırlıklı sekansta izo-hiperintens özelliktedir. Homojen kontrast tutulumu gösteren düzgün sınırlı tümörlerdir. Heterojen görünüm, intratümöral kistlerin, kanamanın veya nekrozun varlığından kaynaklanabilir, tümörün daha agresif davranışı ile ilişkili olabilir.

Tipik olarak ‘dural kuyruk’ lezyondan uzağa doğru kontrastlanan kalınlaşmış durayı ifade eder, bu bulgu menenjiomlarda sık görülmekle birlikte spesifik bir bulgu değildir (13, 17).

Menenjiomların değerlendirilmesinde MRG tercih edilen görüntüleme yöntemi olsa da kontrastlı BT’de hızlı görüntüleme yöntemi olması, MRG’nin kontrendike olduğu durumlarda oldukça yaygın kullanılmaktadır. BT’de genellikle beyin parankimine göre izodensit ancak bazen hiperdens veya hafif hipodens olabilir. Ekstraaksiyel niteliği gereği beyin parankimi ile arasında keskin sınır ve beyin omurilik sıvısı (BOS) yarığı izlenir. Kontrast sonrası homojen kontrastlanma gösterir. Ancak kalsifikasyon, nekroz gibi durumlarda heterojen izlenebilir. Komşu

kemikte hiperostozis olması büyük oranda benign menenjiomu akla getirir ve bu lezyonlar en iyi BT ile gösterilir. Özellikle atipik ve anaplastik menenjiomlarda osseöz destrüksiyonun tespitinde, benign meningiomlarda komşu kemikteki hiperostozisin saptanmasında, tümördeki psammomatöz kalsifikasyonun gösterilmesinde daha duyarlıdır (13, 17, 22, 23).

Ayrıca meningiom hücrelerinde somatostatin reseptörü 2'nin (SSTR2) yüksek ekspresyonu ile, 68Ga-DOTATOC ve 68Ga-DOTATATE gibi galyum işaretli SSTR ligandlarını kullanan pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntülemesi bir tanı aracı olarak ve sağlıklı dokuyu meningiomlardan ayırmaya yardımcı olmak için kullanılabilir. Bu sayede tümör hacmi ve tümör sınırları ile ilgili edinilen bilgiler tedavi planı açısından yönlendirici olabilir (17).

Özellikle sekretuar menenjiom vakalarında peritümöral ödem gözlenir. Buradaki ödemin tümör lokalizasyonu, boyutu, histopatolojik tipi, vaskülaritesi, tümörün sekretuar olması, venöz yapıların basıya uğraması gibi birçok faktörün etkili olduğu bilinmektedir. Peritümöral ödem varlığı, meningiomlarda mortaliteyi ve morbiditeyi artırır (23).

2.5. Meningiomların Makroskopisi, Histopatolojisi ve Derecelendirmesi

2.5.1. Meningiomların Makroskopisi

Meningiomlar duraya geniş bir tabanla tutunan, genelde düzgün sınırlı, kesit yüzü gri-beyaz renkli, lastik kıvamlı, bazen lobüle konturlu ve yuvarlak görünümde, krem renkli, solid lezyonlardır. Dura ya da dural sinüsleri sıklıkla invaze ederler. Nadir olarak kafatasını invaze ederek kemik dokuda hiperosteoze neden olabilir, deriyi ve orbitayı infiltre edebilirler. Beyin parankiminde infiltrasyondan ziyade çevre parankimde itici tarzda etki gösterirler. Genelde nodüler kitleler şeklinde büyüme paterni gösterirler. Sfenoid kanat komşuluğunda yerleşim gösteren meningiomlar daha yassı, plak görünümündedir ve “plak meningiom” olarak da adlandırılırlar. Bazı meningiomlar psammom cismi içermesine bağlı olarak kumlu bir görünümde olabilir, nadiren kistik görünümde karşımıza gelebilirler. Kemik oluşumu ise oldukça nadirdir. Benign meningiomlara kıyasla atipik ve anaplastik

meningiomlar makroskopik olarak daha büyük çapa sahiptir ve nekroz içerebilirler (9, 22).

2.5.2. Meningiomların Histopatolojisi ve Derecelendirilmesi

Meningiomların histopatolojik özellikleri tümör biyolojik davranışının önemli bir göstergesi olup tedavi ve prognoz açısından fikir sağlamaktadır. DSÖ SSS Tümörleri 2016 sınıflama kriterlerine göre histopatolojik olarak derece 1, derece 2 ve derece 3 olarak sınıflandırılmışlardır. Bu sınıflama temel olarak nüks oranı, hastalıksız sağkalım süresi, genel sağkalım süresi ve biyolojik davranış göz önüne alınarak oluşturulmuştur (24). Meningiom alt tiplendirmesi ve DSÖ SSS Tümörleri 2016 derecelendirilmesi esas olarak histolojik kriterlere dayalı kalsa da DSÖ SSS Tümörleri 2021 5. revizyonu derecelendirme konusunda birkaç istisnai durum dışında genel olarak aynı kalmış olup bu klasifikasyonun moleküler biyobelirteçlerle desteklenmesini önermektedir (25), (Şekil 1).

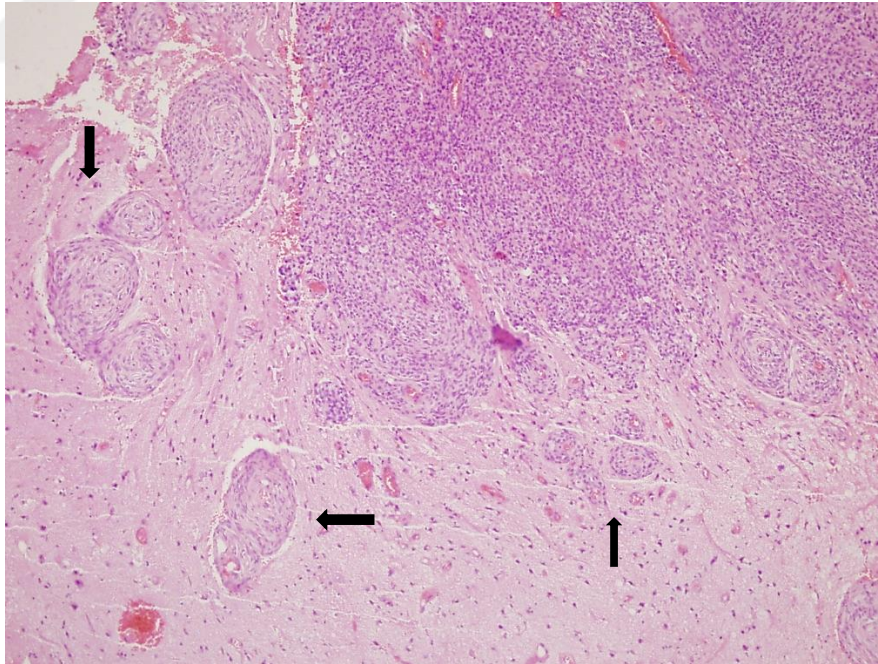
DSÖ derece 2 meningeom tanısı için gerekli kriterler:
• 4 - 19 mitotik figür/10 BBA veya • Beyin invazyonu veya • Kordoid veya şeffaf hücreli histomorfoloji veya • Aşağıda sıralanmış histolojik özelliklerden en az 3'ü: -Artmış selülarite -Artmış nükleus/sitoplazma oranı ve küçük hücre değişikliği -Büyük ve belirgin nükleol (Makronükleol) -Patern kaybı -Spontan nekroz odağı
DSÖ derece 3 (Anaplastik) meningeom tanısı için gerekli kriterler:
• 20 veya daha fazla mitotik figür/10 BBA veya • Belirgin anaplazi (karsinom, sarkom, melanom benzeri) veya • TERT Promotor mutasyonu veya • CDKN2A ve/veya CDKN2B homozigot delesyonu

Şekil 1. Dünya Sağlık Örgütü 2021 Meningiom sınıflandırılması ve derecelendirilmesi

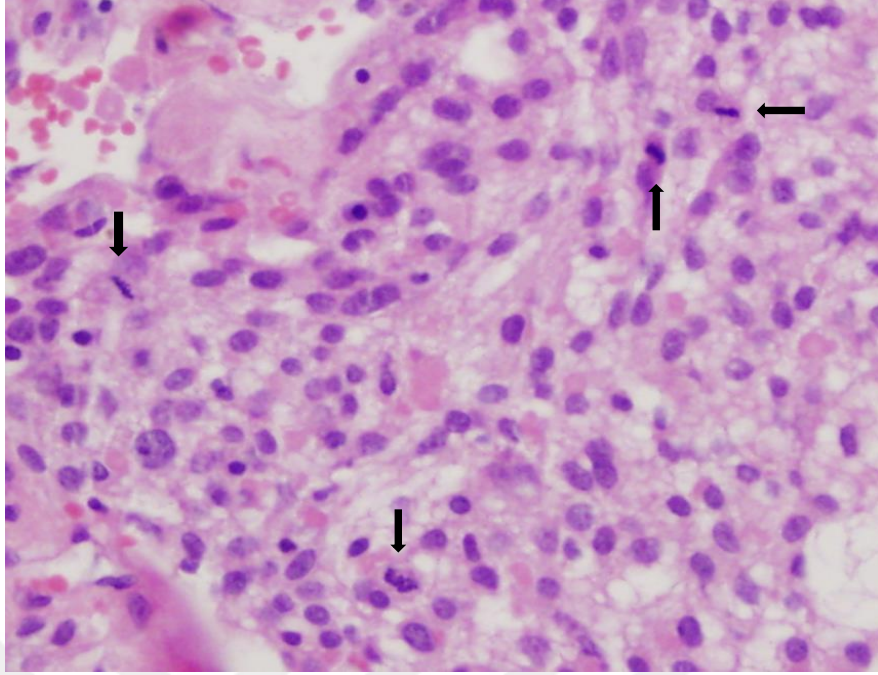
Yeni DSÖ sınıflandırma sistemi meningiomların geniş morfolojik spektrumunu meningotelyal, fibröz, transisyonel, psammomatöz, anjiomatöz, mikrokistik, sekretuar, metaplastik, lenfoplazmositten zengin tip, kordoid, berrak

hücreli, papiller, rabdoid, atipik ve anaplastik (malign) olmak üzere 15 alt tip içinde toplamıştır. Çoğu alt tip yavaş büyüyen, iyi klinik prognoza sahip derece 1 tümörlere karşılık gelir. Derece 2 ve 3 tümörler daha yüksek nüks riskine sahip ve agresif özellikli tümörler olup belirlenen kriterlere göre sınıflandırılırlar.

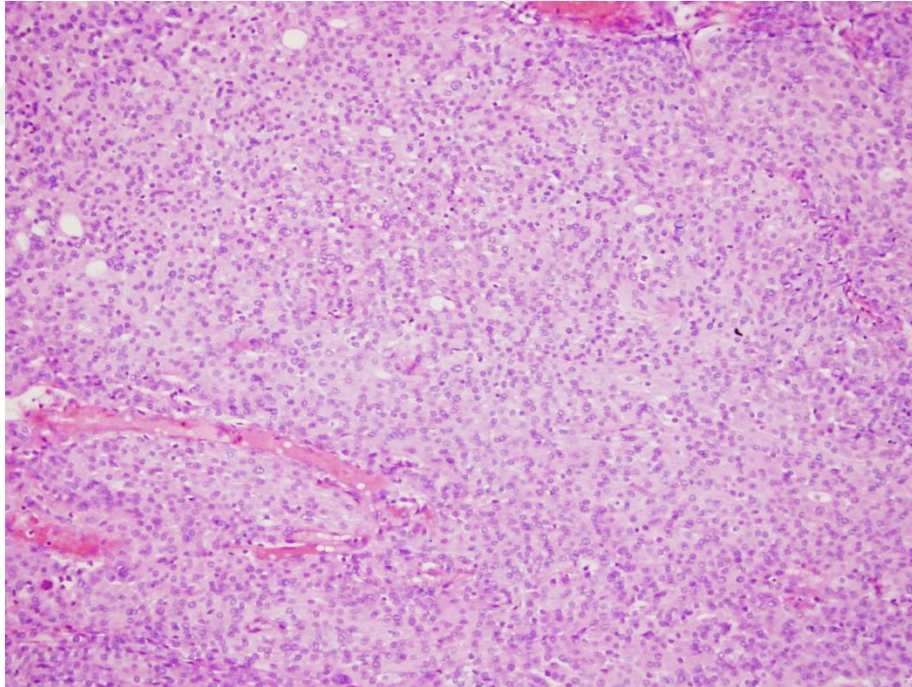
Derecelendirmede kullanılan histopatolojik kriterler beyin invazyonu, 10 büyük büyütme alanındaki mitoz sayısı, selülaritenin artışı, patern kaybı, nükleol belirginliği, küçük hücre değişikliği ve nekrozdur. Beyin invazyonu veya 10 büyük büyütme alanındaki mitoz sayısının 4-19 arasında olması atipik meningiom tanısı için tek başına yeterli kriterlerdir. Mitoz sayısı atipik statüsü için gerekenden az olduğunda artmış agresifliği gösteren 5 histolojik kriter vardır. Bunlar selülarite artışı, patern kaybı, nükleol belirginliği, küçük hücre değişikliği ve nekrozdur, bu kriterlerin en az üçünün bir arada bulunması atipik meningiom tanısı için yeterlidir. Bu kriterlerden bağımsız sadece morfolojik özellikler baz alınarak ‘berrak hücreli ve kordoid meningiomlar’ derece 2 olarak sınıflandırılmaktadır. Anaplastik meningiom için ise 10 büyük büyütme alanındaki mitoz sayısının 20 ve üzerinde olması gerekir.



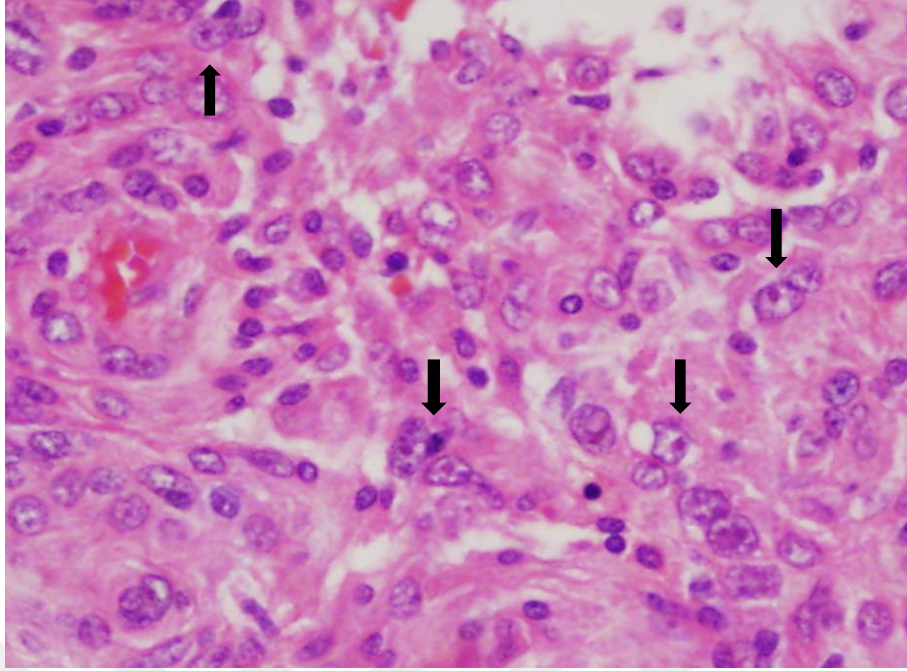
Resim 1. Derece 2 meningiom vakasında beyin invazyonu alanları (ok), Hematoksilen & Eozin x 200



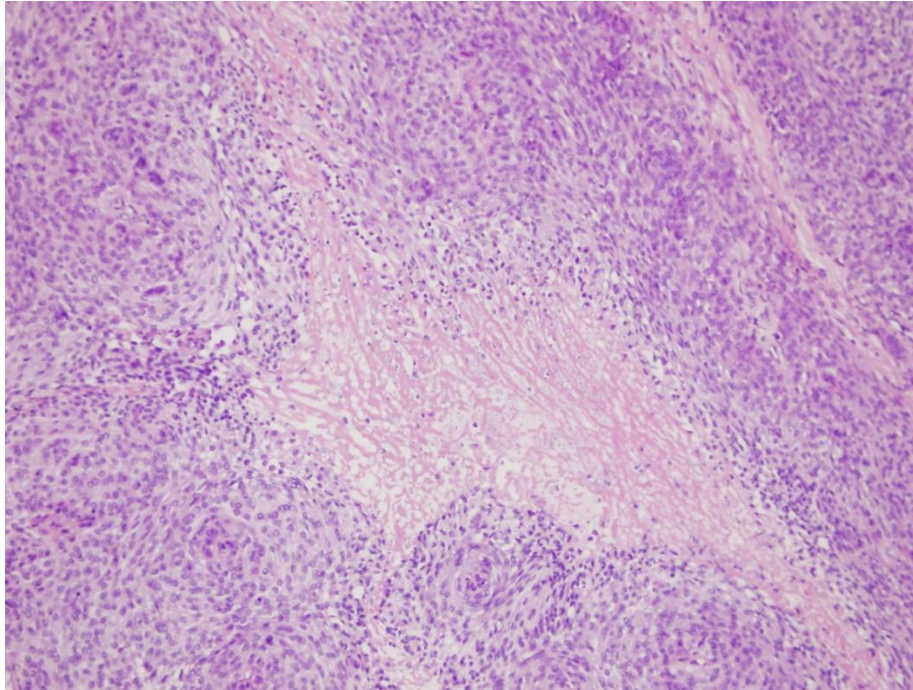
Resim 2. Derece 2 meningioma vakasında mitoz figürleri (ok), Hematoksilen & Eozin x 400



Resim 3. Derece 2 meningioma vakasında solid alanlar ile karakterize patern kaybı, Hematoksilen & Eozin x 100



Resim 4. Derece 2 meningioma vakasında makronükleol içeren iri, düzensiz konturlu çekirdeklere sahip hücreler (ok), Hematoksilen & Eozin x 400



Resim 5. Derece 2 meningioma vakasında spontan nekroz alanı, Hematoksilen & Eozin x 200

Ayrıca TERT promotör mutasyonları ve/ veya homozigot CDKN2A/2B delesyonlarından herhangi biriyle karşılaşıldığında histopatolojik kriterler tam olarak

karşılanmasa da bu lezyonlar derece 3 olarak kabul edilmektedir. Yeni sınıflamada papiller ve rabdoid meningiomlar morfolojik özelliklerinden dolayı direkt derece 3 meningiomlar olarak kabul edilmemekte, DSÖ kriterlerine göre derecelendirilmesi önerilmektedir. DSÖ klavuzunda Ki-67 proliferasyon indeksinin genel olarak derece artışı ile artan karakterde ve artmış nüks riski ile ilişkili olmakla birlikte, bağımsız olarak dereceyi belirleyen bir parametre olmadığını vurgulamaktadır (22,25).

2.6. Histolojik Alt Tipler

2.6.1. Meningotelyal Meningiom

Meningotelyal meningiom sık görülen alt tiplerden biridir. Bu patern soluk, ince granüler kromatinli, düzgün konturlu, oval nükleuslu, eozinofilik stoplazmalı, poligonal şekilli monomorfik hücrelerden oluşmaktadır. İnce kollajen septaların sınırladığı sinsityal küçük tabakalar ve lobüller şeklinde düzenlenirler. Nükleuslarda sitoplazmik invajinasyona bağlı olarak nükleer psödoinklüzionlar görülebilir. Bu inklüzionlar glikojen birikimine bağlı şeffaflaşabilir. Nükleer çentik izlenebilir. Girdaplar (whorl) ve psammom cisimleri sık izlenen bulgular değildir (10,22).

2.6.2. Fibröz (Fibroblastik) Meningiom

Fibröz meningiomlar sık görülen alt tiplerden biridir. Kollajenden zengin stroma içerisinde birbirine paralel demetlerden storiform yapılara değişkenlik gösteren iğsi şekilli tümöral hücrelerden oluşur. Girdap yapısı ve psammom cisimleri nadirdir. Çekirdekleri genelde ince-uzundur. Benzer morfolojik özellikleri nedeniyle soliter fibröz tümör ve serebellopontin köşede yer alan schwannom gibi antitelerle karıştırılabilir (9, 22).

2.6.3. Transizyonel Meningiom

Meningotelyal ve fibröz tipler arasında geçiş paterni olup meningiomların büyük kısmını oluşturlar. Girdap yapıları ve psammom cisimleri sık görülür. Daha çok konveksitelerde yerleşim gösterirler (22).

2.6.4. Psammomatöz Meningiom

Genelde orta-yaşlı kadın popülasyonda daha sık görülür. Torakal bölge yerleşimlidirler. Yoğun psammom cisim baskınlığı vardır. İğsi ve epiteloid görünümde meningotelyal hücreler psammom cisimlerine eşlik ederler. Psammom cisimlerinin yoğun olduğu vakalarda aralara sıkışmış az sayıdaki meningotelyal hücreleri seçmek zor olabilir. Bazen psammom gövdeleri birleşerek geniş kalsifiye kitleler oluşturabilir, nadir kemik oluşumları görülebilir. Psammomlar konsantrik kollajen fibriler yapı üzerine kalsiyum apatit kristalleri çökmesi sonucu oluşur. Biyolojik olarak yavaş seyirli tümörlerdir (22).

2.6.5. Anjiomatöz Meningiom

Anjiomatöz meningiom damar yapılarının çok yaygın olduğu ve zeminde baskın vaskülaritenin izlendiği meningiom alt tipidir. Değişik çap ve kalınlıkta damar yapıları izlenebilir. Damarlarda kalınlaşma ve hyalinizasyon sık izlenen bulgulardır. Belirgin dejeneratif atipi yaygın saptanmasına rağmen klinik ve histolojik olarak iyi huylu tümörlerdir. Tümör hücreleri morfolojik olarak klasik meningotelyal hücrelere benzemezler ve sitolojik özellikleri açısından mikrokistik meningiom ile benzerlik gösterirler. Ayırıcı tanıda hemanjioblastom ve vasküler malformasyonlar yer almaktadır (9, 22).

2.6.6. Mikrokistik Meningiom

Mikrokistik meningiomer nadir görülen iyi prognozlu alt tiplerdendir. Gevşek stroma içerisinde mikrokistik yapılanma gösteren meningotelyal hücrelerden

oluşan örümcek ağı görünümüyle karakterizedir. Bazen büyük makrokistik yapılar da görülebilir. Hücreler yıldızsı, iğsi şekilde olabildiği gibi, şeffaf nitelikte ve vakuoler sitoplazmalı da olabilir. Şeffaf-vakuolize hücreler genelde PAS (Periyodik Asit – Schiff) ve Oil-Red-O histokimyasal boyaları ile pozitif reaksiyon gösterir. Bu durum sitoplazmik glikojen ve yağ birikiminin bir göstergesidir. Dejeneratif nükleer atipi sıklıkla izlenir. Klasik meningotelyal ve fibröz alanlar eşlik edebilir. Bu tümörlerde damar yapıları çoğunlukla sklerotiktir. Radyolojik görüntülemelerde çoğu zaman belirgin peritümöral ödem dikkati çekmektedir (9, 22).

2.6.7. Sekretuar Meningiom

Sekretuar meningiomlar intraselüler lümen yapıları içerisinde psödopsammom cismi olarak adlandırılan koyu eozinofilik hyalen inklüzyon yapıları içeren alt tiplerdir. Bu inklüzyon yapıları histokimyasal PAS boyası ve immunohistokimyasal CEA (Karsinoembriyonik antijen) boyası ile pozitif reaksiyon gösterir. Ayrıca immünglobulinler ve alfa-1-antitripsin dahil olmak üzere çeşitli proteinlere karşı immünreaktivite gösterebilirler. Inklüzyonları çevreleyen tümör hücrelerinde de CEA ve sitokeratin pozitifliği izlenir. Belirgin mast hücre infiltrasyonu ve peritümöral ödem görülebilir (10,22).

2.6.8. Lenfoplazmositten Zengin Meningiom

Tümör içerisinde yoğun lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonu içeren nadir görülen bir histolojik varyanttır. Yoğun kronik inflamasyon nedeniyle bazı vakalarda arka planda mevcut olan meningotelyal hücreler gözden kaçabilir. Prognozu iyi seyirlidir.

Hiperglobulinemi, hipergamaglobulinemi, hipokrom mikrositer anemi gibi bazı hematolojik anormalliklerle birliktelik gösterebilir (22).

2.6.9. Metaplastik Meningiom

Fokal veya yaygın metaplastik alanlar içeren nadir görülen bir varyanttır. Literatürde tanımlanan osseöz, kartilaginöz, lipomatöz, miksoid, ksantomatöz metaplazi alanları içeren bu mezenkimal farklanma tekli veya kombinasyonlar halinde görülebilir , baskın mezenkimal bileşenlerine göre adlandırılır (22).

2.6.10. Berrak Hücreli Meningiom

Tüm meningiomların %0,2'sini oluşturan, nadir görülen, ağırlıklı olarak çocuklarda ve genç yetişkinlerde saptanan bir histolojik alt tiptir. Berrak hücreli meningiomlar glikojenden zengin şeffaf nitelikte sitoplazmaya sahip, yuvarlak-poligonal hücrelerin patensiz tabakalarından oluşan, stromada belirgin perivasküler ve interstisyel kollajen birikimi gösterebilen meningiom çeşididir. Sitoplazmik içeriğinde bulunan glikojen sebebiyle histokimyasal olarak PAS pozitif reaksiyon gösterirler. Girdap yapıları ve psammom cismi nadirdir. En sık serebellopontin köşede ve spinal kanalda (daha çok kauda ekuinada) izlenir. Daha agresif davranış göstermesi, serebrospinal yayılım görülebilmesi ve sık rekürrens nedeniyle DSÖ SSS tümörleri sınıflamasında derece 2 olarak sınıflandırılmıştır (9, 22).

2.6.11. Kordoid Meningiom

Tüm meningiomların %0,5-1'ini oluşturan nadir görülen bir meningiom alt tipidir. Genelde supratentoriyal yerleşimlidir. Histolojik olarak kordomayı anımsatır tarzda miksoid matriks içinde eozinofilik, bir kısmı vakuolize sitoplazmalı, iğsi veya poligonal şekilli hücrelerin oluşturduğu ince trabeküler diziler ve kordonlar dikkat çekicidir. Saf kordoid morfoloji nadirdir, genellikle meningotelyal hücrelerin oluşturduğu klasik girdap yapıları da eşlik eder. Lenfoplazmositik iltihabi hücre infiltrasyonu olabilir, hatta germinal merkezleri belirgin folliküller görülebilir. Castleman hastalığı gibi hematolojik durumlar ile birliktelik gösterebilir. Ayırıcı tanıda kordoma, miksoid kondrosarkom, düşük dereceli kondrosarkom, enkondrom, metastatik müsinöz karsinom, metastatik renal hücreli karsinom, miksopapiller

ependimom, kordoid gliom ve meningiomin diğerk alt tipleri yer almaktadır. Subtotal rezeksiyon sonrasında yüksek yinleme eğilimi ve agresiv davranışı nedeniyle derece 2 tümörler arasında yer almaktadır (22, 26).

2.6.12. Papiller Meningiom

Daha çok çocuklarda ve genç yetişkinlerde görülen, agresif seyirli, nadir bir alt tiptir. Tümör ağırlıklı olarak psödopapiller yapılar oluşturur. Psödopapiller yapılar ince cidarlı kan damarlarına tutunmuş psödorozet benzeri diskoheziv neoplastik meningotelyal hücrelerden oluşur. Çoğu zaman perivasküler alanda nükleus içermeyen bir zon izlenir. Bazı meningiomlarda papiller ve rabdoid sitolojik özellikler bir arada görülebilir.

Papiller meningiom tanısı için gerekli papiller komponent oranı ile ilgili DSÖ SSS tümörleri 2021 sınıflamasında bir sınır değerk belirtilmemiştir. Ancak literatürdeki yayınlarda tümörde %50'den fazla papiller paternin eşlik etmesi nöropatologlar arasında kabul görülen yaygın bir uygulamadır.

Papiller meningiolar genellikle peritümöral ödem, kemik dokuda hiperosteozis ve litik lezyonlar ile ilişkilidir, kistik oluşumlar içerebilir. Beyin invazyonu, rekürrens ve metastaz sık gözlenir. Literatürde yapılan çalışmalarda vakaların %75'inde beyin invazyonu, %55'inde nüks ve %20'sinde metastaz saptanmıştır. Metastazın en sık görüldüğü organ akciğerlerdir (22, 27, 28).

2.6.13. Rabdoid Meningiom

Rabdoid meningiolar belirgin nükleollü, eksantrik yerleşimli nükleusa sahip, paranükleer globüler inklüzyon içeren, eozinofilik sitoplazmalı rabdoid hücrelerden oluşan, nadir görülen, agresif seyirli bir neoplazmdır. Tabakalar halinde, gelişigüzel dizilim gösterirler. Girdapları oluşturan intermedier filamentler vimentin ve bazen sitokeratin eksprese ederler. Yüksek mitotik aktivite, nekroz, anaplazi gibi malign histolojik özellikler gösterirler (10, 22).

Papiller meningiomlarda olduğu gibi rabdoid morfoloji, tümörün % 50'sinden fazlasında görülmelidir. Tümör fokal rabdoid morfoloji içeriyor ise; baskın olan

morfolojiye göre tanı verilmeli, ancak rabdoid morfoloji varlığı belirtilerek, klinisyene tümörün agresif davranış gösterebileceği ve yakın takipte kalınması hakkında açıklama yapılmalıdır (27, 29).

2.6.14. Atipik Meningioma

Atipik meningiomların histopatolojik tanısı için beyin invazyonu veya 10 BBA'da (Büyük büyütme alanında) 4 ve üzerinde mitoz veya 5 minör kriterden en az 3'ünün bir arada bulunması gerekmektedir. 5 minör kriter ise patern kaybı, küçük hücre değişikliği, nükleol belirginliği, nekroz ve selülarite artışıdır (22, 30).

Mitoz kriteri için en yüksek mitotik alanda 40'luk objektifte (0,16 mm²) 10 büyük büyütme alanındaki toplam mitoz sayısı değerlendirilir.

Meningiomlarda beyin invazyonu; tümör hücrelerinin beyin parankimini, arada leptomeningeal tabaka olmadan; düzensiz, dil benzeri uzanımlar ile infiltrasyon etmesidir. İnvazyon bölgesinde beyin parankiminde gliosis gibi reaktif değişiklikler görülebilir. Bazen invazyon belirgin olmayabilir, ancak GFAP (Glial Fibriller Asidik Protein) immünohistokimya boyası ile tümör alanı içerisinde sıkışmış nöral doku adacıkları vurgulanmalıdır. Neoplastik hücrelerinin perivasküler Virchow-Robin boşlukları boyunca yayılması beyin invazyonu olarak değerlendirilmemelidir. Bu tür perivasküler yayılım ve hyalinizasyon çocuklarda görülür. Histolojik olarak benign, atipik ve anaplastik meningiomların hepsinde beyin invazyonu görülebilir. İnvazyon varlığı nüks ile ilişkilidir (22, 24, 31).

Nükleol belirginliği ile ilgili DSÖ SSS tümörleri 2021 sınıflamasında bir değerlendirme yöntemi belirtilmemiştir. Bu durum gözlemciler arası korelasyonu azaltmaktadır. Bununla birlikte nükleol belirginliği literatürdeki çoğu yayında 10'luk objektifte değerlendirilmiştir.

Selülarite artışı konusunda DSÖ SSS tümörleri 2021 sınıflamasında herhangi bir kriter bulunmamakla birlikte, literatürdeki bazı çalışmalarda selülarite artışı "1 BBA'da 53'ün üzerinde meningotelyal hücre olması" olarak tanımlanmıştır.

Tabakalanma veya patern kaybı (paternless) izlenen alanlarda meningiomlardaki tipik girdap yapıları ve fasiküler yapılanma ortadan kalkar.

Tabakalanma gösteren alanlar meningotelyal meningiomda izlenen sinsityal hücre grupları ile karıştırılmamalıdır.

Tümör hücrelerinin nükleus/ sitoplazma oranının arttığı alanlar küçük hücre değişikliği olarak tanımlanır. Daha koyu, bazofilik bir görünüme sahiptirler (30,32).

Nekroz, odaklar halinde veya spontan nekroz şeklinde tanımlanır. Meningiomlarda nekroz farklı nedenlerle oluşabilir. Tümör içerisinde gelişen spontan nekroz yanısıra preoperatif embolizasyona ve radyoterapiye bağlı olarak da nekroz gelişebilir. Bu durumda hasta öyküsü dikkatle sorgulanmalıdır, çünkü nekrozun atipi kriteri olarak değerlendirilmesi için spontan nekroz olması gerekmektedir (30, 33).

Nüks ve progresyon riski ile istatistiksel olarak en yakın ilişkiye sahip minör kriter nekrozdur. Yapılan çalışmalarda, beyin invazyonu ve artmış mitotik aktivite ile nüks riski arasında güçlü bir korelasyon olduğu gözlenmiştir (30).

2.6.15. Anaplastik Meningiom

Tüm meningiomların yaklaşık %1-3'ünü oluştururlar. DSÖ SSS tümörleri 2021 sınıflamasına göre tanı kriterleri belirgin olarak artmış mitotik aktivite (10 BBA'da 20 üzeri mitoz) ve/veya karsinom, melanom veya sarkom benzeri belirgin malign sitolojik özelliklere sahip alanların bulunmasıdır. Ayrıca TERT promotör mutasyonları ve/veya homozigot CDKN2A/2B delesyonlarından herhangi biriyle karşılaşılması bu tanıyı destekler kriterlerdir. Ki-67 proliferasyon indeksi çoğunlukla %20'nin üzerindedir. Bazı vakalarda diffüz anaplazi izlenebilir (22).

2.6.16. Diğer Morfolojik Varyantlar

Nadiren literatürde tanımlanmış onkositik, müsinöz, sklerozan, GFAP eksprese eden, rozet formasyonu gösteren, granüloflamentöz inklüzyona sahip, girdapsı-sklerozan özellikler içeren meningiom olguları da mevcuttur (22).

2.7. Meningiom Tanısında Yardımcı Teknikler

İmmünohistokimya: Meningiom tanısı için çoğunlukla H&E boyalı kesitlerden yapılan morfolojik değerlendirme yeterli olmaktadır. Ancak immünohistokimyasal çalışmalar bazı olgularda gerekli olabilmektedir. Spesifik olmamakla birlikte “vimentin” ile pozitif işaretlenirler. “Epithelial Membrane Antigen (EMA)” ile immünoreaktivite göstermeleri meningiomların karakteristik özelliğidir ve olguların çoğu bu özelliği gösterirler. Atipik ve anaplastik meningiomlarda EMA pozitiflik oranı azalabilmektedir. S100 pozitifliği özellikle fibröz meningiomlarda saptanabilmektedir.

Yapılan çalışmalarda meningiomlar için SSTR2A (Somatostatin reseptör 2A)’nın sensitivite ve spesifitesinin oldukça yüksek olduğu gösterilmiş olup, EMA ve PR negatif meningiomlarda bile SSTR2A pozitifliği görülebildiği belirtilmiştir. SSTR2A immünohistokimyasal olarak sitoplazmik ve membranöz boyanma paterni gösterir (22, 34). Sekretuar meningiomlar kuvvetli CEA pozitifliği gösterirken vimentin ile genelde boyanmazlar. Ayrıca serum CEA seviyesi de yüksektir (7, 29).

Meningiomların %88’i progesteron reseptörü, %40’ı östrojen reseptörü ve %39’u androjen reseptörü eksprese etmektedir. Progesteron sıklıkla derece I meningiomlarda pozitif iken derece 2 ve derece 3 meningiomlarda daha az boyanma görülür. Androjen reseptörü net cinsiyet baskınlığı göstermezken benign meningiomlara ile göre atipik ve anaplastik meningiomlarda daha az eksprese edilirler (35).

Son zamanlarda özellikle soliter fibröz tümör, dural hemangioperistom ve vestibüler schwannom ayırıcı tanısında Claudin-1’in güvenle kullanılabileceğini öne süren yayınlar bulunmakta, yayınlardan birinde adı geçen tümörlerde Claudin-1 pozitifliği saptanmadığı oysa fibröz meningiomların %40’ında, meningotelyal meningiomların %70’inde ve atipik meningiomların %60’ında pozitif sonuç alındığı iletilmektedir (27).

Derece 3 meningiomlarda fokal olarak AE1/AE3 (Pan-sitokeratin kokteyli) ve CAM5.2 (Sitokeratin 7 ve 8’i içeren düşük molekül ağırlıklı sitokeratin) pozitifliği izlenebilmektedir. Sitokeratin (CK) 18 meningiomların çoğunda pozitifdir (25, 34).

Glial Fibriler Asidik Protein (GFAP), meningiomlarda beyin invazyonunu saptamak için yardımcıdır. Bazı meningiomlarda eksprese olabilir (10).

Ki-67 proliferasyon indeksi histopatolojik tanı ve derecelendirme kriteri olmasa da derece ile doğru orantılı bir artış gösterir. Özellikle %4'ün üzerinde olması nüks riski açısından uyarıcıdır. Son yayınlarda mitoz spesifik bir belirteç olan PHH3 (Anti-fosfohiston-H3) immünohistokimyasal olarak mitoz sayımında gözlemciler arası farkı azaltmak için önerilmektedir (22).

Elektron mikroskopi: Elektron mikroskopik incelemede meningiomlarda yoğun intermediate filamanlar, kompleks hücresel bağlantılar ve desmozomal hücreler arası bağlantılar tanısal özelliklerdendir. Işık mikroskopunda da görülen nükleer psödoinklüzyonlar sitoplazmik invajinasyonların sonucudur (22). Bunlar dışında meningiom alt tiplerine göre çeşitli özellikler de saptanmaktadır. Örneğin fibroblastik meningiomlarda hücreler birbirinden kollajen bantlarla ayrılırken sekretuar alt tipte mikrovillus ile döşeli bez benzeri boşluklarda psödopsammom cisimleri izlenmektedir. Mikrokistik meningiomda interselüler aralıkta örümcek benzeri sitoplazmik uzantılar, şeffaf hücreli meningiomda ise glikojenden zengin sitoplazma görülmektedir (10).

Sitoloji: Sitoloji preparatlarında; doku fragmanları, meningotelyal hücreler, girdaplar, psammom cisimleri ve nükleer psödoinklüzyonlar görülür. Kromatin patterni şeffaf izlenmekle birlikte; derece 1 meningiomlarda küçük, derece 2-3 meningiomlarda büyük nükleoller dikkat çeker. Bazı olgularda dejeneratif nükleer atipi gözlenebilir. Derece 2 meningiomlarda küçük hücre değişikliklerine rastlanabilir. Ayrıca derece 2-3 meningiomlarda atipik mitozlar saptanabilir (10).

2.8. Meningiomlarda Histopatolojik Ayırıcı Tanılar

Meningiomun en önemli ve başlıca histopatolojik ayırıcı tanıları soliter fibröz tümör, schwannom, düz kas tümörleri (leiomyom, leiomyosarkom), epitelioid hemanjiendoendotelyoma, sinovyal sarkom gibi mezenkimal tümörler, metastatik karsinom, intradural kordoma, leptomeningeal medulloblastom, gliosarkom, melanositik tümörler ve hemanjioblastomdur (37).

2.9. Meningiomlarda Prognoz ve Prediktif Faktörler

Meningiomlarda prognostik süreç nüks, progresyonsuz sağkalım ve genel sağ kalım oranı ile ilişkilidir. Bu parametrelerin en önemli belirleyicisi ise tümöral rezeksiyonun kapsamı ve histopatolojik derecedir (22).

2.9.1. Klinik Faktörler

Meningiomlarda prognoz rezeksiyonun genişliği, rezeksiyonun hayati yapılarla olan ilişkisi, yeterliliği ve cerrahi tecrübe gibi birçok klinik faktör ile ilişkilidir. Klinik olarak cerrahi rezeksiyonun genişliği ve yeterliliğinin değerlendirilmesinde “Simpson derecelendirme sistemi” kullanılır. Bu derecelendirme sistemine göre hastaların takip sürecindeki tahmini nüks oranları göz önüne alınarak klinik izlem planı oluşturulur (12, 36). Total rezeksiyon yapılan derece 2 meningiomların genel sağkalım ve nüksüz sağkalım süreleri subtotal rezeksiyon yapılan derece 2 meningiomlara göre daha uzundur. Derece 3 meningiomlarda ise total rezeksiyon sonrası 5 yıllık nüksüz sağkalım oranı yaklaşık %28 iken, subtotal rezeksiyon sonrası bu oran %0’a yakındır. Genç yaşta ve erkek cinsiyette; yüksek dereceli meningiomların görülmesi nedeniyle rekürrens sık gözlenmektedir (22).

2.9.2. Histopatoloji ve Derecelendirme

Prognozun belirlenmesinde en önemli faktörlerden biri histopatolojik derecedir. Malign histopatolojik özellikler daha kısa sağkalım ile ilişkilidir. Literatürde derece 2 meningiomların % 29-52’si ile derece 3 meningiomların % 50-94’ü nüks etmektedir (22). Bu nüksler, agresif terapötik çabalara rağmen 10 yıl içerisinde derece 2 vakalar için %53; derece 3 vakalar için %0 olan genel sağkalım oranları ile meningioma özgü mortaliteye dönüşmektedir (1). Anaplastik meningiomlarda rezeksiyonun kapsamı ve radyasyon tedavisinin etkinliğine bağlı ortalama sağkalım süresi 2 yıldan 5 yıla kadar değişmektedir. Ayrıca yüksek mitotik aktivite yüksek nüks oranı ve yüksek mortalite ile ilişkilendirilmektedir (22).

2.9.3. Meningiomlarda Genetik Profil

Son on yılda, meningiomlarla ilişkili genomik ve epigenomik verileri içeren moleküler tekniklerdeki gelişmeler, tümör davranışı ve prognozunu öngören genetik biyobelirteçleri belirlemek için kullanılmıştır. Sitogenetik instabilite ve genetik mutasyonların, tümör nüksü ve prognozu için en sık görülen moleküler değişikliklerden biri olduğu literatürdeki çoğu çalışmada vurgulanmakta, bu anomalilerin kümülatif birikimi artan tümör derecesi ve agresif davranış ile ilişkilendirilmektedir. Derece 2 ve 3 meningiomas, derece 1 meningioma kıyasla daha karmaşık bir sitogenetik profil sergilemektedir (17).

Meningiomlarda eskiye dayanan ilk genetik değişikliklerden biri kromozom 22 kaybı ve nörofibromatozis tip 2 hastalarında saptanan monozomi 22'dir. Daha sonra sporadik vakalarda ve nörofibromatozis tip 2 vakalarında nörofibromin 2 (merlin) proteinini kodlayan 22q12 kromozomundaki tümör suprese edici gende inaktive edici mutasyonlar tanımlanmıştır. Olguların yaklaşık %50'sinde saptanan ve meningiomlarda görülen en sık mutasyon olan NF2 mutasyonu tanımlanmıştır.

Son yıllarda yeni nesil sekanslama çalışmaları sonucu yeni birçok mutasyon saptanmıştır. Bu mutasyonlar başlıca TRAF7, KLF4K409Q, AKT1, SMO, PIK3CA, SMARCB1, CHEK2, SMARCE1, POLR2A, CDKN2A, CDKN2B ve TERT promoter mutasyonlarıdır. Vakaların yaklaşık %80'i bu genetik değişikliklerden en az birini içermektedir (39).

- **NF2 Mutasyonu**

NF2 mutasyonu sporadik meningiomasın yaklaşık %50'sinde izlenir NF2, Merlin proteinini (schwannomin) kodlayan kromozom 22q12 üzerinde bulunan bir tümör baskılayıcı gendir. Hücre motilitesi, membran proteinlerinin hücre iskeletine bağlanması, hücre çoğalmasının kontakt inhibisyonu, hücre sağkalımı, sinyal yolları ve tümör supresyonunda görevler üstlenen multifonksiyonel bir proteindir. NF2 genindeki biallel kayıp genin kodladığı merlin proteininin üretiminde kayba sebep olur. Bu kayıp hem düşük hem de yüksek gradlı meningiomasın oluşumunda erken safhada rol almaktadır (37, 38).

NF2 ekspresyonunda azalma, fibröz ve transizyonel meningiomasın %80'inde, meningotelyal meningiomasın %30'dan azında görülmektedir. Diğer alt

tiplerde nadir saptanmaktadır. Atipik meningiomların %75'inde ise NF2 gen alterasyonları (kayıp, kopya kazanımları,..) mevcuttur. Düşük dereceli tümörlerde NF2 mutasyonları lateral ve posterior kafa tabanında bulunurken, yüksek dereceli tümörler parasagittal, falks ve intraventriküler bölgelerde yer almaktadır (17).

Yapılan bazı çalışmalarda NF2 mutasyonu taşıyan meningiomların taşımayanlara göre daha yüksek nüks riskine ve daha kötü prognoza sahip olabileceği bildirilmiştir (41).

Meningiomların yaklaşık %9'u KLF4K409Q mutasyonu taşır ve bu vakaların büyük kısmını derece 1 meningiomlar oluşturmaktadır. Sekretuar meningiomlar için oldukça tipik bir mutasyondur. İyi prognoz ile ilişkilidir (15, 37).

- **TRAF7 Mutasyonu**

TRAF7 mutasyonu meningiomların yaklaşık %14,5-20'sinde görülür. Meningiomlar için oldukça spesifik olup iyi prognoz ile ilişkilidir. Sekretuar meningiomların neredeyse tamamında KLF4 ile TRAF7 mutasyonu birlikteliği göstermektedir. Ayrıca NF2 mutasyonu sekretuar meningiomlarda neredeyse hiç görülmez (15, 37).

- **AKT1 Mutasyonu**

AKT1 mutasyonu genellikle meningotelyal meningiomlarda görülmektedir. Nadiren yüksek dereceli meningiomlarda da saptanmıştır. NF2, KLF4 ve SMO mutasyonları ile bir arada bulunmaz. Fakat TRAF7 mutasyonu taşıyan meningiomların üçte birine AKT1 mutasyonu da mevcuttur. AKT1 mutasyonu PI3K/AKT/mTOR (Fosfatidilinozitol 3-kinaz/ AKT serin/treonin kinaz 1/ Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi) onkojenik sinyal yolağını aktive ederek etki gösterir. Çoğunlukla kafa tabanı yerleşimli meningiomlarda izlenir. Daha düşük nüks oranı ve daha iyi prognoz ile ilişkilidir (15, 37).

- **PIK3CA Mutasyonu**

PIK3CA, PI3K/AKT/mTOR sinyal yolağının bir üyesidir. PIK3CA mutasyonu meningiomların yaklaşık %4-7'sinde izlenir. Çoğunlukla TRAF7 mutasyonu ile birlikte. Bazı mutasyonları kötü prognoz ile ilişkili olsa da çoğunlukla meningotelyal ve fibröz meningiom gibi derece 1 meningiomlarda daha sık saptanır (42).

- **POLR2A Mutasyonu**

Meningiomların yaklaşık %6'sında görülmektedir. Mutasyonu taşıyan meningiomların çoğu meningotelyal morfolojide olup sıklıkla tuberkulum sella veya kafa tabanı yerleşimi gösterir. Genellikle derece 1 meningiomlarda saptanır ve düşük nüks oranı ile ilişkilidir (42).

- **SMO Mutasyonu**

NF2 mutasyonu içermeyen meningiomların yaklaşık %1-5'inde izlenir. TRAF7 mutasyonu ile genellikle birlikte bulunmaz. Bu mutasyona genelde derece 1 meningotelyal meningiomlarda rastlanır. Daha çok anteriomedial kafa tabanında yerleşim gösteren meningiomlarda görülme eğilimindedir. p.Leu412Phe nokta mutasyonu yüksek tümör volümü ve artmış nüks riski ile ilişkili saptanmıştır (42).

- **SMARCB1 ve SMARCE1 Mutasyonları**

Oldukça nadir görülen mutasyonlar olup, bazı alt segmentleri kötü prognoz ile ilişkilidir. İmmunohistokimyasal olarak SMARCE1 ekspresyon kaybının saptanması berrak hücreli meningiom tanısı için oldukça spesifiktir (42).

- **CHEK2 Mutasyonu**

22q12.1 kromozom lokusunda saptanan CHEK2 mutasyonu kromozomal instabilite ile ilişkili olup 22q12 kromozomundaki NF2 mutasyonu ile eş zamanlı olarak bulunabilir. Birarada görülmesi kötü prognoz ile ilişkilidir (42).

- **CDKN2A ve CDKN2B Mutasyonları**

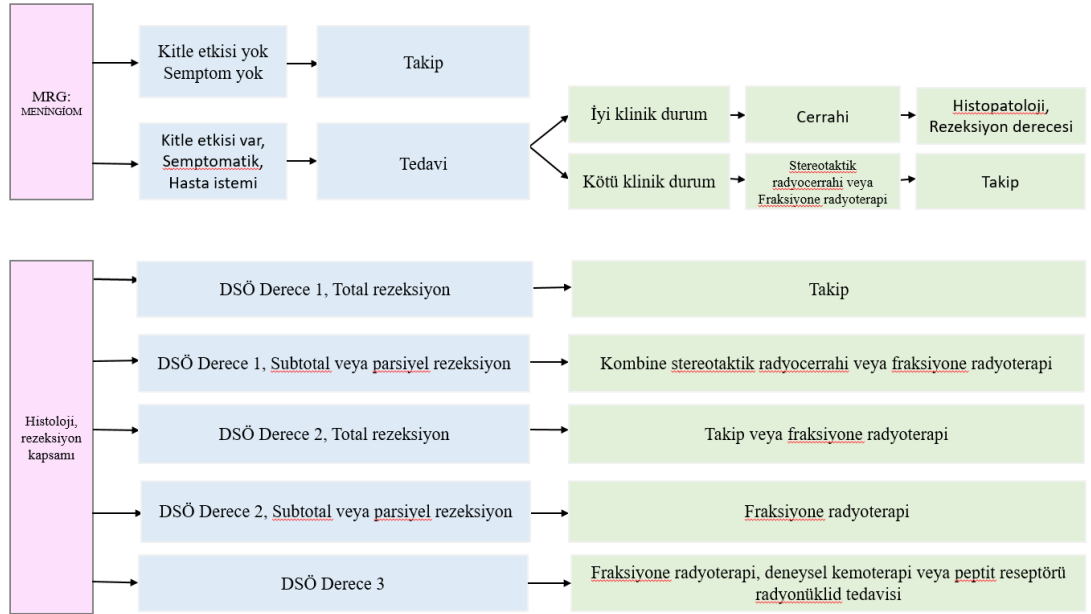
CDKN2A geni p16^{INK4a} (Siklin bağımlı kinaz inhibitör 2A) ve p14^{ARF} (ARF tümör supresör protein) tümör supresör proteinlerini kodlar. p14^{ARF} proteini G1 fazında hücre bölünmesini kontrol eder, p53 proteininin fonksiyonlarının devamlılığını sağlar. p16^{INK4a} proteini hücre siklusunun ilerlemesini ve hücre bölünmesini engelleyen CDK4 (Siklin bağımlı kinaz 4) ve CDK6 (Siklin bağımlı kinaz 6) proteinlerine bağlanır. CDKN2B geni CDK4 ve CDK6 proteinlerine bağlanarak hücre siklusunun ilerlemesini durduran p15^{INK4b} (Siklin bağımlı kinaz inhibitör 2B) proteinini kodlar. Meningiomlarda CDKN2A ve CDKN2B genlerindeki mutasyon veya delesyon çoğunlukla anaplastik histomorfoloji ve kötü prognoz ile ilişkilidir (42). Meningiomlarda 2021 DSÖ SSS sınıflamasında bu mutasyonların varlığı histomorfolojik parametrelerden bağımsız olarak derece 3 olarak tayin edilmektedir (22).

- **TERT Promoter Mutasyonu**

Meningiomlarda TERT promoter mutasyonu oldukça yeni tanımlanan, artmış nüks riski, yüksek histopatolojik derece, artmış progresyon riski ve kötü prognoz ile ilişkili olabileceği düşünülen moleküler değişikliklerden biridir. 2021 DSÖ SSS sınıflamasında bu mutasyonun varlığı histomorfolojik parametrelerden bağımsız olarak derece 3 olarak tayin edilmektedir (22).

2.10. Meningiomlarda Tedavi

Meningiomlarda mevcut tedavi seçenekleri gözlem- semptomatik tedavi, cerrahi, radyoterapi ve nadir de olsa sistemik kemoterapi olmak üzere kombinasyonlar şeklinde yaklaşımlardan oluşmaktadır. Etkin tedavi süreci hastanın mevcut klinik durumu, lezyonun yerleşim yeri ve hayati yapılarla olan ilişkisi, cerrahi teknik, tecrübe ve ulaşılabilirlik, lezyonun histopatolojik özellikleri, rekürrens ve progresyon durumu gözetilerek oluşturulmuş tedavi protokollerine göre yönetilir (Şekil 2), (1).



Şekil 2. Avrupa Nöro-onkoloji topluluğu meningiom takip ve tedavi algoritması (1)

2.10.1. Gözlem ve Semptomatik Tedavi

Meningiomlarda cerrahi her ne kadar öncelikli tedavi yöntemi olsa da ‘bekle ve gör’ yaklaşımı belirli hasta gruplarında uygulanabilmektedir. Bu hastalar insidental olarak tanı almış, tümör çapı 3 cm’den küçük, nörolojik semptomu olmayan, MRG’de düşük sinyal yoğunluğu ve BT’de kalsifikasyonların varlığı saptanan grubu içermektedir. Lezyonlar semptomatik hale gelinceye dek veya tümör boyut artışı semptomatik bulgular yaratıp cerrahi tedavi kararı alınıncaya kadar belirli aralıklarla MRG taramalarıyla takip altına alınmaktadır. Avrupa Nöro-Onkoloji Derneği (EANO), ilk tanı sonrası tümör davranış değişikliklerini değerlendirmek için 6 ay sonra kontrastlı MRG yapılmasını önermekte, hasta asemptomatik kalırsa ilk 5 yıl boyunca yılda bir kez, daha sonra 2 yılda bir kez şeklinde gözlem altında tutulması gerektiğini önermektedir (15, 36).

Meningiomlarda semptomatik tedavide peritümöral ödem ve bası etkisine bağlı gelişebilecek yan etkileri önlemek amacıyla intravenöz veya oral steroid tedavisi uygulanmaktadır. Bu tedavi cerrahi öncesi dönemde geçici olarak tercih edilmektedir. Antiepileptik tedavi epileptik semptomları olan hastalarda steroid tedavisine ek olarak cerrahi öncesi dönemde geçici olarak uygulanmaktadır. Çoğu hastada rezeksiyon sonrası epileptik semptomlar gerilemekte veya kaybolmaktadır; ancak bir kısım hastada epilepsi cerrahi sonrasında uzun dönem devam edebilmektedir (38).

2.10.2. Cerrahi Tedavi

Büyüyen ve semptomatik olan vakalarda cerrahi tedavi en yaygın kullanılan ve genelde ilk tercih edilen tedavi yöntemidir. Ancak tam rezeksiyon elde etme yeteneği; tümörün yerleşim yeri, çevredeki dural venöz sinüslerin, arterlerin, kraniyal sinirlerin ve beyin parankim invazyon durumuna göre değişkenlik göstermektedir. Nöroanatomik yerleşim cerrahi yaklaşımın belirlemesinde en önemli faktördür. Konveksite yerleşimli meningiomlara ulaşmak ve rezeksiyon nispeten daha kolaydır. Ancak konveksite yerleşimli meningiomlar tüm vakaların sadece altıda birinden ibarettir. Parasagittal yerleşimli meningiomlar yüzeysel yerleşimlidir; ancak sagittal

sinüsü de içerebildiği ya da invaze edebildiği için rezeksiyonları nispeten daha zordur. Bunun yanı sıra, bazı durumlarda hava embolisi riski, yüksek volümlü kanama veya akut postoperatif sinüs trombozu sebebiyle tümörün sinüs içerisindeki kısmı eksize edilemez (1).

Meningiomlarda sağ kalım süresini, prognozu ve nüks riskini belirleyen önemli faktörlerden biri cerrahi eksizyonun kapsamı ve yeterliliğidir. Cerrahi rezeksiyonun kapsamı intraoperatif süreçte makroskopik olarak veya postoperatif dönemde radyolojik görüntülemeler yardımıyla değerlendirilmektedir. Bu değerlendirmenin skorlanması için “Simpson derecelendirme sistemi” kullanılmaktadır. Simpson derecelendirme sistemi beş dereceden oluşur. Derece 1 tümörün ilişkili olduğu dura ve kemik yapıları ile birlikte total eksizyonunu, derece 2 dural koagülasyon ile birlikte tümörün total eksizyonunu, derece 3 dural eksizyon veya koagülasyon olmaksızın tümörün total eksizyonunu, derece 4 subtotal tümör rezeksiyonunu, derece 5 ise insizyonel biyopsileri tanımlamaktadır (12, 15, 41).

Literatürde total rezeke edilen (Simpson derece 1, 2 ve 3) vakalarda 5 yıllık nüks oranı derece 1 meningiomlarda %7-23, derece 2’de %50-55, derece 3’te ise %72-78 olarak bildirilmektedir (1).

Total rezeke edilen (Simpson derece 1, 2 veya 3) derece 1 meningiolar için radyolojik yöntemler ile takip önerilirken; kısmi rezeke edilmiş (Simpson derece 4 veya 5) derece 1 tümörler ile daha yüksek histolojik dereceli meningiomlarda (derece 2 veya 3), nüksü geciktirmek veya önlemek için adjuvan tedaviler önerilmektedir (12, 36). Simpson derecelendirme sistemine göre tümör rezeksiyon kapsamının değerlendirilmesi Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Simpson derecelendirme sistemine göre tümör rezeksiyon kapsamının değerlendirilmesi (1)

Simpson Rczeksiyon Derecesi	Açıklama
Derece 1	İlişkili olduğu dura ve kemik yapıları ile tümörün total eksizyonu
Derece 2	Dural koagülasyon ile birlikte tümörün total eksizyonu
Derece 3	Dural eksizyon veya koagülasyon olmaksızın tümörün total eksizyonu
Derece 4	Subtotal tümör rezeksiyonu
Derece 5	İnsizyonel biyopsi

2.10.3. Radyoterapi

Fraksiyone eksternal radyoterapi ve stereotaktik radyoterapi postoperatif adjuvan tedavide, nüks tedavisinde, komorbid faktörler ve lokalizasyon zorluğu sebebiyle cerrahi yapılamayan hastalarda ilk tercih olarak kullanılmaktadır (1).

Meningiomların tedavisinde cerrahi ilk tercih olsa da; tuberkulum sella, anterior klinoid, dorsum sella, kavernoöz sinüs, posterior klinoid ve üst petroklival bölge gibi kafa tabanı yerleşimli ve hayati nörovasküler yapılarla ilişkili olan meningiomlarda cerrahi olarak bölgeye ulaşımın zorluğu ve ciddi komplikasyon riski nedeniyle radyoterapi ilk tercih olarak kullanılabilir. Aynı zamanda cerrahi tedavi için genel durumu uygun olmayan hastalarda da radyoterapi ilk tedavi seçeneği olarak uygulanabilmektedir (38).

Adjuvan radyoterapinin asıl amacı ise nüks riskini ve progresyonu azaltmaktır. Özellikle derece 2 ve derece 3 tümörlerde total rezeksiyon sonrası bile ciddi bir nüks riski mevcuttur. Yapılan çalışmalarda derece 2 ve derece 3 meningiomlarda adjuvan oranının daha düşük olduğu izlenmiştir (1).

2.10.4. Sistemik Kemoterapi

Güncel tedavi protokolüne göre nüks vakalarında yeniden cerrahi rezeksiyon ve/veya radyoterapi uygulanır. Hastanın klinik durumu ve imkanlar nedeniyle cerrahi tedavi veya radyoterapinin uygun olmadığı durumlarda ikinci planda sistemik kemoterapi tercih edilebilmektedir. Sistemik kemoterapi ile ilgili literatürde az sayıda çalışma mevcuttur ve yeterli değildir (1).

Literatürde; somatostatin, büyüme hormonu, östrojen ve progesteron hormon reseptörlerinin meningiomlarda değişik oranlarda eksprese edilebildiği gösterilmiştir. Ancak hormon reseptörü agonist ve antagonistlerinin meningiom tedavisi üzerindeki etkileri ile ilgili yapılan klinik çalışmalar bu ajanların meningiom tedavisinde belirgin bir etki göstermediğini ortaya koymuştur (1).

Meningiomların sistemik tedavisinde kullanılan temel kemoterapötik ilaçlar hidroksiüre, hormonoterapi ajanları, IFN-alfa (İnterferon-alfa), somatostatin reseptör agonistleri ve VEGF (Vasküler endotelyal büyüme faktörü) antagonistleridir (38)

Meningiomlarda yapılan bazı klinik çalışmalarda, hidroksiüre tümörü stabilize edici bir aktivite gösterse de bu etki henüz net olarak doğrulanamamıştır. Bazı yazarlar bu etkinin ilaca direnç genlerinin ekspresyon düzeyi ile ilişkili olabileceğini savunmaktadır (38).

Literatürde, IFN-alfa'nın nüks meningiom vakalarında tümörün stabilize edilmesi ve küçültülmesinde faydalı olabildiği belirtilmiştir (38).

VEGF, neredeyse tüm meningiomlarda upregüle olur ve neovaskülarizasyon, tümör büyümesi ve ödem ile ilişkilidir. Meningiomlar üzerinde yapılan bazı çalışmalarda sunitinib ve bevacuzimab gibi VEGFR antagonistlerinin nüks, derece 2 ve derece 3 meningiomlarda progresyonsuz sağkalım süresini uzattığı gösterilmiştir (38).

Meningiominin moleküler özellikleri ile ilgili ve bu moleküler özelliklerle ilişkili potansiyel hedefe yönelik tedavi seçeneklerine yönelik çalışmalar hala devam etmektedir. NF2 mutasyonu bulunan meningiomlarda hedefe yönelik tedavi ajanı olarak vismodegibin etkinliğine yönelik klinik çalışma devam etmektedir (1).

Özetle, günümüzde meningiom tedavisinde etkili sistemik kemoterapi rejimleri mevcut değildir. Cerrahinin yetersiz kaldığı ve radyoterapinin kötü etkilerinden kaçınılmak istenilen ya da endikasyonun olmadığı durumlarda tümör derecesinden bağımsız olarak bütün meningiomlar için standart ve etkili bir medikal tedavi yoktur. Bu da hasta sağ kalımı açısından olumsuz sonuçlara yol açmaktadır. Bu durumlardan yola çıkılarak başka tümörlerde de kullanılan immünoterapi gibi yeni yöntemler meningiomların etkili ve hastaya özgü tedavisi için umut verici olabilir.

2.11. İmmünkontrol Noktası İnhibitörleri

Kanser ve immün sistem arasında dinamik bir etkileşim mevcuttur. Kanser gelişimi sırasında tümör mikroçevresi de buna göre şekillenir. Stromal hücreler, fibroblastlar, immün hücreler, perisitler, bazen adipositler tanımlanan tümöral mikroçevreyi oluştururlar. İmmün hücreler tümör mikroçevresinden aldıkları sinyaller nedeniyle işlevsiz hale gelmeleri sonucu tümör hücrelerini tanıyıp yok etme

yeteneğini kaybetmiş olur. Böylece tümöral hücreler kontrolsüzce çoğalmaya devam eder ve hastalığın progresyonuna sebep olur.

Kanser immünoterapisi, kanserle mücadele eden immün sistemi güçlendirmeyi amaçlayıp immün sistemin tümöral ve normal hücreler arasındaki biyokimyasal farklılıklarını tespit etme yeteneğine dayanır. İmmünoterapi; özgüllüğü, uzun süreli etkileri ve iyileşmeye olan katkıları sayesinde, kanser tedavisindeki yerini sağlamlaştırmaya devam etmektedir. Tümörler, ona karşı savaş açan immün sistemi inhibe etmek için bağışıklık kontrol noktaları olarak da bilinen inhibitör reseptörleri kullanır. Son yıllarda popüleritesi artan immün kontrol noktası inhibitörlerinden bazıları programlanmış ölüm ligandı 1 (PD-L1), sitotoksik T-lenfosit ile ilişkili protein 4 (CTLA-4), Galektin-3'tür (6).

Tümör mikroçevresinde bulunan T hücreleri, antijen sunan hücreler veya tümör hücresi üzerindeki majör doku uygunluk kompleksi (MHC) tarafından sunulan antijenleri algılar ve aktive olur. T hücre yanıtının tamamen aktive olması için ko-stimülatör sinyallere (T hücresi üzerindeki CD28 molekülünün antijen sunan hücreler veya hedef hücre üzerindeki B7.1 ve B7.2 molekülüne bağlanması) ihtiyacı vardır. CTLA-4 proteini aktive T hücresi yüzeyine taşınır, CD28 ile B7 bağlanma bölgesi için yarışır. Böylece immün cevabı kontrol eden bir inhibitör sinyal oluşmuş olur. Eğer CTLA-4'e bir antikor bağlanıp da, onun B7'ye bağlanmasını engellerse bu inhibitör etki ortadan kalkar ve immün sistem stimüle olur (44).

PD-L1; antijen sunan hücrelerde, lenfoid olmayan organlarda, ayrıca kalp, akciğer, plasenta ve karaciğer gibi hematopoetik olmayan hücrelerde temel olarak ifade edilen transmembran proteini (6). Tümör mikroçevresinde, T hücreleri tümör hücresi üzerinde MHC tarafından sunulan antijeni algılar. Ancak tümör hücresi burada PD-L1 proteinin ekspresyonunu artırarak, T hücresi üzerinde bulunan başka bir inhibitör molekül olan PD-1'e bağlanmasını sağlar. Bu bağlanmayla birlikte fren mekanizması devreye girerek immün yanıtı baskılamış olur. Eğer PD-L1 veya PD-1 bir antikor aracılığıyla bloke edilebilirse, tümör mikroçevresinde immün yanıtın oluşmasına izin verilmiş olur. PD-L1'i hücre yüzeylerinde yoğun bir şekilde barındıran tümörlerin, PD-L1 pozitif tümörler olarak adlandırılır, daha agresif yapıda olduğu, aynı zamanda immünoterapi ilaçlarının bu kanserlerde daha etkin olduğuna dair son yıllarda çok sayıda çalışma mevcuttur (44).

CTLA-4'ün aksine PD-1 naive T hücrelerinde eksprese edilmez. Çalışmalar özellikle T lenfositler üzerine yoğunlaşmış olsa da NK hücreler ve B lenfositlerde de PD-1 ekspresyonu olduğu, bu hücrelerin litik aktivitelerini kısıtladığı ile ilgili veriler vardır. Dolayısıyla PD-1 blokajı doku ve tümör mikroçevresinde efektör T lenfositlerin ve NK hücrelerinin aktivitesini artırır ve B lenfositlerden antikor salınımında artışa neden olur (45).

2.12. Mikrosatellit İnstabilite

Mikrosatellitler; insan genomu boyunca dağınık yerleşimli, 1-5 baz arasında, kısa ve çiftler halinde tekrar eden DNA dizileridir. DNA replikasyonu sırasında mikrosatellit allellerinin insersiyon veya delesyon ile uzunluğu değişebilmektedir. Hatalı dizilimler normal şartlarda DNA Yanlış Eşleşme Tamir Onarım Genleri (MMR) tarafından düzeltilmektedir. Mikrosatellit instabilite (MSI); mutasyonların oluşmasını engelleyerek genomun stabil kalmasını sağlayan MLH-1, MSH-2, MSH-6, PMS-2 gibi DNA tamir genlerindeki mutasyonların sonucu olarak ortaya çıkar. Tümör dokusu ve normal dokuda mikrosatellit instabilitenin değerlendirilmesi için 4 farklı immünohistokimyasal belirteci içeren bir panel kullanılmaktadır. Sınıflandırma immünohistokimyasal olarak aşağıdaki şekilde yapılır (46):

- Mikrosatellit İnstabilite Riski Düşük (MSI-L): İnstabil belirteç saptanmaması
- Mikrosatellit İnstabilite Riski Yüksek (MSI-H): İncelenen belirteçlerin en az 1 tanesinde instabilite saptanması

Mikrosatellit instabilite varlığı, herediter Lynch sendromuna sahip hastalarda meydana gelen tümör vakalarının % 90'ında ve sporadik kolorektal kanserlerin %10 ila % 15'inde görülmektedir (47). Meningiomlarda ise yalnızca bir kısım alt grupta mikrosatellit instabilite sergilediği gösterilmiştir. Ancak mikrosatellit instabilitenin meningiomlarda bulunma sıklığı hala tartışmalıdır (48).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Olgu Seçimi

Yeterli klinik bilgiye sahip 2007-2020 yılları arasında tanı almış ve seçilmiş 100 adet derece 1 ve 100 adet derece 2 olmak üzere toplam 200 adet meningiom olgusu çalışma kapsamına alındı. Arşiv taraması sonuçlarına göre elde edilen meningiom olgularının yaş, cinsiyet, sağkalım gibi demografik bilgiler ile tümör lokalizasyonu, yaşam süreleri, nüks varlığı durumu hastane veri sistemi bilgi işlem kayıtlarından tespit edilerek kaydedilmiştir. Olgulara ait Hematoksilen&Eozin boyalı preparatlar histopatolojik parametrelerin durumu için tekrar değerlendirildi ve immünohistokimyasal inceleme için tümörü temsil eden uygun bloklar seçildi. Konsültasyon vakaları çalışma dışı bırakıldı.

3.2. İmmünohistokimyasal İnceleme ve Değerlendirme

Antikor testi miktarını ve kullanılacak yardımcı malzeme miktarını azaltmak ve daha çok vakaya antikor uygulamak için olguların uygun bloklarından doku microarray yöntemiyle birden fazla doku içeren bloklar hazırlandı. Bu amaçla olguların parafin blokları arşivden çıkartılıp, deri punch biyopsi aparatı yardımıyla ile her bloktan 3-4 mm çaplı dokular çıkarılarak, her birinde 9 vakanın tümörlü dokusu olacak şekilde yeni bloklar elde edildi.

Hazırlanan bloklara ait kesitlere yapılan immünohistokimyasal çalışmalar Ventana BenchMark ULTRA otomatik boyama cihazında (Ventana Medical Systems, Inc.) gerçekleştirildi. Bunun için doku bloklarından 4 mikrometre kalınlığındaki kesitler, polilizin ile kaplanmış lama alınarak, deparafinize edildikten sonra immünohistokimyasal boyama basamaklarına geçildi.

İmmünohistokimyasal incelemede hazır dilüe edilmiş PD-L1 (Ventana SP263 klonu), PD-1 (Cell Marque NAT105 klonu), MLH-1(Ventana M1 klonu), MSH-2 (Cell Marque G219-1129 klonu), MSH-6 (Ventana spq3 klonu), PMS-2 (Cell Marque A16-4) antikorları otomatik sistemde çalışıldı. İmmünohistokimyasal

antikorlarla boyalı kesitler, ışık mikroskopunda (Nikon Eclipse E200) değerlendirildi.

İmmünohistokimyasal incelemede PD-L1 antikorunun meningeal hücrelerde sitoplazmik-membranöz boyanması değerlendirildi. PD-L1 için tümör hücrelerindeki boyanma paterni ve yüzdesi Fehrenbacher ve arkadaşlarının önerdiği şekilde yapılmıştır (İmmünohistokimyasal boyanma $<1\%$ = skor 0; $\geq 1\%$ ve $< 5\%$ = skor 1; $\geq 5\%$ ve $< 50\%$ = skor 2; $\geq 50\%$ = skor 3) (49). Ayrıca PD-L1 antikorunun tümör mikroçevresinde saptanan immün hücrelerindeki durumu da değerlendirildi. Eksternal kontrol olarak plasenta dokusu kullanıldı. PD-1 antikoru ise boyanan immün hücreler sayılarak ve en az 1 hücre boyanması anlamlı kabul edilerek 2 ayrı kategori elde edildi.

MLH-1, MSH-2, MSH-6, PMS-2 antikorları çalışılırken eksternal kontrol dokusu olarak kolon mukozası kullanılmış olup vakalarda nükleer ekspresyon değerlendirildi. İnternal kontrol olarak neoplazm içindeki immün hücreler kullanıldı. İnternal kontrol saptanamayan vakalar çalışma dışı bırakıldı.

Elde edilen veriler klinikopatolojik parametrelerle kıyaslanarak istatistiksel analizler yardımıyla yorumlandı.

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizlerde SPSS (Statistical Package for the Social Science) 24.0 kullanılmıştır. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama (mean), standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleri verilmiştir.

Normal dağılımı test etmek için Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uymayan ölçümsel değişkenlerin analizinde karşılaştırılan grup sayısı iki ise Mann Whitney U Testi, üç ve daha fazla olanlarda ise Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uyan ölçümsel değişkenlerin analizinde üç ve daha fazla gruplarda ANOVA kullanılmıştır. Kategorik verilerin analizinde Pearson ki-kare ve Fisher's Exact Testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uymayan sayısal değişkenler arasında korelasyon olup olmadığını değerlendirmek için Spearman korelasyon analizi yapılmıştır. Sağkalıma etki eden

risk faktörlerine ise tek değişkenli Cox Regresyon analizi ile bakıldı. Tüm istatistik analizlerinde önemlilik değeri $p<0,05$ olarak alınmıştır.

- **Finansal Destek ve Etik Kurul Kararı**

Çalışmaya başlanmadan önce Karadeniz Teknik Üniversitesi Etik Kurulundan (Etik kurul onay kodu: 2023/4) ve arşiv preparatlarını kullanmak için hastane başhekimliğinden onay ve gerekli izinler alınmıştır. Proje çalışma masrafları ‘Etik kurul 2020/279 ‘protokol nolu ‘1002-Hızlı Destek Programı kapsamında 220S403’ nolu Tübitak projesinden karşılanmıştır.



4. BULGULAR

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı'nda 2007-2021 yılları arasında tanı almış ve seçilmiş 100 adet derece 1 meningiom ve 100 adet derece 2 meningiom olmak üzere toplam 200 adet meningiom vakası çalışmamıza dahil edilmiştir.

4.1. Genel Bulgular

Vakaların % 69'u kadın (n= 138), % 31'i erkekti (n=62) (Şekil 2). Vakaların yaş aralığı 25-81 olup, ortalama yaş 56,12'dir (Tablo 2).

Tablo 2. Olguların yaş ve cinsiyet dağılımı

Değişkenler		
Yaş	Ort.±ss	56,12±12,46
	Ortanca (Min-Maks)	56,00 (25,00-81,00)
Cinsiyet, n(%)	Kadın	138 (69,0)
	Erkek	62 (31,0)
Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum		

Olgulardaki meningiomların 169 adedi (% 84,5) supratentorial yerleşimli, 8 adedi (%4) infratentorial yerleşimli, 23 adedi (% 11,5) ise spinal kord yerleşimlidir (Tablo 3).

Tablo 3. Olguların tümör lokalizasyonuna göre dağılımı

Değişken		
Tümör Lokalizasyonu, n (%)	Supratentorial	169 (84,5)
	İnatentorial	8 (4,0)
	Spinal Kord	23 (11,5)
Toplam		200 (100,0)

Hastaların tümör lokalizasyonuna göre dağılımına Tablo 4'te yer verilmiş olup meningiom vakaları en sık konveksite yerleşimli saptanmıştır.

Tablo 4. Olguların tümör lokalizasyonuna göre dağılımı

Değişken		
Tümör Lokalizasyonu, n (%)	Falks Serebri	3 (1,5)
	Konveksite	150 (75,0)
	Olfaktör Oluk	5 (2,5)
	Parasagital	4 (2,0)
	Posterior Fossa	8 (4,0)
	Parasellar Bölge	2 (1,0)
	Sfenoid Kanat	5 (2,5)
	Spinal Kord	23 (11,5)
Toplam		200 (100,0)

Yaklaşık 15 yıldır takip edilen vakaların 16'sında (%8) nüks görülürken, 184'ünde (%92) nüks saptanmamıştır.

Vakaların yalnızca morfolojik alt tiplerine göre dağılımı Tablo 5'te verilmiş olup en sık görülen morfolojik patern %39,5 oranında meningotelyal meningiom morfolojisindedir.

Tablo 5. Olguların morfolojik alt tiplerine göre dağılımı

Değişken		
Histolojik Alt Tip, n(%)	Angiomatöz	13 (6,5)
	Berrak Hücreli	1 (0,5)
	Fibroplastik	46 (23,0)
	Kordoid	1 (0,5)
	Meningotelyal	79 (39,5)
	Mikrokistik	4 (2,0)
	Psammomatöz	15 (7,5)
	Transisyonel	31 (15,5)
	Metaplastik	3 (1,5)
	Sekretuar	7 (3,5)
Toplam		200 (100,0)

Olguların 100 tanesi (%50) derece 1, 100 tanesi (%50) derece 2'dir. Hiperselülarite varlığı 21 hastada (%10,5) saptanmış olup hücre sayısı 1 büyük büyütme alanında (BBA) en geniş çap boyunca ortalama $36,32 \pm 9,75$ 'tir. Patern kaybı 21 hastada (%10,5), makronükleol varlığı 3 hastada (%1,5), küçük hücre değişikliği

32 hastada (%16), spontan nekroz 24 hastada (%12), beyin invazyonu ise 21 hastada (%10,5) görülmüştür (Tablo 6).

Tablo 6. Histopatolojik özellikler

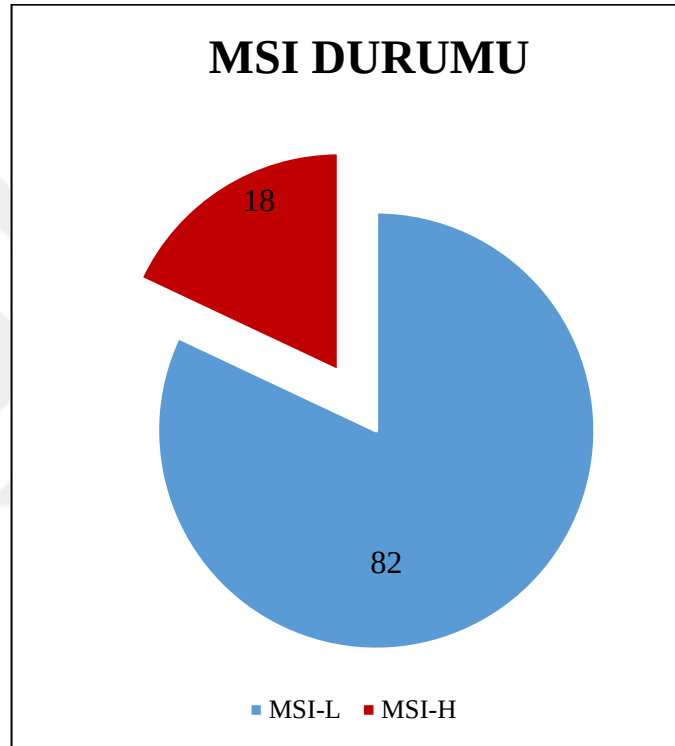
Değişken	n	%
Derece (n:200)		
1	100	50
2	100	50
Hiperselülarite (n:200)		
Var	21	10,5
Yok	179	89,5
Patern Kaybı (n:200)		
Var	21	10,5
Yok	179	89,5
Makronükleol (n:200)		
Var	3	1,5
Yok	197	98,5
Küçük Hücreli Değişiklik (n:200)		
Var	32	16
Yok	168	84
Nekroz (n:200)		
Var	24	12
Yok	176	88
Beyin İnvazyonu (n:200)		
Var	21	10,5
Yok	179	89,5

Vakaların 10 BBA'daki mitoz sayısı minimum 0, maksimum 10'dur. Ortalama mitoz sayısı 2,42'dir. Vakaların 145 tanesinde (%72,5) 10'luk büyütmede neoplazma eşlik eden lenfosit saptanmıştır. Vakaların tümör çapı ortalaması ise $3,67 \pm 1,59$ cm olup boyutları 1-9 cm arasında değişkenlik göstermektedir.

4.2. Mikrosatellit İnstabilite Durumu

Çalışmamızda meningiom vakalarının MMR protein ekspresyonlarının immünohistokimyasal değerlendirmesinde 200 vakanın 164'ünde (%82) 4 işaretleyicideki ekspresyonlar korunmuştur. Kalan 36 vakada (%18) ise en az bir

işaretleyici de ekspresyon kaybı saptanmıştır. En az 1 işaretleyici kaybı olan vakalar mikrosatellit instabilite açısından yüksek riskli olarak kabul edilmiş olup risk düşük/yüksek olmak üzere 2 ayrı grup oluşturulmuştur (Şekil 2). Bütün MMR proteinlerinde ekspresyon kaybı olan olgular mevcut olup iç kontrol olarak boyanma saptanmadığı için çalışmaya dahil edilmemiştir. Vakaların 2'sinde (%1) MLH-1 ekspresyon kaybı, 10'unda (%5) MSH-2 ekspresyon kaybı, 3'ünde (%1,5) MSH-6 ekspresyon kaybı, 29'unda (%14,5) ise PMS-2 ekspresyon kaybı saptanmıştır



Şekil 3. Vakaların mikrosatellit instabilite durumu

4.3. İmmünohistokimyasal Bulgular

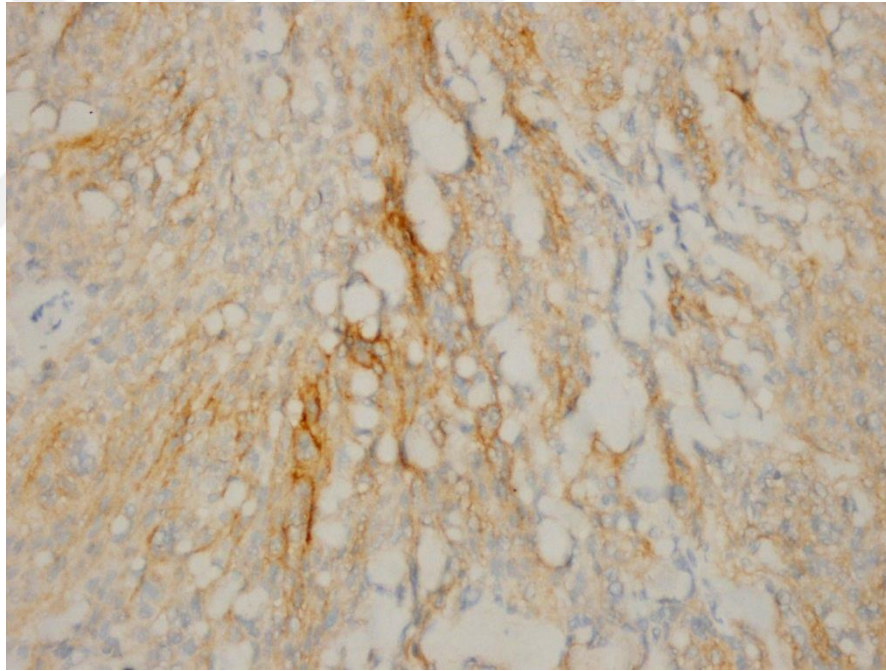
4.3.1. İmmünohistokimyasal Yöntemle PD-L1'in Değerlendirilmesi

PD-L1 antikorunun sitoplazmik/membranöz boyanması incelendiğinde 142 vakada (%71) boyanma izlenmezken 58 vakada (%29) %1'den fazla boyanma saptanmış olup farklı boyanma yüzdelerinden oluşturulan kategori Tablo 7'de yer almaktadır. PD-L1'in yalnızca membranöz boyandığı 13 vaka (%6,5) görülmüştür.

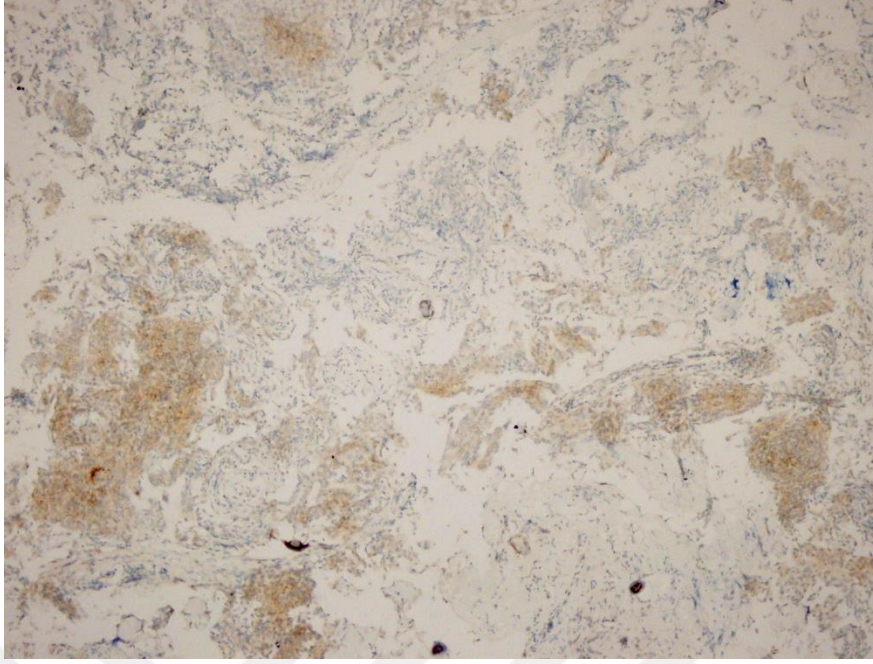
Tümörü infiltrate eden lenfositlerde PD-L1 antikor boyanması da değerlendirilmiş olup 39 vakada (%19,5) PD-L1 boyanması izlenirken, 161 vakada (%80,5) boyanma olmadığı saptanmıştır. PD-L1 ile boyanan immün hücre sayısı ortalaması ise $0,88 \pm 2,13$ 'dir.

Tablo 7. Vakaların PD-L1 sitoplazmik/membranöz boyanma oranları

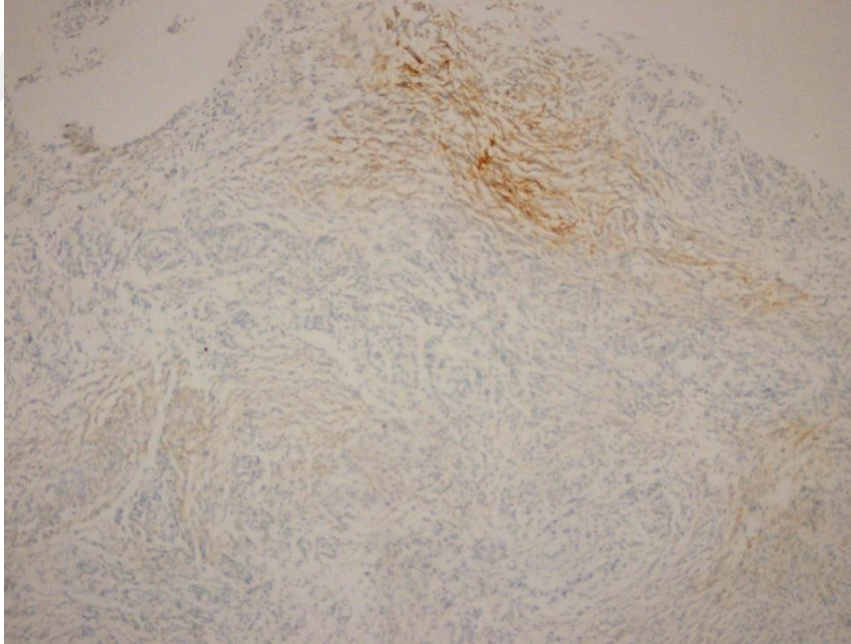
Değişken		Boyanma Oranları	n (%)
Sitoplazmik-Membranöz Boyanma, n (%)	Yok	%0-1	142 (71,0)
	Var	$\geq \%1 - < \%5$	27 (13,5)
		$\geq \%5 - < \%50$	19 (9,5)
		$\geq \%50$	12 (6,0)
Toplam			200 (100,0)



Resim 6. Tümöral hücrelerde %50'den fazla oranda sitoplazmik/membranöz PD-L1 ekspresyonu, x100



Resim 7. Tümöral hücrelerde $\geq 5\%$ - $< 50\%$ oranında sitoplazmik/membranöz PD-L1 ekspresyonu, x200



Resim 8. Tümöral hücrelerde $\geq 1\%$ - $< 5\%$ oranında sitoplazmik/membranöz PD-L1 ekspresyonu, x200

4.3.2. Sitoplazmik/Membranöz PD-L1 Ekspresyonunun Histopatolojik Parametreler ile İlişkisi

PD-L1'in sitoplazmik/membranöz pozitifliği ($\geq \%1$ 'den fazla oranda boyanma) histomorfolojik parametreler ile kıyaslandığında hiperselülarite, küçük nükleus, makronükleol, patern kaybı, spontan nekroz ve beyin invazyonu arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Sırasıyla p değerleri $p=0,644$, $p=0,332$, $p=1,000$, $p=0,644$, $p=0,145$ ve $p=332$). Olgulardaki PD-L1 ekspresyonunun morfolojik parametreler ile durumu Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8. PD-L1 ekspresyonunun histopatolojik parametreler ile ilişkisi

Değişkenler		Sitoplazmik-Membranöz Boyanma		p değeri
		Negatif (< %1)	Pozitif ($\geq \%1$)	
Hiperselülarite, n(%)	Yok	128 (90,1)	51 (87,9)	0,644 ^a
	Var	14 (9,9)	7 (12,1)	
Küçük Nükleus, n(%)	Yok	117 (82,4)	51 (87,9)	0,332 ^a
	Var	25 (17,6)	7 (12,1)	
Makronükleol, n(%)	Yok	140 (98,6)	57 (98,3)	1,000 ^b
	Var	2 (1,4)	1 (1,7)	
Patern Kaybı, n(%)	Yok	128 (90,1)	51 (87,9)	0,644 ^a
	Var	14 (9,9)	7 (12,9)	
Spontan Nekroz, n(%)	Yok	128 (90,1)	48 (82,8)	0,145 ^a
	Var	14 (9,9)	10 (17,2)	
Beyin İnvazyonu, n(%)	Yok	129 (90,8)	50 (86,2)	0,332 ^a
	Var	13 (9,2)	8 (13,8)	

a: Ki-kare testi, b: Fisher-exact test

4.3.3. Sitoplazmik/Membranöz PD-L1 Ekspresyonunun Demografik Özellikler ve Diğer Histopatolojik Parametreler ile İlişkisi

PD-L1'in neoplastik hücrelerdeki ekspresyonuyla demografik özellikler ve diğer histopatolojik parametreler değerlendirilmiştir (Tablo 9). PD-L1 neoplastik hücre pozitifliğinin tümör lokalizasyonu ile ilişkisine bakıldığında PD-L1 pozitif vakaların daha çok supratentorial bölgede 53 vakada (%91) yerleşim gösterdiği saptanmıştır ancak anlamlı fark yoktur ($p=0,221$). Tümör derecesi ile ilişkisine bakıldığında derece 1 ve derece 2 meningiomlar arasında anlamlı fark görülmemektedir ($p=0,213$). Kadın ve erkek bireyler arasındaki ilişkiye bakıldığında

fark saptanmamaktadır ($p=0,176$). Yaklaşık 15 yıllık takipte PD-L1 ekspresyonu izlenen yalnızca 6 vakada (%10,3) nüks saptanmış olup anlamlı fark yoktur ($p=0,566$). Yaş ilişkisine bakıldığında ekspresyon saptanan hastaların yaş ortalaması $55,90\pm 11,96$ iken ekspresyon saptanmayan hastaların yaş ortalaması $56,20\pm 12,69$ 'tir, iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,820$). Tümör çapı ile kıyaslandığında anlamlı fark yoktur ($p=0,131$). PD-L1 pozitifliği ile 10 BBA'da saptanan mitoz sayısı ve 1 BBA'da bir hat boyunca yer alan hücre sayısı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Sırasıyla p değerleri $p= 0,363$, $p= 0,798$).

Tablo 9. PD-L1 ekspresyonunun demografik özellikler ve diğer morfolojik parametreler ile ilişkisi

Değişkenler		Sitoplazmik-Membranöz Boyanma		p değeri
		Negatif (<%1)	Pozitif (≥%1)	
Yaş	Ort.±SS	56,20±12,69	55,90±11,96	0,820 ^c
	Ortanca (Min-Maks)	55,50 (25,00-81,00)	56,00 (29,00-80,00)	
Cinsiyet, n(%)	Kadın	102 (71,8)	36 (62,1)	0,176 ^a
	Erkek	40 (28,2)	22 (37,9)	
ümör Lokalizasyonu, n(%)	Supratentorial	116 (81,7)	53 (91,4)	0,221 ^a
	İnfratentorial	7 (4,9)	1 (1,7)	
	Spinal Kord	19 (13,4)	4 (6,9)	
Çap	Ort.±SS	3,53±1,61	3,91±1,59	0,131 ^c
	Ortanca (Min-Maks)	3,30 (0,00-8,00)	3,55 (1,20-9,00)	
Selülarite (Hücre Sayısı)	Ort.±SS	36,15±9,55	36,72±10,32	0,798 ^c
	Ortanca (Min-Maks)	35,00 (17,00-60,00)	34,00 (20,00-67,00)	
Mitoz Sayısı	Ort.±SS	2,32±2,65	2,67±2,56	0,363 ^c
	Ortanca (Min-Maks)	1,00 (0,00-10,00)	2,00 (0,00-9,00)	
Nüks, n(%)	Yok	132 (93,0)	52 (89,7)	0,566 ^b
	Var	19 (7,0)	6 (10,3)	
Histolojik Derece, n(%)	1	75 (52,8)	25 (43,1)	0,213 ^a
	2	67 (47,2)	33 (56,9)	
Ort:Ortalama, SS:Standart Sapma, Min:Minimum, Maks:Maksimum, a:Ki-kare testi, b:Fisher-exact testi, c:Mann-Whitney U testi				

4.3.4. Sitoplazmik/Membranöz PD-L1 Ekspresyonunun MMR Proteinleri ve Mikrosatellit İnstabilite ile İlişkisi

PD-L1 ekspresyonunun immünohistokimyasal olarak MMR proteinleri ile ilişkisine bakıldığında PD-L1 pozitifliği olan yalnızca 2 vakada (%3,4) MLH-1 nükleer ekspresyon kaybı, 2 vakada (%3,4) MSH-2 nükleer ekspresyon kaybı, 1 vakada (%1,7) MSH-6 nükleer ekspresyon kaybı, 10 vakada ise PMS-2 nükleer ekspresyon kaybı saptanmış olup anlamlı fark yoktur (Sırasıyla p değerleri $p=0,083$, $p=0,727$, $p=1,000$, $p=0,482$). Ayrıca mikrosatellit instabilite riski yüksek olan 36 vakanın yalnızca 11'inde PD-L1 ekspresyonu saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemektedir ($p=0,820$) (Tablo 10).

Tablo 10. PD-L1 ekspresyonunun MMR proteinleri ve mikrosatellit instabilite riski ile ilişkisi

Değişkenler		Sitoplazmik-Membranöz Boyanma		p değeri
		Negatif (<%1)	Pozitif (≥%1)	
MLH-1 Ekspresyonu, n(%)	Kayıp	0 (0,0)	2 (3,4)	0,083 ^b
	Var	142 (100,0)	56 (96,6)	
MSH-2 Ekspresyonu, n(%)	Kayıp	8 (5,6)	2 (3,4)	0,727 ^b
	Var	134 (94,4)	56 (96,6)	
MSH-6 Ekspresyonu, n(%)	Kayıp	2 (1,4)	1 (1,7)	1,000 ^b
	Var	140 (98,6)	57 (98,3)	
PMS-2 Ekspresyonu, n(%)	Kayıp	19 (13,4)	10 (17,2)	0,482 ^a
	Var	123 (86,6)	48 (82,8)	
MSI-H Risk, n(%)	Yok	117 (82,4)	47 (81,0)	0,820 ^a
	Var	25 (17,6)	11 (19,0)	

a:Ki-kare testi, b:Fisher-exact testi

4.3.5. Sitoplazmik/Membranöz PD-L1 Ekspresyonunun Değişen Oranlardaki Yüzdelere Histopatolojik Parametreler ile İlişkisi

PD-L1'in neoplastik hücrelerdeki değişen oranlardaki ekspresyon yüzdeleriyle histopatolojik parametreler arasındaki ilişki tablo 11'de gösterilmektedir. Bu değişen ekspresyon oranları ile hiperselülerite, küçük nükleus, makronükleol, patern kaybı, spontan nekroz ve beyin invazyonu açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (Sırasıyla p değerleri $p=0,351$, $p=0,428$, $p=0,294$, $p=0,064$, $p=0,282$, $p=0,489$).

Tablo 11. PD-L1'in ekspresyonunun değişen oranlarının histopatolojik parametreler ile ilişkisi

Değişkenler		Sitoplazmik-Membranöz Boyanma				p değeri
		<%1	≥%1- <5	≥%5- <%50	≥%50	
Hiperselülarite, n(%)	Yok	128 (90,1)	24 (88,9)	18 (94,7)	9 (75,0)	0,351 ^a
	Var	14 (9,9)	3 (11,1)	1 (5,3)	3 (25,9)	
Küçük Nükleus, n(%)	Yok	117 (82,4)	22 (81,5)	17 (89,5)	12 (100,0)	0,428 ^a
	Var	25 (17,6)	5 (18,5)	2 (10,5)	0 (0,0)	
Makronükleol, n(%)	Yok	140 (98,6)	27 (100,0)	19 (100,0)	11 (91,7)	0,294 ^a
	Var	2 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (8,3)	
Patern Kaybı, n(%)	Yok	128 (90,1)	26 (96,3)	17 (89,5)	8 (66,7)	0,064 ^a
	Var	14 (9,9)	1 (3,7)	2 (10,5)	4 (3,33)	
Spontan Nekroz, n(%)	Yok	128 (90,1)	23 (85,2)	16 (84,2)	9 (75,0)	0,282 ^a
	Var	14 (9,9)	4 (14,8)	3 (15,8)	3 (25,0)	
Beyin İnvazyonu, n(%)	Yok	129 (90,8)	22 (81,5)	17 (89,5)	11 (91,7)	0,489 ^a
	Var	13 (9,2)	5 (18,5)	2 (10,5)	1 (8,3)	
a: Fisher-exact testi						

4.3.6. Sitoplazmik/Membranöz PD-L1 Ekspresyonunun Değişen Oranlardaki Yüzdelere Demografik Özellikler ve Diğer Histopatolojik Parametreler ile İlişkisi

PD-L1'in neoplastik hücrelerde değişen oranlardaki ekspresyon yüzdeleriyle demografik özellikler ve diğer morfolojik parametreler arasındaki ilişki Tablo 12'de gösterilmektedir. PD-L1'in neoplastik hücrelerdeki ekspresyon yüzdeleriyle yaş, cinsiyet, grade, nüks, tümör lokalizasyonu, tümör çapı, 10 BBA'daki mitoz sayısı, selülarite (hücre sayısı) ile ilişkisi arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 12. PD-L1 ekspresyonunun değişen oranlarının demografik özellikler ve diğer histopatolojik parametreler ile ilişkisi

Değişkenler		Sitoplazmik-Membranöz Boyanma				p değeri
		<%1	≥%1- <5	≥%5- <%50	≥%50	
Yaş	Ort.±SS	56,20±12,69	56,52±12,17	53,16±12,68	58,83±10,22	0,736 ^c
	Ortanca (Min-Maks)	55,50 (25,00-81,00)	55,00 (38,00-80,00)	57,00 (29,00-72,00)	59,00 (41,00-75,00)	
Cinsiyet, n(%)	Kadın	102 (71,8)	17 (63,0)	12 (63,2)	7 (58,3)	0,586 ^a
	Erkek	40 (28,2)	10 (37,0)	7 (36,8)	5 (41,7)	
Tümör Lokalizasyonu, n(%)	Supratentorial	116 (81,7)	25 (92,6)	16 (84,2)	12 (100,0)	0,592 ^b
	İnfratentorial	7 (4,9)	1 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Spinal	19 (13,4)	1 (3,7)	3 (15,8)	0 (0,0)	
Çap	Ort.±SS	3,53±1,61	4,16±1,72	3,66±1,54	3,74±1,42	0,383 ^c
	Ortanca (Min-Maks)	3,30 (0,00-8,00)	4,00 (1,30-9,00)	3,40 (1,20-8,00)	3,50 (1,20-6,80)	
Selülarite (Hücre Sayısı)	Ort.±SS	36,15±9,55	36,89±10,70	35,21±8,14	38,75±12,83	0,897 ^c
	Ortanca (Min-Maks)	35,00 (17,00-60,00)	35,00 (20,00-67,00)	32,00 (26,00-53,00)	37,00 (20,00-55,00)	
Mitoz Sayısı	Ort.±SS	2,32±2,65	2,37±2,47	2,58±2,50	3,50±2,91	0,685 ^c
	Ortanca (Min-Maks)	1,00 (0,00-10,00)	1,00 (0,00-9,00)	4,00 (0,00-7,00)	4,00 (0,00-9,00)	
Nüks, n(%)	Yok	132 (93,0)	23 (85,2)	17 (89,5)	12 (100,0)	0,371 ^b
	Var	19 (7,0)	4 (14,8)	2 (10,5)	0 (0,0)	
Histolojik Derece, n(%)	1	75 (52,8)	13 (48,1)	8 (42,1)	4 (33,3)	0,514 ^a
	2	67 (47,2)	14 (51,9)	11 (57,9)	8 (66,7)	

Ort:Ortalama, SS:Standart Sapma, Min:Minimum, Maks:Maksimum, a:Ki-kare testi, b:Fisher-exact testi, c:Mann-Whitney U testi

4.3.7. Sitoplazmik/Membranöz PD-L1 Ekspresyonunun Değişen Oranlardaki Yüzdelere MMR Proteinleri ve Mikrosatellit İnstabilite Riski ile İlişkisi

PD-L1 ekspresyonunun değişen oranlardaki ekspresyon yüzdelere immünohistokimyasal olarak değerlendirilen MMR proteinleri ve mikrosatellit instabilite riski ile ilişkisine bakıldığında hiçbir parametre ile anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 13).

Tablo 13. PD-L1'in ekspresyonunun değişen oranlarının MMR proteinleri ve mikrosatellit instabilite riski ile ilişkisi

Değişkenler		Sitoplazmik-Membranöz Boyanma				p değeri
		<%1	≥%1- <5	≥%5- <%50	≥%50	
MLH-1 ekspresyonu, n(%)	Kayıp	0 (0,0)	2 (7,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,057 ^a
	Var	142 (100,0)	25 (92,6)	19 (100,0)	12 (100,0)	
MSH-2 ekspresyonu, n(%)	Kayıp	8 (5,6)	1 (3,7)	1 (5,3)	0 (0,0)	1,000 ^a
	Var	134 (94,4)	26 (96,3)	18 (94,7)	12 (100,0)	
MSH-6 ekspresyonu, n(%)	Kayıp	2 (1,4)	1 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,644 ^a
	Var	140 (98,6)	26 (96,3)	19 (100,0)	12 (100,0)	
PMS-2 ekspresyonu, n(%)	Kayıp	19 (13,4)	7 (25,9)	2 (10,5)	1 (8,3)	0,375 ^a
	Var	123 (86,6)	20 (74,1)	17 (89,5)	11 (91,7)	
MSI-H Risk, n(%)	Yok	117 (82,4)	20 (74,1)	16 (84,2)	11 (91,7)	0,619 ^a
	Var	25 (17,6)	7 (25,9)	3 (15,8)	1 (8,3)	

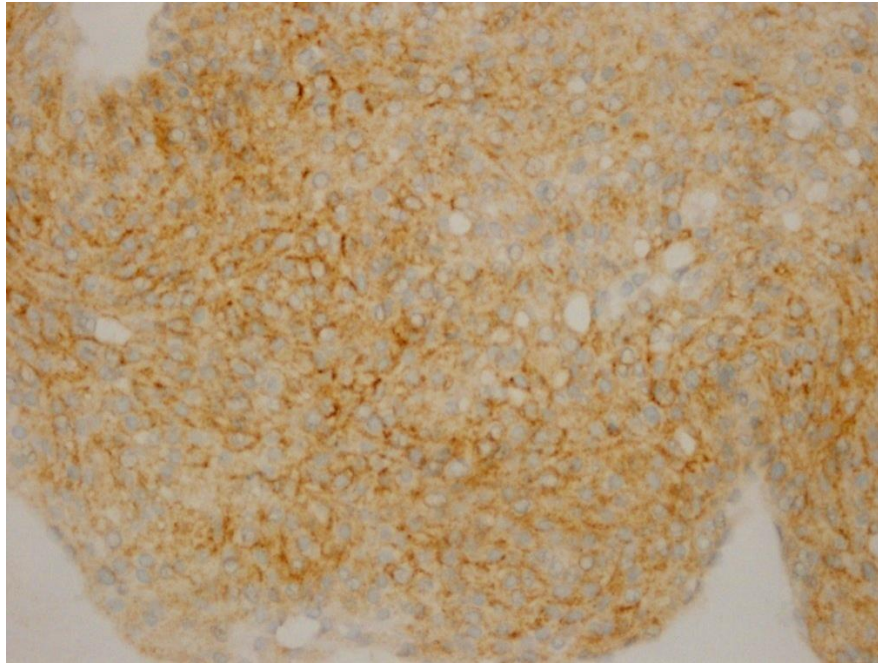
a:Fisher-exact testi

4.3.8. Membranöz PD-L1 Ekspresyonunun Histopatolojik Parametreler ile İlişkisi

PD-L1 pozitif tümör hücrelerinde özellikle membranöz boyanma oranı %6,5 olup membranöz boyanma varlığının histopatolojik parametreler ve histopatolojik derece ile arasındaki ilişki Tablo 14'de yer almaktadır. Spontan nekroz, beyin invazyonu ve histopatolojik derece için anlamlı fark bulunmuştur (Sırasıyla p değerleri p=0,011, p=0,035 ve p=0,002). Membranöz boyanmanın olmadığı grupta spontan nekroz görülme oranı %10,2 iken bu oran boyanma olan grupta %38,5 olarak bulundu. Membranöz boyanma olan grupta beyin invazyonu oranı anlamlı derecede yüksekti (%30,8). Membranöz boyanma olmayan grupta grade 2 vaka oranı %47,1 iken bu oran membranöz boyanma olan grupta %92,3'tü. Tümörün derecesi arttıkça PD-L1'in membranöz boyanma varlığı istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.

Tablo 14. PD-L1 membranöz boyanma varlığının histopatolojik parametreler ve tümör derecesi ile ilişkisi

Değişkenler		Membranöz Boyanma		p değeri
		Yok	Var	
Hiperselülarite, n(%)	Yok	168 (89,8)	11 (84,6)	0,632 ^b
	Var	19 (10,2)	2 (15,4)	
Küçük Nükleus, n(%)	Yok	156 (83,4)	12 (92,3)	0,697 ^b
	Var	31 (16,6)	1 (7,7)	
Makronükleol, n(%)	Yok	185 (98,9)	12 (92,3)	0,183 ^b
	Var	2 (1,1)	1 (7,7)	
Patern Kaybı, n(%)	Yok	169 (90,4)	10 (76,9)	0,143 ^b
	Var	18 (9,6)	3 (23,1)	
Spontan Nekroz, n(%)	Yok	168 (89,8)	8 (61,5)	0,011 ^b
	Var	19 (10,2)	5 (38,5)	
Beyin İnvazyonu, n(%)	Yok	170 (90,9)	9 (69,2)	0,035 ^b
	Var	17 (9,1)	4 (30,8)	
Histopatolojik Derece, n(%)	1	99 (52,9)	1 (7,7)	0,002 ^a
	2	88 (47,1)	12 (92,3)	
a: Ki-kare testi, b: Fisher-exact testi				



Resim 9. Tümöral hücrelerde membranöz PD-L1 ekspresyonu, x400

4.3.9. Membranöz PD-L1 Ekspresyonunun Demografik Özellikler ve Diğer Histopatolojik Parametreler ile İlişkisi

PD-L1 pozitif tümör hücrelerinde membranöz boyanma varlığının demografik özellikler ve diğer histopatolojik parametreler ile kıyaslanma sonuçları Tablo 15’de gösterilmektedir. Çap ortalaması membranöz boyanma gösteren vakalarda $5,08 \pm 1,52$ cm iken membranöz boyanmanın olmadığı vakalarda $3,54 \pm 1,57$ cm’dir. Çap artışı ile PD-L1’in membranöz boyanması arasında anlamlı fark vardır ($p=0,002$). Mitoz sayısına ait ortalamaya bakıldığında membranöz boyanma olmayan vakalarda $2,30 \pm 2,59$ iken boyanma olan grupta $4,15 \pm 2,61$ olarak bulundu. Mitoz artışı ile birlikte membranöz boyanmanın da artışı istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,023$). Diğer parametreler ile anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 15. PD-L1 membranöz boyanma varlığının demografik özellikler ve diğer morfolojik parametreler ile ilişkisi

Değişkenler		Membranöz Boyanma		p değeri
		Yok	Var	
Yaş	Ort.±SS	56,13±12,52	55,92±11,89	0,982 ^a
	Ortanca (Min-Maks)	56,00 (25,00-81,00)	56,00 (30,00-75,00)	
Cinsiyet, n(%)	Kadın	130 (69,5)	8 (61,5)	0,546 ^c
	Erkek	57 (30,5)	5 (38,5)	
Tümör Lokalizasyonu, n(%)	Supratentorial	156 (83,4)	13 (100,0)	0,517 ^c
	İnfratentorial	8 (4,3)	0 (0,0)	
	Spinal	23 (12,3)	0 (0,0)	
Çap	Ort.±SS	3,54±1,57	5,08±1,52	0,002 ^a
	Ortanca (Min-Maks)	3,30 (0,00-9,00)	4,60 (2,80-8,00)	
Selülarite (Hücre Sayısı)	Ort.±SS	36,22±9,44	37,77±13,99	0,923 ^b
	Ortanca (Min-Maks)	35,00 (17,00-60,00)	34,00 (20,00-67,00)	
Mitoz Sayısı	Ort.±SS	2,30±2,59	4,15±2,61	0,023 ^a
	Ortanca (Min-Maks)	1,00 (0,00-10,00)	4,00 (0,00-9,00)	
Nüks, n(%)	Yok	174 (93,0)	10 (76,9)	0,073 ^c
	Var	13 (7,0)	3 (23,1)	
Ort:Ortalama, SS:Standart Sapma, Min:Minimum, Maks:Maksimum, a:Mann-Whitney U testi, b:Ki-kare testi, c:Fisher-exact testi				

4.3.10. Membranöz PD-L1 Ekspresyonunun MMR Proteinleri ve Mikrosatellit İnstabilite Riski ile İlişkisi

PD-L1 pozitif tümör hücrelerinde membranöz boyanma varlığı MMR proteinleri ve mikrosatellit instabilite riski ile kıyaslandığında MMR proteinlerinde ekspresyon kaybı olan vakalarda ve MSI yüksek riskli bulunan vakalarda PD-L1 membranöz ekspresyonu saptanamadığından bu parametreler ile anlamlı fark görülmemektedir (Tablo 16).

Tablo 16. PD-L1 membranöz boyanma varlığının MMR proteinleri ve mikrosatellit instabilite riski ile ilişkisi

Değişkenler		Membranöz Boyanma		p değeri
		Yok	Var	
MLH-1 ekspresyonu, n(%)	Kayıp	2 (1,1)	0 (0,0)	1,000 ^a
	Var	185 (98,9)	13 (100,0)	
MSH-2 ekspresyonu, n(%)	Kayıp	19 (5,3)	0 (0,0)	1,000 ^a
	Var	177 (94,7)	13 (100,0)	
MSH-6 ekspresyonu, n(%)	Kayıp	3 (1,6)	0 (0,0)	1,000 ^a
	Var	184 (98,4)	13 (100,0)	
PMS-2 ekspresyonu, n(%)	Kayıp	29 (15,5)	0 (0,0)	0,222 ^a
	Var	158 (84,5)	13 (100,0)	
MSI-H Risk, n(%)	Yok	151 (80,7)	13 (100,0)	0,131 ^a
	Var	36 (19,3)	0 (0,0)	
a: Fisher-exact testi				

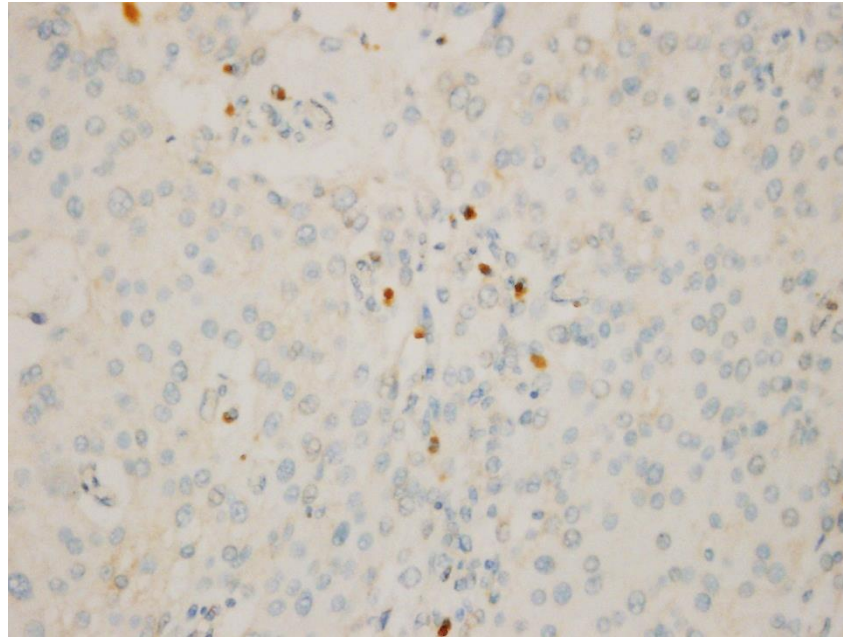
4.3.11. PD-L1 Pozitif İmmün Hücre Varlığının Histopatolojik Parametreler ile İlişkisi

PD-L1 pozitif immün hücre içeren vakaların (en az 1 immün hücrenin boyanması) histopatolojik parametreler ile ilişkisi Tablo 17’de verilmiştir. PD-L1 pozitif immün hücre içeren 39 vaka saptandı. Tanımlanan parametreler arasında yalnızca spontan nekroz için anlamlı fark bulundu ($p=0,002$). PD-L1 pozitif immün hücre içermeyen grupta spontan nekroz görülme oranı %8,1 iken bu oran PD-L1 pozitif immün hücre içeren grupta %28,2 olarak bulundu. Spontan nekroz içeren vakalarda PD-L1 pozitif immün hücrelerin artması istatistiksel olarak anlamlıdır. Hiperselülarite, küçük nükleus, makronükleol, patern kaybı, beyin invazyonu ile

anlamlı fark saptanmamıştır (Sırasıyla p değerleri p=0,256, p=0,179, p=1,000, p=0,256, p=0,140).

Tablo 17. PD-L1 pozitif immün hücre varlığının histopatolojik parametreler ile ilişkisi

Değişkenler		PD-L1 Pozitif İmmün Hücre Varlığı		p değeri
		Yok	Var	
Hiperselülarite, n(%)	Yok	146 (90,7)	33 (84,6)	0,256 ^b
	Var	15 (9,3)	6 (15,4)	
Küçük Nükleus, n(%)	Yok	138 (85,7)	30 (76,9)	0,179 ^a
	Var	23 (14,3)	9 (23,1)	
Makronükleol, n(%)	Yok	158 (98,1)	39 (100,0)	1,000 ^b
	Var	3 (1,9)	0 (0,0)	
Patern Kaybı, n(%)	Yok	146 (90,7)	33 (84,6)	0,256 ^b
	Var	15 (9,3)	6 (15,4)	
Spontan Nekroz, n(%)	Yok	148 (91,9)	28 (71,8)	0,002 ^b
	Var	13 (8,1)	11 (28,2)	
Beyin İnvazyonu, n(%)	Yok	147 (91,3)	32 (82,1)	0,140 ^b
	Var	14 (8,7)	7 (17,9)	
a:Ki-kare testi, b:Fisher-exact testi				



Resim 10. İmmün hücrelerde PD-L1 ekspresyonu, x400

4.3.12. PD-L1 Pozitif İmmün Hücre Varlığının Demografik özellikler ve Diğer Histopatolojik Parametreler ile İlişkisi

PD-L1 pozitif immün hücre içeren vakaların demografik özellikler ve diğer histopatolojik parametreler ile ilişkisi Tablo 18’de verilmiştir. PD-L1 pozitif immün hücre saptanmayan derece 2 vaka oranı %46,0 iken PD-L1 pozitif immün hücre saptanan derece 2 vaka oranı ise %66,7’ydi. Yalnızca histopatolojik derece artışı ile PD-L1 pozitif immün hücre varlığı kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,020$). Diğer parametreler ile anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 18. PD-L1 pozitif immün hücre varlığının demografik özellikler ve diğer histopatolojik parametreler ile ilişkisi

Değişkenler		PD-L1 Pozitif İmmün Hücre Varlığı		p değeri
		Yok	Var	
Yaş	Ort.±SS	55,91±12,16	56,97±13,74	0,632 ^a
	Ortanca (Min-Maks)	55,00 (25,00-80,00)	58,00 (29,00-81,00)	
Cinsiyet, n(%)	Kadın	110 (68,3)	28 (71,8)	0,674 ^c
	Erkek	51 (31,7)	11 (28,2)	
Tümör Lokalizasyonu, n(%)	Supratentorial	133 (82,6)	36 (92,3)	0,307 ^d
	İnfratentorial	8 (5,0)	0 (0,0)	
	Spinal Kord	20 (12,4)	3 (7,7)	
Çap	Ort.±SS	3,53±1,51	4,12±1,91	0,108 ^a
	Ortanca (Min-Maks)	3,30 (0,00-8,00)	4,00 (1,00-9,00)	
Selülarite (Hücre Sayısı)	Ort.±SS	35,78±9,43	38,54±10,88	0,162 ^b
	Ortanca (Min-Maks)	33,00 (17,00-60,00)	38,00 (20,00-67,00)	
Mitoz Sayısı	Ort.±SS	2,32±2,67	2,85±2,40	0,124 ^b
	Ortanca (Min-Maks)	1,00 (0,00-10,00)	4,00 (0,00-9,00)	
Nüks, n(%)	Yok	148 (91,9)	36 (92,3)	1,000 ^d
	Var	13 (8,1)	3 (7,7)	
Histopatolojik Derece, n(%)	1	87 (54,0)	13 (33,3)	0,020 ^c
	2	74 (46,0)	26 (66,7)	

Ort:Ortalama, SS:Standart Sapma, Min:Minimum, Maks:Maksimum, a:Student- t testi, b: Mann-Whitney U testi, c:Ki-kare testi, d:Fisher-exact testi

4.3.13. PD-L1 Pozitif İmmün Hücre Varlığının MMR proteinleri ve Mikrosatellit İnstabilite ile İlişkisi

PD-L1 pozitif immün hücre varlığının immünohistokimyasal olarak değerlendirilen MMR proteinleri ve mikrosatellit instabilite riski ile ilişkisine bakıldığında hiçbir parametre ile anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 19).

Tablo 19. PD-L1 pozitif immün hücre varlığının MMR proteinleri ve mikrosatellit instabilite riski ile ilişkisi

Değişkenler		PD-L1 Pozitif İmmün Hücre Varlığı		p değeri
		Yok	Var	
MLH-1 ekspresyonu, n(%)	Kayıp	1 (0,6)	1 (2,6)	0,353 ^b
	Var	160 (99,4)	38 (97,4)	
MSH-2 ekspresyonu, n(%)	Kayıp	9 (5,6)	1 (2,6)	0,690 ^b
	Var	152 (94,4)	38 (97,4)	
MSH-6 ekspresyonu, n(%)	Kayıp	3 (1,9)	0 (0,0)	1,000 ^b
	Var	158 (98,1)	39 (100,0)	
PMS-2 ekspresyonu, n(%)	Kayıp	22 (13,7)	7 (17,9)	0,495 ^a
	Var	139 (86,3)	32 (82,1)	
MSI-H Risk, n(%)	Yok	132 (82,0)	32 (82,1)	0,993 ^a
	Var	29 (18,0)	7 (17,9)	

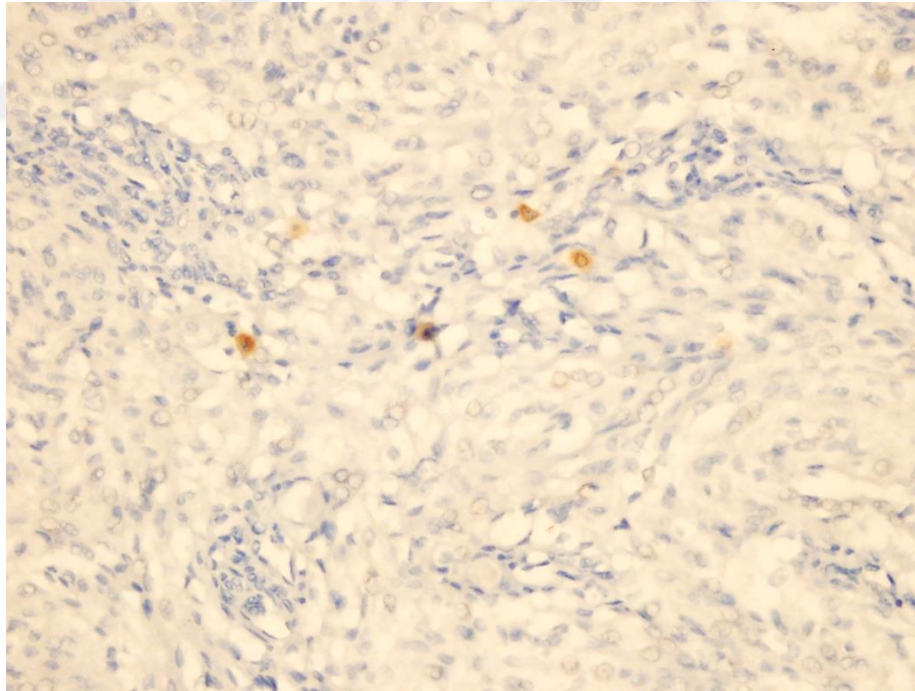
a:Ki-kare testi, b:Fisher-exact testi

4.3.14. İmmünohistokimyasal Yöntemle PD-1'in Değerlendirilmesi ve PD-1 Pozitif İmmün Hücre Varlığının Histopatolojik Parametreler ile İlişkisi

Çalışmamızda ayrıca meningiomlarda PD-1 pozitif immün hücre varlığı da değerlendirilmiş olup 176 vakada (%88) vakada boyanma görülmemiştir. 24 vakada (%12) ise en az 1 adet PD-1 pozitif immün hücre varlığı saptanmıştır. Pozitif immün hücre sayısı ise 1 ile 30 arasında değişkenlik göstermektedir. PD-1 pozitif immün hücrelerin histomorfolojik parametreler ile ilişkisi Tablo 20'de verilmiştir. Bu parametreler arasında yalnızca beyin invazyonu açısından anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,025$). PD-1 pozitif immün hücre olmayan grupta beyin invazyonu görülme oranı %8,5 iken bu oran PD-1 pozitif immün hücre görülen grupta %25,0'ti. Beyin invazyonu görülen vakalarda PD-1 pozitif immün hücre görülme sıklığı artmaktadır. Diğer parametreler arasında ise anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 20. PD-1 pozitif immün hücre varlığının histopatolojik parametreler ile ilişkisi

Değişkenler		PD-1 pozitif İmmün Hücre		p değeri
		Yok	Var	
Hiperselülarite, n(%)	Yok	156 (88,6)	23 (95,8)	0,479 ^a
	Var	20 (11,4)	1 (4,2)	
Küçük Nükleus, n(%)	Yok	147 (83,5)	21 (87,5)	0,773 ^a
	Var	29 (16,5)	3 (12,5)	
Makronükleol, n(%)	Yok	173 (98,3)	24 (100,0)	1,000 ^a
	Var	3 (1,7)	0 (0,0)	
Patern Kaybı, n(%)	Yok	156 (88,6)	23 (95,8)	0,479 ^a
	Var	20 (11,4)	1 (4,2)	
Spontan Nekroz, n(%)	Yok	155 (88,1)	21 (87,5)	1,000 ^a
	Var	21 (11,9)	3 (12,5)	
Beyin İnvazyonu, n(%)	Yok	161 (91,5)	18 (85,0)	0,025 ^a
	Var	15 (8,5)	6 (25,0)	
a:Fisher-exact testi				



Resim 11. İmmün hücrelerde PD-1 ekspresyonu, x400

4.3.15. PD-1 Pozitif İmmün Hücre Varlığının Demografik Veriler ve Diğer Histopatolojik Parametreler ile İlişkisi

PD-1 pozitif immün hücre varlığını demografik özellikler ve diğer morfolojik parametreler ile kıyaslandığında hiçbir parametre ile anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 21)

Tablo 21. PD-1 pozitif immün hücre varlığının demografik özellikler ve diğer morfolojik parametreler ile ilişkisi

Değişkenler		PD-1 Pozitif İmmün Hücre		p değeri
		Yok	Var	
Yaş	Ort.±SS	56,47±12,47	53,54±12,29	0,284 ^a
	Ortanca (Min-Maks)	56,00 (25,00-81,00)	54,50 (31,00-75,00)	
Cinsiyet, n(%)	Kadın	122 (69,3)	16 (66,7)	0,792 ^b
	Erkek	54 (30,7)	8 (33,3)	
Tümör Lokalizasyonu, n(%)	Supratentorial	146 (83,0)	23 (95,8)	0,374 ^c
	İnfratentorial	8 (4,5)	0 (0,0)	
	Spinal	22 (12,5)		
Çap	Ort.±SS	3,63±1,56	3,72±1,96	0,964 ^a
	Ortanca (Min-Maks)	3,40 (0,00-8,00)	3,65 (1,20-9,00)	
Selülarite (Hücre Sayısı)	Ort.±SS	36,23±9,99	37,00±8,05	0,517 ^b
	Ortanca (Min-Maks)	34,50 (17,00-67,00)	36,00 (25,00-55,00)	
Mitoz Sayısı	Ort.±SS	2,49±2,69	1,88±2,01	0,456 ^a
	Ortanca (Min-Maks)	1,00 (0,00-10,00)	1,00 (0,00-5,00)	
Histopatolojik Derece, n(%)	1	88 (50,0)	12 (50,0)	1,000 ^b
	2	88 (50,0)	12 (50,0)	
Nüks, n(%)	Yok	162 (92,0)	22 (91,7)	1,000 ^c
	Var	14 (8,0)	2 (8,3)	
Ort:Ortalama, SS:Standart Sapma, Min:Minimum, Maks:Maksimum, a: Mann-Whitney U testi, b:Ki-kare testi, c:Fisher-exact testi				

4.3.16. PD-1 Pozitif İmmün Hücre Varlığının MMR Proteinleri ve Mikrosatellit İnstabilite Riski ile İlişkisi

Neoplazmdaki PD-1 pozitif immün hücre varlığı MMR proteinleri ve mikrosatellit instabilite riski ile kıyaslandığında bu parametreler açısından anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 22).

Tablo 22. PD-1 pozitif immün hücre varlığının MMR proteinleri ve mikrosatellit instabilite riski ile ilişkisi

Değişkenler		PD-1 Pozitif İmmün Hücre		p değeri
		Yok	Var	
MLH-1 Ekspresyonu, n(%)	Kayıp	2 (1,1)	0 (0,0)	1,000 ^a
	Var	174 (98,9)	24 (100,0)	
MSH-2 Ekspresyonu, n(%)	Kayıp	9 (5,1)	1 (4,2)	1,000 ^a
	Var	167 (94,9)	23 (95,8)	
MSH-6 Ekspresyonu, n(%)	Kayıp	2 (1,1)	1 (4,2)	0,320 ^a
	Var	174 (98,9)	23 (95,8)	
PMS-2 Ekspresyonu, n(%)	Kayıp	26 (14,8)	3 (12,5)	1,000 ^a
	Var	150 (85,2)	21 (87,5)	
MSI-H Risk, n(%)	Yok	144 (81,8)	20 (83,3)	1,000 ^a
	Var	32 (18,2)	4 (16,7)	
a:Fisher-exact testi				

4.3.16. PD-1 Pozitif İmmün Hücre Sayısının Histopatolojik Parametreler ile İlişkisi

Histopatolojik parametrelerin yer aldığı nitel değişken kategoriler ile PD-1 pozitif immün hücre sayısı arasında anlamlı fark olup olmadığına bakıldı (Tablo 23). Yalnızca beyin invazyonu görülen ve görülmeyen grup arasında anlamlı fark bulundu ($p=0,018$). PD-1 pozitif immün hücre sayısı ortalaması beyin invazyonu görülen grupta anlamlı düzeyde yüksek bulundu.

Tablo 23. PD-1 pozitif immün hücre sayısının histopatolojik parametreler ile ilişkisi

Değişkenler		PD-1 Pozitif İmmün Hücre Sayısı		p değeri
		Ort.±SS	Ortanca (Min-Maks)	
Hiperselülarite	Yok	1,16±4,02	0,00 (0,00-30,00)	0,280 ^a
	Var	0,29±1,31	0,00 (0,00-6,00)	
Küçük Nükleus	Yok	1,16±4,10	0,00 0,00-30,00)	0,612 ^a
	Var	0,59±1,92	0,00 (0,00-8,00)	
Makronükleol	Yok	1,09±3,86	0,00 (0,00-30,00)	0,521 ^a
	Var	0,00±0,00	0,00 (0,00-00,00)	
Patern Kaybı	Yok	1,13±3,97	0,00 (0,00-30,00)	0,294 ^a
	Var	0,52±2,40	0,00 (0,00-11,00)	
Spontan Nekroz	Yok	1,09±3,97	0,00 (0,00-30,00)	0,936 ^a
	Var	0,92±2,65	0,00 (0,00-11,00)	
Beyin İnvazyonu	Yok	0,98±3,85	0,00 (0,00-30,00)	0,018 ^a
	Var	1,81±3,74	0,00 (0,00-13,00)	
Ort:Ortalama, SS:Standart Sapma, Min:Minimum, Maks:Maksimum, a:Mann-Whitney U testi				

4.3.17. PD-1 Pozitif İmmün Hücre Sayısının Demografik Özellikler ve Diğer Histopatolojik Parametreler ile İlişkisi

PD-1 pozitif immün hücre sayısının demografik özellikler ve diğer morfolojik parametreler ile ilişkisine Tablo 24'te yer verilmiş olup bu parametreler açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 24. PD-1 pozitif immün hücre sayısının demografik özellikler ve diğer histopatolojik parametreler ile ilişkisi

Değişkenler		PD1 Pozitif İmmün Hücre Sayısı		p değeri
		Ort.±SS	Ortanca (Min-Maks)	
Cinsiyet	Kadın	0,99±3,66	0,00 0,00-30,00)	0,791 ^a
	Erkek	1,24±4,23	0,00 (0,00-23,00)	
Tümör Lokalizasyon	Supratentorial	1,22±4,11	0,00 (0,00-30,00)	0,256 ^b
	İnfratentorial	0,00±0,00	0,00 (0,00-00,00)	
	Spinal Kord	0,35±1,67	0,00 (0,00-8,00)	
Histopatolojik Derece	1	1,29±4,46	0,00 (0,00-30,00)	0,933 ^a
	2	0,85±3,09	0,00 (0,00-23,00)	
Nüks	Yok	1,07±3,90	0,00 (0,00-30,00)	0,933 ^a
	Var	1,06±3,04	0,00 (0,00-11,00)	
Ort:Ortalama, SS:Standart Sapma, Min:Minimum, Maks:Maksimum, a:Mann-Whitney U testi, b:Kruskal Wallis H testi				

4.3.18. PD-1 Pozitif İmmün Hücre Sayısının Yaş, Çap, Mitoz Sayısı ile İlişkisi

PD-1 pozitif immün hücre sayısı ile yaş, çap ve mitoz sayısı (nicel değişkenler) arasındaki ilişkiye bakılmıştır (Tablo 25). Ancak üç değişken ile de anlamlı ilişki saptanmamıştır (Sırasıyla p değerleri $p=0,258$, $p=0,838$ ve $p=0,450$).

Tablo 25. PD-1 pozitif immün hücre sayısının yaş, çap ve mitoz sayısı ile ilişkisi

Değişkenler		PD-1 Pozitif İmmün Hücre Sayısı
Yaş	Korelasyon Katsayısı	-0,080
	p değeri	0,258
Mitoz Sayısı	Korelasyon Katsayısı	-0,054
	p değeri	0,450
Çap	Korelasyon Katsayısı	-0,015
	p değeri	0,838
*Spearman korelasyon testi kullanılmıştır		

4.3.19. PD-1 Pozitif İmmün Hücre Sayısının MMR Proteinleri ve Mikrosatellit İnstabilite ile İlişkisi

PD-1 pozitif immün hücre sayısı MMR proteinleri ve mikrosatellit instabilite riski ile kıyaslandığında bu parametreler açısından anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 26).

Tablo 26. PD-1 pozitif .immün hücre sayısının MMR proteinleri ve mikrosatellit instabilite riski ile ilişkisi

Değişkenler		PD-1 Pozitif İmmün Hücre Sayısı		p değeri
		Ort.±SS	Ortanca (Min-Maks)	
MLH-1 ekspresyonu	Kayıp	0,00±0,00	0,00 (0,00-0,00)	0,778 ^a
	Var	1,08±3,85	0,00 (0,00-30,00)	
MSH-2 ekspresyonu	Kayıp	0,20±0,63	0,00 (0,00-2,00)	0,776 ^a
	Var	1,12±3,93	0,00 (0,00-30,00)	
MSH-6 ekspresyonu	Kayıp	0,67±1,15	0,00 (0,00-2,00)	0,336 ^a
	Var	1,08±3,86	0,00 (0,00-30,00)	
PMS-2 ekspresyonu	Kayıp	0,66±2,26	0,00 (0,00-11,00)	0,747 ^a
	Var	1,14±4,04	0,00 (0,00-30,00)	
MSI-H Risk	Yok	1,18±4,12	0,00 (0,00-30,00)	0,793 ^a
	Var	0,58±2,05	0,00 (0,00-11,00)	
Ort:Ortalama, SS:Standart Sapma, Min:Minimum, Maks:Maksimum, a:Mann-Whitney U testi				

4.3.20. Sağkalım Oranı ve Takip Süresi

Çalışmaya dahil edilen 200 vakanın sağkalım ve mortalite bilgisine ulaşıldı. Hastaların 37'si (%18,5) eksitus idi. Eksitus olan vakaların 15'i (%40,5) derece 1, 22'si (%59,5) ise derece 2 idi. Vakalara ait ortalama takip süresi ise 83,82±51,89 ay olarak bulundu.

Çalışmamızda PD-L1 ve PD-1'in sağkalım ile takip süresi arasındaki ilişkisi ve sağkalıma etki eden risk faktörlerinin istatistiksel analizi yapılmıştır.

4.3.21. Neoplastik Hücrelerde PD-L1 Ekspresyonunun Sağkalım Oranı ve Takip Süresi ile İlişkisi

PD-L1 pozitifliği ($\geq$ %1'den fazla membranöz-sitoplazmik boyanma) sağkalım oranı ve takip süresi ile kıyaslandığında yalnızca takip süresi için anlamlı fark bulundu ($p=0,047$). Negatif grupta takip süresi (sağkalım süresi) ortalaması 88,25±50,15 ay iken bu ortalama pozitif grupta 72,97±54,85 ay olarak saptandı. PD-L1 pozitif vakaların 11'(%19) eksitus, 47'si (%81) ise halen yaşamaktadır. Sağkalım

oranı ile PD-L1 pozitifliği kıyaslandığında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,914) (Tablo 27).

Tablo 27. PD-L1 ekspresyonunun sağkalım oranı ve takip süresi ile ilişkisi

Değişkenler		Sitoplazmik-Membranöz Boyanma		p değeri
		Negatif (<%1)	Pozitif (≥%1)	
Sağkalım Oranı, n(%)	Exitus	26 (18,3)	11 (19,0)	0,914 ^a
	Yaşıyor	116 (81,7)	47 (81,0)	
Takip Süresi (ay)	Ort.±SS	88,25±50,15	72,97±54,85	0,047 ^c
	Ortanca (Min-Maks)	90,50 (1,00-181,00)	62,00 (1,00-189,00)	
Ort:Ortalama, SS:Standart Sapma, Min:Minimum, Maks:Maksimum, a:Ki-kare testi, c:Mann-Whitney U testi				

4.3.22. Neoplastik Hücrelerde PD-L1'in Değişen Oranlardaki Ekspresyon Yüzdelерinin Sağkalım Oranı ve Takip Süresi ile İlişkisi

PD-L1'in neoplastik hücrelerde değişen oranlardaki ekspresyon yüzdeleriyle sağkalım oranı ve takip süresi arasındaki ilişki kıyaslandığında anlamlı fark saptanmamıştır (Sırasıyla p değeri p=0,931, p=0,102) (Tablo 28).

Tablo 28. PD-L1 ekspresyonunun değişen oranlarının sağkalım oranı ve takip süresi ile ilişkisi

Değişkenler		Sitoplazmik-Membranöz Boyanma				p değeri
		<%1	≥%1- <5	≥%5- <%50	≥%50	
Sağkalım oranı, n(%)	Exitus	26 (18,3)	5 (18,5)	3 (15,8)	3 (25,0)	0,931 ^a
	Yaşayan	116 (81,7)	22 (81,5)	16 (84,2)	9 (75,0)	
Takip Süresi (ay)	Ort.±SS	88,25±50,15	82,44±56,11	70,16±52,62	56,08±55,45	0,102 ^b
	Ortanca (Min-Maks)	90,50 (1,00-181,00)	84,00 (1,00-169,00)	61,00 (17,00-189,00)	30,00 (1,00-162,00)	
Ort: Ortalama, SS:Standart Sapma, Min:Minimum, Maks:Maksimum, a:Fisher-exact testi, b:Mann-Whitney U testi						

4.3.23. PD-L1 Pozitif İmmün Hücre Varlığının Sağkalım Oranı ve Takip Süresi ile İlişkisi

Neoplazmdaki PD-L1 pozitif immün hücre varlığının sağkalım oranı ve takip süresi arasındaki ilişki Tablo 29’da verilmiştir. Sağkalım oranı açısından anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,008$). PD-L1 pozitif immün hücre saptanan grupta ölüm oranı anlamlı derecede yüksektir.

Tablo 29. PD-L1 pozitif immün hücre varlığının sağkalım oranı ve takip süresi ile ilişkisi

Değişkenler		PD-L1 pozitif İmmün Hücre Varlığı		p değeri
		Yok	Var	
Sağkalım Oranı, n(%)	Exitus	24 (14,9)	13 (33,3)	0,008 ^a
	Yaşayan	137 (85,1)	26 (66,7)	
Takip Süresi (ay)	Ort.±SS	84,36±49,28	81,59±62,21	0,618 ^b
	Ortanca	83,00	91,00	
	(Min-Maks)	(1,00-181,00)	(1,00-189,00)	

Ort:Ortalama, SS:Standart Sapma, Min:Minimum, Maks:Maksimum, a:Ki-kare testi, b: Mann-Whitney U testi

4.3.24. Neoplastik Hücrelerde Membranöz PD-L1 Ekspresyonunun Sağkalım Oranı ve Takip Süresi ile İlişkisi

PD-L1 pozitif tümöral hücrelerdeki membranöz boyanma varlığının sağkalım oranı ve takip süresi ile ilişkisine Tablo 30’da yer verilmiş olup bu parametreler ile anlamlı fark saptanmamıştır (Sırasıyla p değerleri $p=1,000$, $p=0,133$).

Tablo 30. Neoplastik hücrelerde membranöz PD-L1 ekspresyonunun sağkalım oranı ve takip süresi ile ilişkisi

Değişkenler		PD-L1 Pozitif Membranöz Boyanma		p değeri
		Yok	Var	
Sağkalım Oranı, n(%)	Exitus	35 (18,7)	2 (15,4)	1,000 ^a
	Yaşayan	152 (81,3)	11 (84,6)	
Takip Süresi (ay)	Ort.±SS	85,16±51,26	64,62±59,15	0,133 ^b
	Ortanca	84,00	34,00	
	(Min-Maks)	(1,00-181,00)	(14,00-189,00)	

Ort:Ortalama, SS:Standart Sapma, Min:Minimum, Maks:Maksimum, a:Fisher-exact testi b:Mann-Whitney U testi

4.3.25. PD-1 Pozitif İmmün Hücre Varlığının Sağkalım Oranı ve Takip Süresi ile İlişkisi

Çalışmamızda PD-1 pozitif immün hücre varlığının sağkalım oranı ve takip süresi ile ilişkisi Tablo 31’de gösterilmiştir. Her iki parametre ile anlamlı fark yoktur (sırasıyla p değerleri $p=0,579$, $p=0,766$). Ayrıca PD-1 pozitif immün hücre sayısı ile sağkalım oranı kıyaslandığında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,445$)

Tablo 31. PD-1 pozitif immün hücre varlığının sağkalım oranı ve takip süresi ile ilişkisi

Değişkenler		PD-1 Pozitif İmmün Hücre Varlığı		p değeri
		Yok	Var	
Sağkalım Oranı, n(%)	Exitus	34 (19,3)	3 (12,5)	0,579 ^b
	Yaşayan	142 (80,7)	21 (87,5)	
Takip Süresi (ay)	Ort.±SS	84,27±51,97	80,50±52,29	0,766 ^a
	Ortanca	83,00	81,00	
	(Min-Maks)	(1,00-189,00)	(1,00-179,00)	

Ort:Ortalama, SS:Standart Sapma, Min:Minimum, Maks:Maksimum, a: Mann-Whitney U testi, b:Fisher-exact testi

4.3.26. PD-1 Pozitif İmmün Hücre Sayısının Sağkalım ile İlişkisi

Çalışmamızda PD-1 pozitif immün hücre sayısı ile sağkalım ilişkisine Tablo 32’te yer verilmiştir. PD-1 pozitif immün hücreler ile sağkalım kıyaslandığında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,445$).

Tablo 32. PD-1 pozitif immün hücre sayısının sağkalım ile ilişkisi

Değişkenler		PD-1 Pozitif İmmün Hücre Sayısı		p değeri
		Ort.±SS	Ortanca (Min-Maks)	
Sağkalım	Exitus	0,78±2,85	0,00 (0,00-13,00)	0,445 ^a
	Yaşıyor	1,14±4,03	0,00 (0,00-30,00)	

Ort:Ortalama, SS:Standart Sapma, Min:Minimum, Maks:Maksimum, a:Mann-Whitney U testi

4.3.27. Sağkalım Oranına Etki Eden Risk Faktörleri

Sağkalıma oranına etki eden risk faktörlerine tek değişkenli Cox regresyon analizi ile bakıldı (Tablo 33). Yalnızca PD-L1 pozitif immün hücre varlığı anlamlı risk faktörü olarak bulundu ($p=0,009$). PD-L1 pozitif immün hücre varlığı, olmayan gruba göre ölüm riskini 2,456 kat artırmaktadır.

Tablo 33. Sağkalıma oranına etki eden risk faktörleri için Cox Regresyon analizi

Değişkenler (Referans)		B	SH	p değeri	Hazard Oranı	%95 Güven Aralığı (Alt-Üst Sınır)
PD-L1 Stoplazmik-Membranöz Ekspresyon Yüzdesi	$\geq 1- < 5$	0,075	0,489	0,879	1,077	0,414-2,807
	$\geq 5- < 50$	0,023	0,610	0,971	1,023	0,309-3,384
	≥ 50	0,681	0,613	0,266	1,977	0,595-6,567
PD-L1 Sitoplazmik Membranöz Ekspresyonu	Var	0,190	0,360	0,599	1,209	0,597-2,449
PD-L1 Pozitif İmmün Hücre Sayısı		0,089	0,056	0,109	1,093	0,980-1,220
PD-L1 Pozitif İmmün Hücre Varlığı (Yok)	Var	0,898	0,345	0,009	2,456	1,248-4,833
PD-L1 Membranöz Ekspresyonu	Var	0,071	0,728	0,922	1,074	0,258-4,474
PD-1 Pozitif İmmün Hücre Sayısı		-0,026	0,050	0,598	0,974	0,883-1,075
PD-1 Pozitif İmmün Hücre	Var	-0,398	0,602	0,508	0,671	0,206-2,187
SH:Standart Hata, β : Beta Katsayısı						

5. TARTIŞMA

Merkezi sinir sisteminde en sık görülen tümörler olan meningiomlar tüm kraniyal sinir sistemi tümörlerinin %38'ini oluşturmaktadır. Meningiomların yaklaşık %65-70'i benign nitelikte olup bunlar derece 1 tümörlerdir. Kalan %20-30'u ise daha agresif seyirli olup derece 2 ve 3 meningiomları içermektedir (5). Mevcut terapötik yaklaşımlarla derece 1,2 ve 3 meningiomlarda 10 yıllık genel sağkalım oranı sırasıyla %84, %53, %0'dır. Cerrahi rezeksiyonun başarısı; tümörün yerleşim yerine, derecesine, boyutuna, hayati yapılarla olan ilişkisine, hastanın demografik özellikleri gibi birçok faktöre bağlı olup bazı durumlarda tümörde total rezeksiyon yapılamayabilir. Bu durumlarda alternatif olarak radyasyon tedavisi kullanılsa da tedavi yanıtı olmayan, progresif seyreden vakalara önerilebilecek etkili sistemik bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır (5). Kemoterapötik ajanlar, hedefe yönelik ilaçlar, anjiyogenez inhibitörleri ve somatostatin analogları dahil birçok alternatif ajan çalışılmış ancak dirençli vakaların olduğu bu alt grupta genel sağkalımı uzattığına dair net bir kanıt gösterilememiştir (50).

Tümöral hücrelerin bağışıklık sisteminden kaçma yeteneği kanser patofizyolojisinde büyük öneme sahiptir. Tümör mikroçevresindeki immün hücre popülasyonu tümörün progresyonuyla yakın ilişki içindedir. Meningiomlar kan-beyin bariyeri ile ilişki içinde olmayan bir neoplazm olup bağışıklık hücreleri için açık bir hedef haline gelmektedir. Son zamanlarda yapılan meningiom immün mikroçevre çalışmalarında immünkontrol noktası moleküllerinin meningiomlarda değişen oranlarda eksprese edildiğini gösterilmiştir (51). Literatürdeki çalışmalarda anti PD-1/PD-L1 immünoterapisinin küçük hücreli dışı akciğer kanserleri, over ve mesane kanseri, malign melanom gibi farklı tümör gruplarında fayda gösterdiğine dair kanıtlar mevcuttur. Bu nedenle immünoterapi; rekürren ve etkili tedavi edilemeyen meningiom vakalarında umut verici bir tedavi stratejisi olabilir (52). Ancak literatürde meningiomlarda immün kontrol noktası molekülleriyle ilgili çalışmalar az sayıda ve sınırlı olup her çalışmada farklı veriler elde edilmiştir.

Han ve arkadaşlarının 96 adet meningiom vakasını dahil ettiği çalışmada vakaların 16'sı derece 1, 62'si derece 2, 18'i ise derece 3 'tür. Medyan yaşın 60 ve kadın popülasyonun (%59) baskın olduğu çalışmada ortalama olarak derece 1

vakalarda tümör hücrelerinin %0.91'i, derece 2 vakalarda tümör hücrelerinin %2.63'ü, derece 3 vakalarda ise tümör hücrelerinde %8.84 oranında PD-L1 ekspresyonu mevcuttur. Bunun sonucunda yüksek dereceli meningiomlarda daha yüksek oranda PD-L1 ekspresyonu olduğu ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Yaş ve cinsiyet ile anlamlı ilişki görülmemiştir (53).

Du ve ark.'nın 291 meningiom vakasını dahil ettiği çalışmada vakaların 195'i derece 1, 73'ü derece 2 ve 23'ü ise derece 3'tür. Çalışmada tümör hücreleri ve immün hücrelerin PD-L1 ekspresyon oranları immünohistokimyasal antikor düzeyinde ve PD-L1 mRNA düzey ölçümü için in situ hibridizasyon ile ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyon (RT-PCR) yöntemi kullanılarak korelasyon durumu araştırılmıştır. Bunun sonucunda derece 1 vakalarda yaklaşık % 40, derece 2 vakalarda %60, derece 3 vakalarda ise %80 oranında PD-L1 ekspresyonu saptanmıştır. Derece 2 ve derece 3 meningiomlarda PD-L1 ekspresyon oranında artışın kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (54).

Gerson ve ark.'nın 93 adet meningiom vakasını dahil ettiği kadın baskın (%70) popülasyonda tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyon durumu, histopatolojik parametrelerle ilişkisi ve prognoza olan etkisi 2 farklı klon (Ventana SP263, Dako 22C3) ile araştırılmış olup vakaların hiçbirinde PD-L1 ekspresyonu saptanmamıştır (55).

Karimi ve ark.'nın 93 adet meningiom vakasını dahil ettiği çalışmada vakaların 41'i derece 1, 43'ü derece 2, 9'u ise derece 3'tür. Medyan yaşın 59 , kadın baskın (%62) popülasyonun olduğu çalışmada tümör hücrelerinde % 43 oranında PD-L1 pozitifliği saptanmıştır. Bunların %27'si derece 1, %47'si derece 2, %67'si ise derece 3'tür. PD-L1 pozitifliği ile derece dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (56).

Everson ve ark.'nın 115 meningiom vakasını dahil ettiği, medyan yaşın 60 olduğu, kadın baskın popülasyonda (%52), tümör hücrelerinde derece 3 vakalarda %25 oranında PD-L1 ekspresyonu saptanırken; derece 1 ve 2 meningiomlarda PD-L1 ekspresyonu saptanmamıştır (57).

Hao ve ark.'nın 92 adet kafa tabanı yerleşimli meningiom vakasını dahil ettiği, medyan yaşın 49,3 olduğu, kadın baskın popülasyon içeren çalışmada vakaların 84'ü derece 1, 6'sı derece 2, 2'si ise derece 3 olup PD-L1 ekspresyonu ile

histopatolojik derece arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ancak TRAF7 mutasyonu saptanan meningiom vakalarının daha yüksek PD-L1 ekspresyonu gösterdiği izlenmiştir (58).

Yunnica ve ark.'nın VEGF-A ve PD-L1 'in immünohistokimyasal olarak meningiomlardaki durumunu araştırdığı, 60 meningiom vakasını dahil ettiği, medyan yaşı 42 olduğu, kadın baskın popülasyonda (%73) vakaların 30'u derece 1, 15'i derece 2, kalan 15'i ise derece 3'tür. Tümör hücrelerinde derece 1 vakaların %23'ü, derece 2 vakaların %73'ü, derece 3 vakaların ise %86'sında yüksek PD-L1 ekspresyonu saptanmış olup histopatolojik derecenin diğer klinik ve morfolojik parametrelerden bağımsız olarak PD-L1 ekspresyonunu belirleyen en güçlü faktör olduğu ifade edilmiştir. Ayrıca VEGF-A immün ekspresyonunun yüksek histopatolojik derece ile ilişkili olduğu saptanmıştır (59).

Özetle, literatürde meningiomlarda immünokontrol noktası molekülleriyle ilgili yapılan sınırlı sayıda çalışmada yüksek dereceli vakaların yüksek oranda PD-L1 ekspresyonu ile ilişkili olduğu ve farklı ekspresyon oranlarının varlığı dikkati çekmiştir. Ancak bir kısım çalışma bu sonuçla örtüşmemekle birlikte çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmalarda farklı antikör klonlarının kullanımı mevcuttur. Ayrıca bir kısım çalışmada doku microarray yönteminin kullanılması küçük dokularda PD-L1 ekspresyonunun tümör heterojenitesi nedeniyle tümör örneğinin tamamını temsil etmediği savunulmuştur. Bu nedenle rezeksiyon örneklerinde ekspresyon yüzdesi ve ekspresyon paterni ile ilgili ayrıntılı değerlendirmelerin hala yeterli olmadığı, ayrıca doğru moleküler analizler yardımıyla tümör mikroçevresindeki mutajenik yolların aydınlatılması için kapsamlı yeni çalışmalara ihtiyaç duyulduğu ifade edilmiştir (60,61).

Literatürdeki meningiomlar üzerinde yapılan çalışmaların birçoğu tümör hücrelerindeki PD-L1 ekspresyonunu sitoplazmik/membranöz olarak değerlendirmiştir (54,56). Bizim çalışmamızda vakaların 142'sinde (%71) PD-L1 ekspresyonu izlenmezken, 58'inde (%29) %1'den fazla, değişen oranlarda, sitoplazmik/membranöz PD-L1 ekspresyonu saptanmıştır. Pozitif saptanan vakaların % 43,1'i derece 1 iken, %56,9'u derece 2 meningiomlardır. Derece 2 meningiomlarda daha fazla PD-L1 ekspresyonu görülmektedir ancak histopatolojik derece artışı ile istatistiksel olarak anlamlı p değeri elde edilememiştir.

Karimi ve ark.'nın yaptığı çalışmada ileri yaş ile yüksek PD-L1 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmış, kadın baskın popülasyon içeren çalışmada cinsiyet ile anlamlı ilişki elde edilmemiştir (56). Literatüre bakıldığında çalışmaların birçoğu kadın baskın popülasyon içermekte, yaş ortalaması 23 ile 61 arasında değişmekteydi. Bu iki klinik parametre ile PD-L1 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki yoktu (53,57,62,63). Bizim çalışmamızda kadın baskın popülasyonda (%69), yaş ortalaması 56,12 olup PD-L1 ekspresyonu ile yaş ve cinsiyet arasında literatürle uyumlu olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Karimi ve ark.'nın çalışmasında tümör lokalizasyonu daha çok konveksite yerleşimli (%47) olup tümör lokalizasyonu ile PD-L1 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (56). Zhang ve ark.'nın çalışmasında tümör lokalizasyonu en sık infratentorial bölge yerleşimli (%71), Hao ve ark.'nın kafa tabanı yerleşimli meningiomlarda yaptığı çalışmada ise tümör lokalizasyonu en sık petroklival bölge ve sfenoid kanat yerleşimli olup PD-L1 ekspresyonu ile tümör lokalizasyonu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (52,58). Bizim çalışmamızda ise vakalar en sık supratentorial bölge yerleşimli (%84,5) olup tümör lokalizasyonu ile PD-L1 ekspresyonu arasında literatürle uyumlu olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Zhang ve ark., manyetik rezonans görüntüleme yardımıyla elde ettikleri tümör hacmi verilerini kıyasladığında; daha büyük tümör hacmine sahip vakaların, küçük hacme sahip olanlara göre daha yüksek PD-L1 ekspresyonu gösterdiğini saptamıştır (52). Karimi ve ark. ise tümör çapı artışı ile PD-L1 ekspresyonu arasında anlamlı fark saptamıştır (56). Bizim çalışmamızda tümör çap ortalaması 3,67 cm olup çap artışı ile PD-L1 ekspresyonu arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Zhang ve ark., 93 meningiom vakasını dahil ettiği, tümöral PD-L1 ekspresyonu ve tümör mikroçevresindeki CD8 pozitif T lenfositler ile klinikopatolojik özellikler arasındaki ilişkiyi incelediği retrospektif çalışmada tümör nüksü ile PD-L1 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmamış, immükontrol noktası biyobelirteçlerinin tümör nüksünü ön görmede prognostik değeri olmadığını savunmuştur (52). Karimi ve ark. ise tümör hücrelerindeki PD-L1 ekspresyonunun tümör nüksünü belirlemede iyi bir prognostik faktör olduğunu göstermiştir (56). Bizim çalışmamızda PD-L1 ekspresyonu ve tümör nüksü arasında istatistiksel olarak

anlamli ilişki saptanmamıştır. Burada PD-L1 ekspresyonunun tümör nüksünü  n görmede prognostik bir faktör olmadığı çıkarımında bulunmaktayız.

Çalışmamızda tüm vakalarda 10 büyük büyütme alanında mitoz figürü sayısal değişken olarak da değerlendirilmiş olup ortalama mitoz sayısı ile PD-L1 ekspresyonu arasında anlamli ilişki görülmemiştir. 1 büyük büyütme alanında en geniş hat boyunca tümöral hücreler (selülarite) sayısal veri olarak değerlendirilmiş ancak PD-L1 ekspresyonu ile anlamli fark saptanmamıştır. Literatürde meningiomlarda PD-L1 ekspresyonu ile ilgili çalışmaların sınırlı sayıda olması, kısıtlı histomorfolojik parametreler ile değerlendirilmesi nedeniyle PD-L1'in mitoz sayısı ve selülarite ile ilişkisini içeren herhangi bir veri bulunamamıştır. Ayrıca PD-L1'in hem %1'den fazla ekspresyonu, hem de değişen oranlardaki ekspresyonları ana morfolojik parametreler (Hiperselülarite, küçük nükleus, makronükleol, patern kaybı, spontan nekroz, beyin invazyonu) ile tek tek karşılaştırılmış olup hiçbir parametre ile anlamli sonuç elde edilmemiştir.

Genomik instabilite, tümör hücrelerinin belirgin bir özelliğidir ve kusurlu DNA onarım mekanizmalarının bir sonucudur. Mikrosatellit instabilite (MSI) DNA onarım mekanizmalarının bozulmasından kaynaklanan bir tür genomik istikrarsızlıktır. Kanserlerin MSI fenotipinin önemi, hastalığın klinik seyri, tedaviye yanıt ve sağkalım sonuçlarıyla ilişkisini gösteren gelişmekte olan bir alandır. Çoklu organ kanseri (kolon, endometrium, over, mide, mesane, beyin,..) risk artışıyla karakterize herediter geçişli bir hastalık olan Lynch sendromunda MSI'nin önemi büyüktür (7). Son zamanlarda yapılan araştırmalar sonucu glioblastomlar, anaplastik astrositomlar, oligodendrogliomlar gibi beyin tümörlerinde de MSI-H risk varlığı dikkati çekmektedir (64). Literatürde meningiomların alt gruplarında da MSI varlığını saptayan çalışmalar mevcuttur. Sobrido ve ark.'nın 32 meningiom vakasını dahil ettiği, yaş ortalamasının 57,6 olduğu, kadın baskın popülasyonda (% 78,1) polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle mikrosatellit gen lokuslarının incelendiği çalışmada vakaların yalnızca 2'sinde (%6,3) mikrosatellit instabilite riski saptanmıştır ve her ikisi de derece 2 meningiomdur (65). Pecina ve ark.'nın 50 meningiom vakasını dahil ettiği, ortalama yaşın 63 olduğu, kadın baskın popülasyonda (%56) PCR yöntemiyle MSI riski incelendiğinde (MLH-1, MSH-2, AXIN1, CDH1 ve DVL3 genleri) araştırılan numunelerin %38'i bir mikrosatellit

lokusunda, %16'sı iki mikrosatellit lokusunda ve %13,3'ü üç mikrosatellit lokusunda genomik instabilite gösterdiği saptandı. Toplamda vakaların %58'inde MSI açısından yüksek riskin mevcut olduğu görüldü (48). Chen ve ark.'nın 43 meningiom vakasını dahil ettiği, yaş ortalamasının 50 olduğu kadın baskın popülasyonda 9 farklı mikrosatellit gen lokusunu PCR yöntemi ile incelediği çalışmada, vakaların %11,6'sında MSI açısından yüksek risk bulunmuştur (66). Simon ve ark. ise literatürün aksine 44 meningiom vakasını dahil ettiği, 9 adet kromozom üzerindeki 33 adet mikrosatellit gen lokusunun PCR yöntemiyle incelendiği çalışmada vakaların hiçbirinde MSI açısından risk saptanmamıştır (67). Bizim çalışmamızda ise MMR proteinlerinin (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) durumu immünohistokimyasal olarak değerlendirilmiş olup 164 vakada (%82) tüm MMR proteinlerinin nükleer ekspresyonu korunurken, 36 vakada (%18) en az 1 işaretleyicide nükleer ekspresyon kaybı görülmektedir. Literatür ile uyumlu olarak meningiom vakalarının bir alt grubunda MSI açısından yüksek risk olduğu saptanmıştır.

Bupathi ve ark. kolorektal kanserler üzerinde yaptığı çalışmada MSI-H tümörlerin immünoterapiye daha iyi yanıt verdiği gösterilmiştir. Özellikle MSI açısından yüksek riskli tümörlerin daha fazla immün kontrol noktası molekülü eksprese ettiği ve immünoterapiden daha fazla fayda sağladığı belirtilmiştir (8). Bahsi ve ark.'nın gastrik kanserler üzerinde yaptığı, immünohistokimyasal olarak PD-L1 ekspresyonu ile MSI arasındaki ilişkiyi incelediği çalışmada, yüksek PD-L1 ekspresyonu ile MSI arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (68). Literatürde meningiomlardaki PD-L1 ekspresyonunun mikrosatellit instabilite ile ilişkisini karşılaştıran bir çalışma bildiğimiz kadarıyla bulunmamaktadır. Buradan yola çıkıldığında çalışmamızda farklı olarak PD-L1 ekspresyonu ile meningiomlardaki MMR proteinlerinin ekspresyon durumu ve MSI-H risk saptanan vakalar tek tek kıyaslanmıştır. MMR proteinleri ile PD-L1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. MMR proteinlerinde ekspresyon kaybı olup PD-L1 ekspresyonu gösteren az sayıda vaka olduğundan ötürü anlamlı ilişki saptayamadığımızı düşünmekteyiz. MSI-H olan 11 vakada (%19) PD-L1 ekspresyonu izlenirken istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Literatürde PD-L1 ekspresyonu birçok kanser türünde genel olarak membranöz boyanma şeklinde değerlendirilmektedir. PD-L1 ekspresyonu mide,

karaciğer, böbrek, pankreas ve over kanserlerinde kötü prognoz ile ilişkilidir. Ancak, PD-L1 ekspresyonunun daha iyi prognoz ile seyrettiği meme ve deri kanserleri (Merkel hücreli karsinom) de bildirilmektedir (69). Buradan yola çıkarak çalışmamızda PD-L1'in stoplazmik/membranöz ekspresyonu yanısıra yalnızca membranöz ekspresyonunun klinikopatolojik veriler ile ilişkisi de değerlendirilmiştir. Johnson ve ark. 54 meningiom vakasını dahil ettiği çalışmada vakaların 31'i derece 1, 16'sı derece 2, 11'i ise derece 3'tür. Tüm vakaların yalnızca 4'ünde PD-L1'in membranöz ekspresyonu saptanmış olup bunlar derece 1 meningiomların yalnızca 1'ini (%3), derece 2 meningiomların yalnızca 1'ini (%6), derece 3 meningiomların ise 2'sini (%18) oluşturmaktadır. Literatürde Han ve ark.'nın yaptığı çalışma ile korele bulunmuş olup yüksek dereceli meningiomlarda yüksek PD-L1 ekspresyonu olduğu kanısına varılmıştır. Ayrıca yüksek dereceli vakalarda beyin invazyonunun PD-L1 ile ilişkisine bakıldığında anlamlı ilişki saptanmadığını bu bağlamda daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğunu buna göre literatür korelasyonunun daha iyi anlamlandırılacağı vurgulanmıştır (70). Bi ve ark. ise çalışmalarında yüksek dereceli meningiomlarda PD-L1 ekspresyonunu negatif prognostik faktör olarak yorumlamıştır (71). Benzer şekilde Gerson ve ark. doku microarray yöntemiyle 93 meningiom vakasını membranöz olarak değerlendirmeyi amaçladığı çalışmada vakaların hiçbirinde ekspresyon saptanmadığını, bu durumun mevcut küçük volümdeki tümör örneğinin neoplazmin tamamını yansıtmadığını ileri sürmektedir. (55). Bizim çalışmamızda ise yüksek dereceli meningiomlarda (derece 2) daha yüksek oranda PD-L1 membranöz ekspresyonu saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Bu bağlamda PD-L1'in yalnızca membranöz ekspresyonu tümör agresifliği gösteren olumsuz prognostik bir faktör olarak literatür ile uyumlu sonuç vermiştir. Mevcut çalışmalara ek olarak çalışmamızda ana histomorfolojik parametreler PD-L1 ile kıyaslandığında spontan nekroz ve beyin invazyonu olan vakalarda istatistiksel olarak anlamlı membranöz PD-L1 ekspresyon artışı saptanmış olup literatüre katkı sağlamaktadır.

Çalışmamızda PD-L1'in membranöz ekspresyonu demografik özellikler ve diğer histopatolojik parametreler ile kıyaslandığında yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu ve nüks ile anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ancak tümör çapı ile kıyaslandığında sitoplazmik/membranöz değerlendirmenin aksine membranöz PD-L1

ekspresyonu ile anlamlı ilişki mevcuttur. Yani daha büyük çapa sahip vakalarda anlamlı oranda artmış PD-L1 ekspresyonu saptanmış olup daha önce açıklandığı üzere literatürde yapılan benzer çalışmalar ile uyumludur (52,56). 1 büyük büyütme alanında en geniş hatta tümöral hücre sayısı (selülarite) sayısal değişken olarak değerlendirildiğinde membranöz PD-L1 ekspresyonu ile anlamlı fark saptanmazken, 10 büyük büyütme alanında mitoz figürü sayısal değişken olarak değerlendirildiğinde mitoz sayısı artışı ile PD-L1 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Literatürde meningiomlarda mitoz ve selülarite değerlendirmesinin PD-L1 ile ilişkisini tanımlayan bir çalışma bulunamamıştır.

Çalışmamızda MMR proteinlerinde ekspresyon kaybı olan vakaların hiçbirinde membranöz PD-L1 ekspresyonu saptanmamıştır. Aynı şekilde MSI-H olan vakalarda da PD-L1 ekspresyonu saptanmadığından anlamlı sonuç elde edilememiştir.

Tümör gelişimi ve büyümesi, tümöral hücrelerinin genetik/moleküler değişimine ek olarak uygun bir mikroçevre gerektirir. Tümör içine sızan bağışıklık hücreleri tümör gelişimini ve progresyonunu destekleyen karmaşık bir mikroçevrenin parçasıdır. İmmün hücrenin tipi ve işlevine göre malignite oluşumu baskılayarak veya destekleyerek hastalığın progresyonunda önemli rol oynamaktadır (72). Son zamanlarda meningiomlarda doku microarray yöntemi yardımıyla imünohistokimyasal olarak PD-L1 ekspresyonunun değerlendirildiği çalışmalarda yüksek dereceli meningiomlarda tümör mikroçevresindeki immünsupresyonda PD-L1 ekspresyonunun bir rolü olduğu düşünülmektedir (72,73). Karimi ve ark. hem immün hücrelerde hem tümör hücrelerinde %43 oranında PD-L1 ekspresyonu saptamıştır (56). Du ve ark.'nın çalışmasında meningioma mikroçevresinde daha çok T lenfositlerin bulunduğunu, yüksek dereceli meningiomlarda bu lenfoid hücre popülasyonunun azaldığı böylece yüksek dereceli meningiomlarda daha immünsüpresif bir mikroçevrenin var olduğunu saptamışlardır. Tümöral hücreler yanı sıra mevcut mikroçevredeki immün hücrelerin de PD-L1 eksprese ettiği ancak prognostik açıdan anlamı olmadığını belirtmişlerdir (54). Han ve ark. meningiom vakalarında eksprese edilen PD-L1'in %43,3 oranında immün hücrelere (makrofajlar) ait olduğunu saptamıştır. Ancak PD-L1 pozitif saptanan immün hücrelerin histopatolojik derece, nüks ve prognostik açıdan sağkalıma etkisi

olmadığını belirtmiştir (53). Li ve ark. yüksek dereceli meningiomlarda tümör mikroçevresinde PD-L1 ekspresyonunun daha çok tümör hücresi kaynaklı olduğunu ve immün hücrelerde daha az PD-L1 ekspresyonunun olduğunu saptamış, bu immün hücrelerin prognostik olarak anlam ifade etmediğini belirtmişlerdir. Ayrıca periferik kandaki myeloid hücrelerde PD-L1 ekspresyonu değerlendirilmiş, sağlıklı kontrol vakalarıyla kıyaslandığında anlamlı bir artış saptanmıştır. Yani meningiomlarda histopatolojik derece arttıkça hem lokal hem sistemik immünsüpresyon mekanizmalarının anlamlı derecede devreye girdiği anlaşılmıştır (63).

Bizim çalışmamızda vakaların 145'inde (%72,5) 10'luk büyütmede neoplazma eşlik eden lenfosit görülmüştür. 39 vakada (%19,5) PD-L1 pozitif immün hücre saptanmış olup histopatolojik parametreler ile tek tek kıyaslandığında yalnızca spontan nekroz görülen vakalarda bu hücrelerde anlamlı derecede artış saptanmıştır. Reiniger ve ark. akciğer adenokarsinomlarında tümör nekrozu saptanan vakalarda tümör hücrelerinde daha yüksek PD-L1 ekspresyonu saptandığı; immün hücrelerde ise artmış PD-L1 ve PD-1 ekspresyonunu saptandığını bildirmiştir (74). Ayrıca demografik özellikler ve diğer histopatolojik parametreler ile PD-L1 pozitif immün hücreler kıyaslanmış olup daha yüksek dereceli vakalarda artmış PD-L1 pozitif immün hücreler saptanmıştır, literatür ile nispeten uyumludur. Ek olarak PD-L1 pozitif immün hücreler ile MMR proteinleri ve MSI riski kıyaslandığında anlamlı ilişki görülmemiştir.

Everson ve ark.'nın çalışmasında meningiomlarda 52 vakanın 24'ünde (%46) tümörü infiltre eden lenfositlerde PD-1 ekspresyonu saptamıştır. Ancak immün hücrelerdeki PD-1 ekspresyonu meningiomların farklı derecelerinde benzer oranlarda bulunmuştur (57). Bi ve ark.'nın çalışmasında anaplastik meningiomlarda PD-L1 eksprese eden tümör hücrelerinde artış görülürken, daha düşük oranda PD-1 pozitif immün hücreler olduğuna değinmektedir. Bu durumda yüksek dereceli meningiomlarda tümör mikroçevresinde PD-1/PD-L1 ekspresyonu aracılı immünsuprese bir fenotip sergilendiğini düşündürmektedir (71). Du ve ark.'nın çalışmasında da benzer şekilde meningiomlarda agresif davranış arttıkça tümör mikroçevresinde PD-1 pozitif lenfositlerin belirgin oranda azaldığı saptanmıştır (54). Bizim çalışmamızda da meningiomlarda PD-1 pozitif immün hücreler değerlendirilmiş olup 24 vakada (%12) en az 1 adet PD-1 pozitif immün hücre

saptanmıştır. Ayrıca meningiomlarda hem PD-1 pozitif immün hücre varlığı hem de bu hücrelerin sayısal değişken olarak (artışı/ azalışı) verileri histopatolojik ve klinik parametreler ile tek tek kıyaslanmıştır. Histopatolojik derece artışı ile PD-1 pozitif hücrelerin varlığı ve sayısal artışı kıyaslandığında literatürdeki çalışmaların aksine anlamlı ilişki saptanmamıştır. Demografik özellikler ile kıyaslandığında herhangi bir parametre ile anlamlı ilişki saptanmazken, histopatolojik veriler ile kıyaslandığında yalnızca beyin invazyonu ile anlamlı ilişki elde edilmiştir. Yani beyin invazyonu bulunan vakalarda hem PD-1 pozitif immün hücre görülme sıklığı artmış, hem de bu hücrelerin sayıca artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş, bu durum kötü prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir. Literatürde meningiomlarda PD-1 pozitif immün hücreler ile beyin invazyonu ilişkisi durumunu değerlendiren bir çalışma bildiğimiz kadarıyla bulunmamaktadır.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda MSI-H tümörlerde T lenfosit ilişkili sitokinler açısından zengin, yoğun bir immün infiltratın olduğu vurgulanmaktadır (75). Bir başka çalışmada ise MSI-H tümörlerin mikroçevresinin PD-1, PD-L1, CTLA-4, LAG-3 ve IDO dahil olmak üzere birçok immün kontrol noktası molekülünü güçlü bir şekilde eksprese ettiği saptanmıştır (47). Le ve ark.'nın kolorektal kanserlerde yaptığı faz 2 klinik deney çalışmasında MSI-H tümörlerin MSI-L tümörlere göre PD-1 blokajına daha duyarlı olduğu ifade edilmiştir (76). Çalışmamızda hem PD-1 pozitif immün hücre varlığı hem de sayısal olarak artışı MMR proteinleri ve MSI-H olan vakalar ile kıyaslandığında anlamlı fark saptanmamıştır.

Hino ve ark.'nın malign melanomlar üzerine yaptığı çalışmasında tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonunun kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptanmış ve PD-L1 ekspresyonu yüksek olan vakalarda sağkalımın azaldığı belirtilmiştir (77). Nidamanuri ve ark. anti PD-1 tedavisi gören 8 meningiom vakasını incelediği retrospektif çalışmasında PD-L1 pozitif yüksek dereceli meningiomlarda sağkalımın uzadığı bildirilmiştir. PD-L1 pozitifliği her ne kadar kötü prognozla ilişkilendirilse de mevcut immünoterapi seçeneklerinin sağkalım uzamasında potansiyel bir rolü olduğu belirtilmiştir (78). Bizim çalışmamızda sitoplazmik/membranöz PD-L1 ekspresyonunun sağkalım oranı ile ilişkisine bakıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak vakaların takip süresi ile kıyaslandığında PD-L1 pozitif

vakaların takip süresinin (sağkalım süresi) anlamlı olarak kısaldığı görülmüştür. Buradan yola çıkarak PD-L1'in meningiomlarda kötü prognoz ile ilişkili olduğu kanısına varmaktayız. Sitoplazmik/membranöz PD-L1 ekspresyonunun değişen oranlardaki pozitifliği ve membranöz PD-L1 ekspresyonu da sağkalım ve takip süresi ile kıyaslandığında ise anlamlı sonuç elde edilememiştir.

Geniş çaplı bir meta-analiz çalışmasında tümörü infiltre eden immün hücrelerde PD-L1 ekspresyonunun düşük ölüm riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır (79). Bir başka meta analiz çalışmasında ise hem PD-1 hem PD-L1 ekspresyonu olan tümör infiltre eden immün hücrelerin sağkalım üzerinde olumlu etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (80). Bizim çalışmamızda ise PD-L1 pozitif immün hücre saptanan grupta sağkalım oranı anlamlı derecede düşüktür. Takip süresi ile anlamlı ilişki elde edilememiştir.

Sun ve ark. çalışmasında yüksek oranda PD-1 pozitif immün hücre saptanan kanser vakalarında sağkalım oranının azaldığı, ortalama sağkalım süresinin ise kısaldığı bildirilmiştir (81). Bizim çalışmamızda hem PD-1 immün hücre varlığı hem de PD-1 immün hücre sayısı değerlendirilmiş olup sağkalım ve takip süresi ile ilişkisi anlamlı değildir.

Ayrıca çalışmamızda sağkalıma etki eden risk faktörleri tek değişkenli Cox regresyon analiziyle değerlendirilmiş olup baktığımız değişkenler içerisinde yalnızca PD-L1 pozitif immün hücreler ile anlamlı ilişki mevcuttur. Buna göre PD-L1 pozitif immün hücre görülen vakalarda literatürün aksine ölüm riski 2,456 kat artmaktadır.

Gelerstein ve ark. yakın zamanlı bir çalışmasında ileri evre metastatik akciğer kanseri ve aynı zamanda intrakranial meningiomu bulunan bir hastaya uygulanan anti-PD1 tedavisi (Nivolumab) sonrası mevcut meningiom boyutunda önemli ölçüde gerileme olduğu bildirilmiştir (82). Dunn ve ark. çalışmasında ise mikrosatellit instabilitesi olan yüksek dereceli, rekürren bir meningiom alt grubunda anti-PD1 tedavisi sonrası tümörde belirgin gerileme kaydedilmiştir. Ayrıca yüksek tümör mutasyon yükü bulunan vakalarda immünoterapinin iyi bir seçim olabileceği belirtilmiştir (83). Bir başka çalışmada anti-PD1 tedavisi verilen rekürren meningiom vakalarında sağkalımın uzadığı saptanmış, immünoterapinin cerrahi veya radyasyon tedavisi alamayacak hasta grubunda tedavi seçeneği olabileceği bildirilmiştir (78). Bu nedenle nöroonkoloji alanında immünoterapi son zamanlarda ilgi odağı haline

gelmekte, meningiomlarda immünoterapi ile ilgili halen devam eden birçok klinik çalışma bulunmaktadır (5). Özetle, cerrahi olarak rezeke edilemeyen, radyasyon tedavisi alamayacak durumda, nüks eden, tedavi seçenekleri kısıtlı hastalarda immünoterapinin potansiyel bir tedavi seçeneği olabileceği; meningiomlarda prognozu ön görmek amacıyla PD-1/PD-L1 durumunun yardımcı olacağı düşünülmektedir. Ayrıca mikrosatellit instabilitesi olan vakaların immünoterapiye daha iyi cevap verdiği yönündeki çalışmalar sayesinde bazı kanser türlerinde rutinde bakıldığı gibi meningiomlarda da MMR proteinlerinin değerlendirilmesinin prognoza katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- Tümör hücrelerinde %29 oranında sitoplazmik/membranöz PD-L1 ekspresyonu saptanmıştır. %50'den fazla PD-L1 ekspresyonu gösteren vakaların oranı ise %6'dır.
- Meningiomlarda sitoplazmik/membranöz PD-L1 ekspresyonunun oldukça yaygın olduğu sonucuna varılmıştır.
- Stoplazmik/membranöz boyanma oranı yüksek dereceli olan vakalarda ve kadınlarda erkeklere göre daha fazla gözlenmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Diğer histopatolojik ve demografik özelliklerle de anlamlı ilişki bulunamamıştır.
- Tümör hücrelerinde yalnızca membranöz PD-L1 ekspresyonu %6,5 olup nispeten düşük bir orana sahiptir.
- Derece 2 meningiomlarda derece 1 meningiomlara göre daha yüksek membranöz PD-L1 ekspresyonu bulunmuştur.
- Spontan nekroz ve beyin invazyonu görülen vakalarda daha yüksek oranda membranöz PD-L1 ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlıdır.
- Tümör boyutu ve 10 BBA'da değerlendirilen mitoz sayısı arttıkça membranöz PD-L1 ekspresyon oranı artmaktadır, bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.
- PD-L1'in tümör hücrelerindeki ekspresyonu meningiomlarda tümör agresifliği ile yakından ilişkili olup kötü prognostik faktör olduğu sonucuna varılmıştır. Sitoplazmik/membranöz boyanmadan ziyade membranöz boyanmanın değerlendirilmesinin daha anlamlı olabileceği düşünülmektedir.
- Tümör içi lenfositlerde PD-L1 boyanma oranı %19,5 olarak bulunmuş olup tümör derecesinin artması ve spontan nekrozun saptanması PD-L1 pozitif immün hücre görülme oranını arttırmaktadır. Bu durum istatistiksel olarak anlamlıdır.
- Literatürde genel olarak meningiomlarda immün hücrelerin PD-L1 ekspresyonunun prognostik açıdan anlamlı olmadığı belirtilmektedir.

Ancak tümör agresifliği arttıkça tümör mikroçevresinde bulunan immün defansın da arttığı sonucuna varılmıştır.

- Tümör içi lenfositlerde PD-1 pozitif immün hücre oranı %12 bulunmuştur. Ancak histopatolojik derece artışı ile anlamlı sonuç elde edilememiştir.
- Beyin invazyonu bulunan vakalarda ise hem PD-1 immün hücre görülme oranı hem de PD-1 pozitif immün hücre sayısı artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.
- MMR proteinleri değerlendirilmesinde vakaların %18'inde en az bir belirteçte ekspresyon kaybı bulunmuştur ve bu oran meningiomlar için yüksektir. Mikrosatellit instabilite riski yüksek olan vakalarda ise PD-L1 ve PD-1 açısından ilişkisi kıyaslandığında anlamlı ilişki bulunamamıştır.
- Sitoplazmik/membranöz PD-L1 ekspresyonu saptanan vakaların ortalama sağkalım süresinin kısılması istatistiksel olarak anlamlı saptanırken, sağkalım oranı ile anlamlı ilişki bulunamamıştır. Membranöz PD-L1 ekspresyonu, sağkalım oranı ve ortalama sağkalım süresi ile kıyaslandığında ise anlamlı sonuç elde edilememiştir.
- PD-L1 pozitif immün hücre saptanan vakalarda sağkalım oranı anlamlı derece düşüş göstermektedir.
- Hem PD-1 immün hücre varlığı hem de PD-1 immün hücre sayısı değerlendirilmiş olup sağkalım ve takip süresi ile ilişkisi anlamlı değildir.
- Sağkalıma etki eden risk faktörlerine bakıldığında literatürün aksine PD-L1 pozitif immün hücre varlığı ölüm riskini anlamlı derecede arttırmaktadır. Bu hücrelerin tümör mikroçevresindeki varlığının immünsupresyondan sorumlu olduğunu, böylece tümörün bağışıklık sisteminden daha kolay kaçabileceği sonucuna varılmıştır.
- Meningiomlarda birçok kanser çeşidinde olduğu gibi tümör ve tümör mikroçevresindeki immün hücrelerde PD-L1/PD-1 yolağının prognoz açısından önemli olduğu sonucuna varılmıştır.
- İmmünkontrol noktası moleküllerinin meningiomlardaki durumunun rutinde araştırılması, klinik deneyimlerin artması, moleküler yolak incelemelerinin dahil edilmesi, bu alanda yapılan çalışmaların genişlemesi

sayesinde gelecekte tedavi seçeneği kısıtlı hastalarda immünoterapinin umut verici olumlu sonuçların olacağı düşünölmektedir.

- MMR proteinlerinde ekspresyon kaybı saptanan mikrosatellit instabilite riski yüksek olan rekürren meningiom vakalarında immünoterapidenden alınan faydanın yüksek olması nedeniyle bu alt grupta gelecekte daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu görüşündeyiz.



7. KAYNAKLAR

1. Buerki RA, Horbinski CM, Kruser T, Horowitz PM, James CD, Lukas R V. An overview of meningiomas. *Futur Oncol.* 2018;14(21):2161–77.
2. Kunimatsu A, Kunimatsu N, Kamiya K, Katsura M, Mori H, Ohtomo K. Variants of meningiomas: a review of imaging findings and clinical features. *Jpn J Radiol.* 2016 Jul 2;34(7):459–69.
3. Ostrom QT, Price M, Neff C, Cioffi G, Waite KA, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2015–2019. *Neuro Oncol.* 2022 Oct 5;24(Supplement_5):v1–95.
4. Üniversitesi G, Fakültesi T, Dalı NA. İntrakraniyal Meningiomlarda Epidemiyoloji ve Etiyoloji. *Türk Nöroşirürji Derg.* 2011;2(8):70–8.
5. Terabe M, Wu J. Rethinking immunotherapy in meningiomas. *Neuro Oncol.* 2021 Nov 2;23(11):1812–3.
6. Türkoğlu M, KAHVECİ K. İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri Ctlα-4 ve Pd-1/Pd-11'in İmmünoterapideki Yeri. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen Bilim Enstitüsü Derg.* 2019 Dec 10;10(2):210–8.
7. Hause RJ, Pritchard CC, Shendure J, Salipante SJ. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types. *Nat Med.* 2016 Nov 3;22(11):1342–50.
8. Bupathi M, Wu C. Biomarkers for immune therapy in colorectal cancer: mismatch-repair deficiency and others. *J Gastrointest Oncol.* 2016 Oct;7(5):713–20.
9. Patel N, Kirmi O. Anatomy and Imaging of the Normal Meninges. *Semin Ultrasound, CT MRI.* 2009;30(6):559–64.
10. Joung H. Lee. Meningeomas. 2008.
11. Keith L Moore AFD. Clinically Oriented Anatomy. 2013. 1721–1735 p.
12. P.D.D T. Fonksiyonel Nöroanatomi. 21st ed. 2003. 14–32 p.
13. Leslie P Gartner. Textbook of histology. 4th ed. Vol. 7. 2017. 240–242 p.
14. Topcu Cakir B. Ekstraaksiyel beyin tümörleri. *Türk Radyoloji Semin.* 2016 Jun 29;4(1):82–120.

15. Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2013–2017. *Neuro Oncol.* 2020 Oct 30; 22(Supplement_1):iv1–96.
16. Huntoon K, Toland AMS, Dahiya S. Meningioma: A review of clinicopathological and molecular aspects. *Front Oncol.* 2020 Oct 23;10(October):1–14.
17. Ogasawara C, Philbrick BD, Adamson DC. Meningioma: A review of epidemiology, pathology, diagnosis, treatment, and future directions. *Biomedicines.* 2021 Mar 21;9(3):319.
18. Barnholtz-Sloan JS, Kruchko C. Meningiomas: causes and risk factors. *Neurosurg Focus.* 2007;23(4):1–8.
19. Maiuri F, Mariniello G, Somma T, Guadagno E, Corvino S, Pagano S, et al. Meningiomas in premenopausal women: Role of the hormone related conditions. *Front Oncol.* 2020 Dec 11;10(December):1–8.
20. Niedermaier T, Behrens G, Schmid D, Schlecht I, Fischer B, Leitzmann MF. Body mass index, physical activity, and risk of adult meningioma and glioma : A meta-analysis. *Neurology.* 2015;85(15):1342–50.
21. Kuan A-S, Chen Y-T, Teng C-J, Wang S-J, Chen M-T. Risk of meningioma in patients with head injury: A nationwide population-based study. *J Chinese Med Assoc.* 2014 Sep;77(9):457–62.
22. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD CW. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. 5th ed. Lyon; 2021. 200–233 p.
23. Turan Y, Yılmaz T. İntrakranial menenjioma olgularının değerlendirilmesi: 72 hastanın analizi - Assessment of cases with intracranial meningioma: Analysis of 72 patients. *Dicle Tip Derg.* 2018;45(3):317–25.
24. Commins DL, Atkinson RD, Burnett ME. Review of meningioma histopathology. *Neurosurg Focus.* 2007 Oct;23(4):E3.
25. Gritsch S, Batchelor TT, Gonzalez Castro LN. Diagnostic, therapeutic, and prognostic implications of the 2021 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system. *Cancer.* 2022 Jan 11;128(1):47–58.
26. Özer H, Tuncer E, Saray G, Gürelik M, Öztoprak İ, Eğilmez R. Kordoid meningiom - Olgu sunumu: Nadir görülen tümörün klinikopatolojik Özellikleri ve ayırıcı tanısı. *Türk Patoloji Derg.* 2016;32(2):130–4.
27. Figen Söylemezoğlu. Meningiom Sınıflaması ve Histopatolojik Özellikleri. *Türk Nöroşirürji Derg.* 2011;2(26):84–90.

28. Kim JP, Park BJ, Lim YJ. Papillary Meningioma with Leptomeningeal Seeding. *J Korean Neurosurg Soc.* 2011;49(2):124.
29. Vaubel RA, Chen SG, Raleigh DR, Link MJ, Chicoine MR, Barani I, et al. Meningiomas with rhabdoid features lacking other histologic features of malignancy: A study of 44 cases and review of the literature. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2016;75(1):44–52.
30. Barresi V, Lioni S, Caliri S, Caffo M. Histopathological features to define atypical meningioma: What does really matter for prognosis? *Brain Tumor Pathol.* 2018 Jul 18;35(3):168–80.
31. Schniederjan MD MJ. Biopsy Interpretation of the Central Nervous System (Biopsy Interpretation Series). In: *Paper Knowledge Toward a Media History of Documents.* 5th ed. 2021. p. 283–97.
32. Solanke G, Monappa V, Kudva R. Histopathological Spectrum of Meningiomas with Emphasis on Prognostic Role of Ki67 Labelling Index. *Iran J Pathol.* 2020 May 1;15(3):197–204.
33. Backer-Grøndahl T, Moen BH, Torp SH. The histopathological spectrum of human meningiomas. *Int J Clin Exp Pathol.* 2012;5(3):231–42.
34. Menke JR, Raleigh DR, Gown AM, Thomas S, Perry A, Tihan T. Somatostatin receptor 2a is a more sensitive diagnostic marker of meningioma than epithelial membrane antigen. *Acta Neuropathol.* 2015 Sep 21;130(3):441–3.
35. Korhonen K, Salminen T, Raitanen J, Auvinen A, Isola J, Haapasalo H. Female predominance in meningiomas can not be explained by differences in progesterone, estrogen, or androgen receptor expression. *J Neurooncol.* 2006 Sep 25;80(1):1–7.
36. Ghanghoria PDA. Diagnostic and Prognostic evaluation of meningioma by IHC markers- A study of 100 cases. *J Med Sci Clin Res.* 2019 Feb 12;7(2):382–90.
37. Boulagnon-Rombi C, Fleury C, Fichel C, Lefour S, Marchal Bressenot A, Gauchotte G. Immunohistochemical Approach to the Differential Diagnosis of Meningiomas and Their Mimics. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2017 Apr;76(4):289–98.
38. Apra C, Peyre M, Kalamarides M. Current treatment options for meningioma. *Expert Rev Neurother.* 2018 Mar 4;18(3):241–9.
39. Yuzawa S, Nishihara H, Tanaka S. Genetic landscape of meningioma. *Brain Tumor Pathol.* 2016 Oct 13;33(4):237–47.
40. Güdük M, Özdoğan K, Pamir MN. Meningiomların moleküler biyolojisi / Molecular biology of meningiomas. *Türk Nöroşirürji Derg.* 2017;27(2):169–75.

41. Aboukais R, Zairi F, Baroncini M, Bonne N-X, Schapira S, Vincent C, et al. Intracranial meningiomas and neurofibromatosis type 2. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013 Jun 5;155(6):997–1001.
42. Lee YS, Lee YS. Molecular characteristics of meningiomas. *J Pathol Transl Med*. 2020 Jan 15;54(1):45–63.
43. Tez U, Boduroğlu A. Meningiomalarda TERT promoter mutasyonunun moleküler yöntemler ile araştırılması ve prognostik yerinin belirlenmesi. 2021;
44. Ott PA, Hodi FS, Robert C. CTLA-4 and PD-1/PD-L1 Blockade: New Immunotherapeutic Modalities with Durable Clinical Benefit in Melanoma Patients. *Clin Cancer Res*. 2013 Oct 1;19(19):5300–9.
45. Baş Aksu Ö, Şengül Ş. Immune Checkpoints and Inhibitors. *J Ankara Univ Fac Med*. 2020 Jan 23;72(3):262–7.
46. Patrick Fitzgibbons AL, Bartley AN, Broaddus RR, Shi C. Template for Reporting Results of DNA Mismatch Repair Testing With guidance from the CAP Cancer and CAP Pathology Electronic Reporting Committees. 2021;(June):1–3.
47. Llosa NJ, Cruise M, Tam A, Wicks EC, Hechenbleikner EM, Taube JM, et al. The Vigorous Immune Microenvironment of Microsatellite Instable Colon Cancer Is Balanced by Multiple Counter-Inhibitory Checkpoints. *Cancer Discov*. 2015 Jan 1;5(1):43–51.
48. Pećina-Šlaus N, Kafka A, Bukovac A, Vladušić T, Tomas D, Hrašćan R. Genetic changes of MLH1 and MSH2 genes could explain constant findings on microsatellite instability in intracranial meningioma. *Tumor Biol*. 2017 Jul 14;39(7):101042831770579.
49. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, Pawel J Von, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. 2019;389(10066):255–65.
50. Kaley T, Barani I, Chamberlain M, McDermott M, Panageas K, Raizer J, et al. Historical benchmarks for medical therapy trials in surgery- and radiation-refractory meningioma: a RANO review. *Neuro Oncol*. 2014 Jun 1;16(6):829–40.
51. Garzon-Muvdi T, Bailey DD, Pernik MN, Pan E. Basis for Immunotherapy for Treatment of Meningiomas. *Front Neurol*. 2020 Aug 28;11(August):1–11.
52. Zhang Y, Wang X, Shi M, Song Y, Yu J, Han S. Programmed death ligand 1 and tumor-infiltrating CD8+ T lymphocytes are associated with the clinical features in meningioma. *BMC Cancer*. 2022 Nov 12;22(1):1171.

53. Han SJ, Reis G, Kohanbash G, Shrivastav S, Magill ST, Molinaro AM, et al. Expression and prognostic impact of immune modulatory molecule PD-L1 in meningioma. *J Neurooncol*. 2016 Dec 13;130(3):543–52.
54. Du Z, Abedalthagafi M, Aizer AA, McHenry AR, Sun HH, Bray M-A, et al. Increased expression of the immune modulatory molecule PD-L1 (CD274) in anaplastic meningioma. *Oncotarget*. 2015 Mar 10;6(7):4704–16.
55. Gerson G, Silva PGB, Soares CEL, Chagas GCL, Rangel AR, Rodrigues AKA, et al. Meningiomas and the tumor microenvironment: expression of PD-L1 and expression of PD-L1 and interferon-gamma in the prognosis. *J Bras Patol e Med Lab*. 2020;56:1–8.
56. Karimi S, Mansouri S, Mamatjan Y, Liu J, Nassiri F, Suppiah S, et al. Programmed death ligand-1 (PD-L1) expression in meningioma; prognostic significance and its association with hypoxia and NFKB2 expression. *Sci Rep*. 2020 Aug 24;10(1):14115.
57. Everson RG, Hashimoto Y, Freeman JL, Hodges TR, Huse J, Zhou S, et al. Multiplatform profiling of meningioma provides molecular insight and prioritization of drug targets for rational clinical trial design. *J Neurooncol*. 2018 Sep 30;139(2):469–78.
58. Hao S, Huang G, Feng J, Li D, Wang K, Wang L, et al. Non-NF2 mutations have a key effect on inhibitory immune checkpoints and tumor pathogenesis in skull base meningiomas. *J Neurooncol*. 2019;144(1):11–20.
59. Yunnica Y, Afiati A, Usman HA, Hernowo BS. VEGF-A and PD-L1 Immunoexpression Association with Meningioma Histopathology Grade. *Glob Med Heal Commun*. 2019 Dec 31;7(3):206–12.
60. Udall M, Rizzo M, Kenny J, Doherty J, Dahm S, Robbins P, et al. PD-L1 diagnostic tests: a systematic literature review of scoring algorithms and test-validation metrics. *Diagn Pathol*. 2018 Dec 9;13(1):12.
61. El Jabbour T, Ross JS, Sheehan CE, Affolter KE, Geiersbach KB, Boguniewicz A, et al. PD-L1 protein expression in tumour cells and immune cells in mismatch repair protein-deficient and -proficient colorectal cancer: the foundation study using the SP142 antibody and whole section immunohistochemistry. *J Clin Pathol*. 2018 Jan;71(1):46–51.
62. Wang S, Liechty B, Patel S, Weber JS, Hollmann TJ, Snuderl M, et al. Programmed death ligand 1 expression and tumor infiltrating lymphocytes in neurofibromatosis type 1 and 2 associated tumors. *J Neurooncol*. 2018 May 9;138(1):183–90.
63. Li YD, Veliceasa D, Lamano JB, Lamano JB, Kaur G, Biyashev D, et al. Systemic and local immunosuppression in patients with high-grade meningiomas. *Cancer Immunol Immunother*. 2019 Jun 27;68(6):999–1009.

64. Leung SY, Chan TL, Chung LP, Chan ASY, Fan YW, Hung KN, et al. Microsatellite Instability and Mutation of DNA Mismatch Repair Genes in Gliomas. *Am J Pathol*. 1998 Oct;153(4):1181–8.
65. Sobrido MJ. Low frequency of replication errors in primary nervous system tumours. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 Sep 1;69(3):369–75.
66. Chen MN, Wang P, Zhang J, Zhou BY, Mao Q, Liu YH. Analysis of the role of hMLH1 hypermethylation and microsatellite instability in meningioma progression. *Genet Mol Res*. 2012;11(4):3933–41.
67. Simon M, Kokkino AJ, Warnick RE, Tew JM, von Deimling A, Menon AG. Role of genomic instability in meningioma progression. *Genes, Chromosom Cancer*. 1996 Aug;16(4):265–9.
68. Bahsi S, Yildiz I, Erdamar S, Goksel S, Tozun N, Aytac E, et al. Clinicopathological and prognostic significance of msi status and pd-l1 expression in turkish patients with gastric cancer. *UHOD - Uluslararası Hematol Derg*. 2021;31(4):246–54.
69. Yu J, Wang X, Teng F, Kong L. PD-L1 expression in human cancers and its association with clinical outcomes. *Onco Targets Ther*. 2016 Aug;Volume 9:5023–39.
70. Johnson MD. PD-L1 expression in meningiomas. *J Clin Neurosci*. 2018 Nov;57:149–51.
71. Bi WL, Wu WW, Santagata S, Reardon DA, Dunn IF. Checkpoint inhibition in meningiomas. *Immunotherapy* [Internet]. 2016 Jun 2;8(6):721–31. Available from: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/imt-2016-0017>
72. Domingues P, González-Tablas M, Otero Á, Pascual D, Miranda D, Ruiz L, et al. Tumor infiltrating immune cells in gliomas and meningiomas. *Brain Behav Immun*. 2016 Mar;53:1–15.
73. Proctor DT, Patel Z, Lama S, Resch L, van Marle G, Sutherland GR. Identification of PD-L2, B7-H3 and CTLA-4 immune checkpoint proteins in genetic subtypes of meningioma. *Oncoimmunology*. 2019 Jan 2;8(1):e1512943.
74. Reiniger L, Téglási V, Pipek O, Rojkó L, Glasz T, Vágvolgyi A, et al. Tumor necrosis correlates with PD-L1 and PD-1 expression in lung adenocarcinoma. *Acta Oncol (Madr)*. 2019 Aug 3;58(8):1087–94.
75. Dolcetti R, Viel A, Doglioni C, Russo A, Guidoboni M, Capozzi E, et al. High Prevalence of Activated Intraepithelial Cytotoxic T Lymphocytes and Increased Neoplastic Cell Apoptosis in Colorectal Carcinomas with Microsatellite Instability. *Am J Pathol*. 1999 Jun;154(6):1805–13.

76. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*. 2015 Jun 25;372(26):2509–20.
77. Hino R, Kabashima K, Kato Y, Yagi H, Nakamura M, Honjo T, et al. Tumor cell expression of programmed cell death-1 ligand 1 is a prognostic factor for malignant melanoma. *Cancer*. 2010 Apr 1;116(7):1757–66.
78. Nidamanuri P, Drappatz J. Immune checkpoint inhibitor therapy for recurrent meningiomas: a retrospective chart review. *J Neurooncol*. 2022;157(2):271–6.
79. Zhao T, Li C, Wu Y, Li B, Zhang B. Prognostic value of PD-L1 expression in tumor infiltrating immune cells in cancers: A meta-analysis. Yuan T, editor. *PLoS One*. 2017 Apr 28;12(4):e0176822.
80. Kim Y, Wen X, Cho NY, Kang GH. Intratumoral immune cells expressing PD-1/PD-L1 and their prognostic implications in cancer: a meta-analysis. *Int J Biol Markers*. 2018 Nov 21;33(4):467–74.
81. Sun S, Fei X, Mao Y, Wang X, Garfield DH, Huang O, et al. PD-1+ immune cell infiltration inversely correlates with survival of operable breast cancer patients. *Cancer Immunol Immunother*. 2014 Apr 11;63(4):395–406.
82. Gelerstein E, Berger A, Jonas-Kimchi T, Strauss I, Kanner AA, Blumenthal DT, et al. Regression of intracranial meningioma following treatment with nivolumab: Case report and review of the literature. *J Clin Neurosci*. 2017 Mar;37:51–3.
83. Dunn IF, Du Z, Touat M, Sisti MB, Wen PY, Umeton R, et al. Mismatch Repair Deficiency in High-Grade Meningioma: A Rare but Recurrent Event Associated With Dramatic Immune Activation and Clinical Response to PD-1 Blockade. *JCO Precis Oncol*. 2018 Nov;(2):1–12.